

Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* en América Latina

Juan F. Vesga G.¹, Jorge A. Cortés L.¹

Resumen

Streptococcus pneumoniae es un microorganismo de frecuente aparición como colonizador normal de la nasofaringe y como causante de enfermedad invasora especialmente dentro del grupo de edad de niños menores de 5 años, generando a nivel mundial una mortalidad de hasta 700 000 casos por año en niños menores de 2 años. El estudio de la antigenicidad capsular del *S. pneumoniae* ha llevado a la producción de vacunas, desde la compuesta por polisacáridos, inefectiva en el grupo de edad de niños menores, a la conjugada que mostró alta eficacia (97,4%) en prevenir la forma invasora de la enfermedad neumocócica en quienes completaron las 4 dosis propuestas. En una proyección del cubrimiento en Latinoamérica con las tres formas conjugadas de la vacuna disponibles, 7 valente, 9 valente y 11 valente, se muestra que la 11 valente cubriría un alto porcentaje de serotipos causantes de enfermedad invasora neumocócica y respalda la necesidad de implementar las vacunas conjugadas como medida masiva de salud pública. El objetivo del presente artículo es revisar el comportamiento del neumococo, de la vacuna conjugada disponible en América Latina y su potencial importancia en la región.

(Palabras claves: *Streptococcus Pneumoniae*, vacuna, serotipo).

Rev Chil Pediatr 77 (4); 341-349, 2006

Development, impact and effectiveness of a conjugated vaccine against *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae is a common nasopharynx colonizer, responsible of many invasive diseases, especially among children under 5 years-old, with the highest mortality in those less than 2 years-old. The study of antigenicity of *Streptococcus pneumoniae* capsule lead to the production of vaccines, beginning with polysaccharides vaccine (ineffective among infants), and after the conjugated vaccine (97.4% effectiveness with 4 doses). Based on the frequencies of the circulating serotypes in different countries in Latin America, the data shows an intermediate success with the 7-valent vaccine and better coverage with 11-valent. Vaccination against *Streptococcus pneumoniae* might be a very important public health measure in our continent.

(Key words: *Streptococcus pneumoniae*, vaccine, serotype).

Rev Chil Pediatr 77 (4); 341-349, 2006

1. Unidad de Infectología. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Trabajo recibido el 14 de marzo de 2006, devuelto para corregir el 19 de junio de 2006, segunda versión el 28 de junio de 2006, aceptado para publicación 31 de julio de 2006.

Correspondencia a: Jorge Alberto Cortés Luna. E-mail: jorgecortes@yahoo.com

GENERALIDADES

S. pneumoniae es un coco Gram positivo dispuesto en diplocococos capsulados. Su cápsula le confiere propiedades antigénicas, antifagocíticas contra macrófagos y polimorfonucleares del huésped y además permite su clasificación en más de 90 serotipos capsulares cuya distribución geográfica y demográfica permite establecer la pertinencia de la creación de una vacuna que incluya los serotipos más importantes para una zona establecida. La importancia clínica del *S. pneumoniae* recae en su virulencia.

S. pneumoniae es el colonizador más frecuente de la nasofaringe seguido por *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis* y aunque es el microorganismo más frecuente en la infección respiratoria en todos los grupos de edad su morbilidad y mortalidad es especialmente alta en niños desde los 2 a los 5 años^{1,2}.

En cuanto a su presentación clínica se podría diferenciar en una forma local de la enfermedad neumocócica que compromete sitios anatómicos normalmente colonizados como otitis o sinusitis, y una forma invasora de la enfermedad que implica compromiso de sitios estériles (meningitis, artritis, neumonía, peritonitis, bacteremia)².

Su importancia y frecuente aparición en la clínica determina también la resistencia observada a los antibióticos más frecuentemente usados en el tratamiento. Esto queda claro al ver que la resistencia del *S. pneumoniae* se ha cuadriplicado en las últimas 4 décadas desde el primer aislamiento resistente en Boston en 1963. Es importante saber que la resistencia a Blactámicos es la más frecuente y preocupante al hablar de *S. pneumoniae* y que su mecanismo a diferencia de otros gérmenes productores de Blactamasas, está mediada por la alteración estructural de las PBP (penicillin binding proteins) o proteínas de unión a la penicilina de las cuales la más frecuentemente alterada es la 2b. Esto determina resistencia a penicilina y en un alto porcentaje a cefalosporinas de tercera generación. El conocimiento preciso de los mecanismos y la dinámica de la resistencia a la penicilina ha permitido establecer una vigilancia ya no sólo de los serotipos invasores sino de la resistencia a los tratamientos, vigilancia que actualmente muestra que América Latina está

en un rango intermedio entre los países con altas tasas de resistencia ($> 40\%$) como Corea y países de Europa oriental y los de baja resistencia como EE.UU., Italia e Inglaterra³.

En el presente artículo revisamos el comportamiento normal del neumococo, la vacuna conjugada disponible en América Latina y su potencial importancia en la región tanto en protección contra las formas invasoras de la enfermedad como en la disminución de cepas resistentes de serotipos vacunales¹.

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

Se sabe que hasta el 95% de los niños menores de 3 años son portadores de *S. pneumoniae* y 40% de adultos en países desarrollados⁴. Por otro lado, la neumonía por *S. pneumoniae* genera una mortalidad de 1,2 millones personas/año de los cuales el 40% son menores de 5 años, además de 700 000 casos de mortalidad por año en niños menores de 2 años por sepsis y meningitis aguda bacteriana por *S. pneumoniae* a nivel mundial⁵.

En Latinoamérica, según reportes técnicos de la OPS, 550 000 niños menores de 5 años fallecieron en 1999, de los cuales 72 000 fueron por infección respiratoria aguda, de las cuales 80% eran neumonías y aproximadamente la mitad causadas por neumococo⁶. Es el mayor causante de NAC en países industrializados y 40 000 personas mueren al año en EE.UU. por enfermedad invasora neumocócica.

En cuanto a la enfermedad local se sabe que por cada niño menor de 1 año suceden 0,5 a 0,7 episodios de otitis media aguda y 0,5 a 1,2 en el segundo año de vida de los cuales el 59% es por *S. pneumoniae*⁴.

COLONIZACIÓN Y PORTADORES

Los estudios de portadores y edad de aparición del *S. pneumoniae* permiten establecer el movimiento y la dinámica del microorganismo para trasladarse de un grupo de edad a otro e identificar los serotipos colonizadores y su relación con los aislamientos patógenos.

En EE.UU. el promedio de edad de adquisición del *S. pneumoniae* es de 6 meses. A los 24 meses, 95% de los niños

están colonizados y 72% por lo menos con 2 serotipos diferentes. Esto no implica que este porcentaje de niños sufran enfermedad neumocócica, ya que se ha visto que los serotipos pobremente inmunogénicos son portados por períodos más largos de tiempo que los más inmunogénicos⁷.

Otros estudios relacionan la temprana adquisición de serotipos de *S. pneumoniae* con el número de hermanos del portador^{7,8}.

Como dato paradigmático de la colonización y como punto de referencia para estudios posteriores, se encuentra el estudio de Graten y col en 1989, en el cual el 100% de los niños en Papua Nueva Guinea estaban colonizados desde los primeros días de vida. La importancia de este estudio radica en las conclusiones que se sacaron posteriormente con datos obtenidos de estudios localizados en grupos de niños de diferentes extracciones y con diferentes condiciones de vivienda, lo que permitió relacionar de manera directa el porcentaje de colonización y morbilidad y mortalidad con los grupos sociales más degradados y el hacinamiento, así como la convivencia en orfanatos y guarderías, lo que soporta una teoría de dinámica de rebaño del *S. pneumoniae*. Esto implica la circulación permanente de serotipos de *S. pneumoniae*, ejemplo claro en los adultos mayores y cuidadores de niños colonizados que presentan una mayor tasa de colonización que el resto de la población adulta que en general suele presentar una tendencia a la caída en el porcentaje de portadores de serotipos circulantes a medida que aumenta la edad, tal vez por la adquisición de inmunidad de mucosas o bien por la disminución en la exposición al microorganismo⁹. Factores genéticos poblacionales pueden estar también relacionados con la adquisición temprana del *S. pneumoniae*⁹.

De igual manera se vio la proliferación de clones resistentes de *S. pneumoniae* asociado al uso de antibióticos^{8,10}.

En estos estudios, aproximadamente el 90% de las cepas incluidas pertenecían a los serotipos incluidos en la vacuna conjugada heptavalente. Esto deja espacio para un nuevo problema en las poblaciones expuestas a las vacunas bien sea con las vacunas de polisacáridos o conjugadas, que es el reemplazo de cepas vacunales con la posterior aparición de resistencias y probable aumento de la virulencia de cepas emergentes.

DESARROLLO DE VACUNAS

En la medida en que se estudió el poder antigenico de los polisacáridos capsulares se inició el desarrollo de vacunas que portaran los serotipos que se pensaban más importantes en ese momento. En 1978 salió una vacuna de 14 valencias que tuvo poca distribución y sobre la cual se arrojaron pocos datos. Posteriormente, en 1983 apareció la vacuna de polisacáridos de 23 valencias aprobada por la FDA en 1992. Esta vacuna generó la necesidad de una vacuna conjugada por la clara ineficacia en niños menores de 2 años, razón por la cual esta vacuna tiene actualmente indicaciones muy específicas como el uso en enfermedad renal crónica, esplenectomizados y VIH, todos mayores de 5 años¹¹.

Con el fin de generar una mejor inmunogenicidad se siguió el modelo de la vacuna conjugada para *Haemophilus influenza* por medio del cual se conjuga toxoide tetánico o diftérico CRM197 con los polisacáridos o serotipos vacunales para que de esa manera se pueda generar una respuesta celular de linfocitos T o timo dependiente que lleve a la creación de una memoria inmunológica mediada por linfocitos B de memoria productores de IgM e IgG en personas cuya inmadurez inmunológica no permite la inmunidad que no sea mediada por antígenos proteicos como son los niños menores de 2 años y últimamente algunos casos aislados de pacientes esplenectomizados con una incapacidad genética para responder adecuadamente con IgG a la vacuna de polisacáridos de 23 valencias^{12,13}.

Los serotipos capsulares agrupados en la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo PNCRM7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) fueron seleccionados para conformar esta vacuna por ser los más frecuentemente aislados en la vigilancia epidemiológica en países industrializados y los más asociados a enfermedad invasora y mortalidad, por lo cual se podría predecir *a priori* su eficacia. Los serotipos incluidos en esta formulación representan entre el 80 y el 90% de los causantes de la enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en EE.UU., Canadá, Oceanía y Europa, mientras que para Latinoamérica y Asia son menos del 65%¹⁴.

Actualmente, existen datos de eficacia protectora de una vacuna conjugada de 9 valencias contra *S. pneumoniae*, también

desarrollada por Wyeth, probada en poblaciones pediátricas de Sudáfrica y Gambia. En el primer país se aleatorizó a recibir la vacuna 9 valente neumocócica *versus* placebo, a una población de casi 40 000 niños con y sin infección por VIH. El estudio mostró que la vacuna 9 valente reducía la aparición de neumonía radiológicamente confirmada y que protegía contra los serotipos 1 y 5, no presentes en la vacuna 7 valente¹⁵. En Gambia, en un estudio doble ciego controlado, se comparó contra placebo la eficacia de esta vacuna en una población de 8 718 niños entre las 6 y 51 semanas de edad, mostrando una eficacia protectora de 77% contra enfermedad invasora y 37% contra un primer episodio de neumonía¹⁶.

La vacuna contra *S. pneumoniae* de 11 valencias incluiría los serotipos 1, 5, 3 y 7F, además de los presentes en la vacuna heptavalente. Esta formulación con 11 serotipos es desarrollada por diferentes laboratorios; Sanofi-Pasteur conjuga los 11 serotipos con una mezcla de toxoide diftérico y proteína tetánica y está siendo evaluada en estudios de fase III en niños filipinos, con resultados parciales de eficacia¹⁷. Por otro lado, Glaxo SmithKline desarrolló una vacuna que usa una forma recombinante de la proteína D de *H. influenzae* y de la cual se demostró tanto su inmunogenicidad como su seguridad en un estudio desarrollado con niños finlandeses¹⁸.

EFICACIA DE LA VACUNA PNCRM7

Uno de los primeros y más importantes estudios de eficacia de la vacuna heptavalente fue el realizado en el año 2000 por el Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. En un estudio doble ciego, multicéntrico se aleatorizaron un poco menos de 40 000 recién nacidos sanos a recibir la vacuna PNCRM7, el grupo estudio, contra un control que recibía la vacuna meningocócica, con un seguimiento a 3 años. Los desenlaces a estudiar eran la eficacia sobre la prevención de enfermedad invasora y de otitis media aguda.

De los casi 40 000 niños aleatorizados, 11 000 aproximadamente en cada brazo alcanzaron a completar las 4 dosis propuestas, con dosis a los 2, 4 y 6 meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses, midiendo títulos de anticuerpos 1 mes antes de la

primera dosis, 1 mes después de la tercera dosis y antes y después del refuerzo, para de esta manera evaluar la inmunogenicidad de la vacuna en cada etapa del esquema.

El seguimiento y el análisis de datos mostraron después de los tres años de seguimiento una efectividad del 97,4% en prevenir enfermedad invasora para quienes completaron el esquema en el grupo estudio PNCRM7, con 40 casos en total de enfermedad invasora, de los cuales 39 pertenecían al grupo control. Además se documentaron 9 casos de enfermedad por serotipos no vacunales, 3 en el grupo estudio (10F, 38) y 6 en el control (3, 6 A, 11 A, 18B, 19 A, 38) lo cual confirmaba por datos previos una protección cruzada para los serotipos 6A, 18B y 19A.

Se evidenció una eficacia protectora entre el 84,6 y el 100% para todos los serotipos vacunales, siendo el de menor eficacia el 19F y los serotipos 14, 18C, 23F y 9V con una eficacia del 100%, como se ilustra en la tabla 1¹⁹.

La importancia del estudio radica en documentar la clara efectividad de la PNCRM7 para prevenir enfermedad invasora (89% de eficacia total), la protección cruzada con otros serotipos, el ser una herramienta para combatir serotipos resistentes y la buena inmunogenicidad si se usa a los 2, 4, 6 meses y refuerzo, ofreciendo seguridad y protección de por vida.

Tabla 1. Efectividad de la vacuna conjugada 7 valente contra los diferentes serotipos de acuerdo al número de casos de enfermedad invasora en los brazos de estudio, según el Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group¹⁹

Serotipo	Episodios de enfermedad invasora en los brazos de estudio	Efectividad %
Control: Estudio		
4	00:00	
6B	07:01	85,7
9V	03:00	100
14	11:00	100
18C	09:00	100
19F	13:00	84,6
23F	06:00	100

En el estudio del Active Surveillance of the Emerging Infections Program Network realizado por los Centers for Disease Control de Atlanta, en el cual se evalúan los resultados de la vigilancia epidemiológica de 7 zonas de los Estados Unidos entre 1998 (momento de implementación de la vacuna) y el año 2001, se obtuvieron 11 992 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* causante de enfermedad invasora. Los resultados mostraron una reducción del 59% de casos de enfermedad invasora en niños menores de 5 años y del 69% para el grupo de menores de 2 años.

Con respecto a las cepas vacunales se vio una disminución del 78% en enfermedad invasora por serotipos vacunales en menores de 2 años y una disminución del 50% de enfermedad por serotipos relacionados (6 A, 9 A, 9L, 9N, 18 A, 18B, 18F, 19 A, 19B, 19C, 23 A, 23B) lo que apoya una vez más la protección vacunal cruzada con estos serotipos. La vacuna mostró su mayor eficacia protectora para los serotipos 4, 9v, 14 y 23F.

Los datos que aportó esta vigilancia concluyen que la vacuna PNCRM7 disminuye la carga de enfermedad en niños menores (69%) y puede estar haciéndolo en adultos. Además se confirmaron los resultados del estudio del Kaiser Group, también se demostró que protege contra un porcentaje significativo de cepas resistentes (38%) y que logra tener eficacia con menos de 4 dosis²⁰.

S. PNEUMONIAE Y VACUNAS CONJUGADAS EN LATINOAMÉRICA

En Latinoamérica tenemos poca experiencia con las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* a pesar de los estudios de distribución de serotipos causantes de enfermedad. El sistema regional de vacunas (SIREVA) reportó la vigilancia desde 1993 hasta 1999 en los laboratorios nacionales de referencia de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, enfocado a la monitorización de cepas capsulares y la susceptibilidad a penicilina en enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 6 años²¹.

En este estudio se obtuvieron en total 3 838 aislamientos de los cuales 78,2% fueron en menores de 2 años, 19,4% entre 3 y 5 años y sólo 1,9% para niños de 6 años

Tabla 2. Porcentaje de aislamientos por serotipos capsulares de *S. pneumoniae* más frecuentemente encontrados en niños menores y mayores de 2 años según datos latinoamericanos del grupo SIREVA²¹

Serotipo	< 2 años	≥ 2 años
1	4,6	20,9
5	11,3	8,1
6A	5	9,3
6B	9,7	6,9
14	24,4	15,1
18C	5,4	3,5
19F	7,1	6,9
23F	9,2	10,4
otros	23	18,6

(tabla 2). De todos estos un 45% de diagnósticos se hicieron en muestras de sangre, seguido por LCR, líquido pleural y articular. La forma de enfermedad invasora más frecuente fue neumonía, seguido por meningitis aguda bacteriana y sepsis.

Con respecto a los serotipos, fueron 54 los implicados, de los cuales 13 son los más frecuentemente encontrados (tabla 3).

De todos los serotipos aislados el 28,6% fueron no susceptibles (resistencia intermedia y alta) a penicilina en Latinoamérica, viéndose la más alta tasa de alta resistencia en México con 25,8% de los aislamientos y la más baja en Brasil con 20,7%.

Es evidente entonces que los serotipos más frecuentemente aislados en Latinoamérica concuerdan en importancia con los presentes en la vacuna heptavalente con la excepción de los serotipos 5 y 1, presentes en las formulas conjugadas de 9 y 11 valencias, que para nuestros países son de importancia sobretodo en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay (tabla 4).

Evaluando los aislamientos y comparando la carga de enfermedad por países y los serotipos vacunales existentes en vacunas conjugadas de 7, 9 y 11 valencias, Colombia tendría la más amplia protección contra la enfermedad invasora por neumonía y meningitis usando cualquiera de las tres formulaciones vacunales (tabla 5).

En Colombia específicamente, la vigilancia se ha hecho con el grupo SIREVA a

través del laboratorio de referencia del Instituto Nacional de Salud, publicando datos sobre aislamientos de enfermedad invasora en niños menores de 5 años desde 1994 a 2004.

Para nuestro país la situación es similar que para Latinoamérica en donde el serotipo más frecuente sigue siendo el 14, además de tener el mayor porcentaje de aislamien-

Tabla 3. Porcentaje anual por serotipo capsular de *S. pneumoniae* y totales absolutos de aislamientos por año y por serotipo para Latinoamérica entre los años 1993 a 1999

Serotipo	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Total
1	10,6	10,8	8,9	7,6	6,3	8,8	9,5	358
3	1,7	2,7	2,2	1,7	1,9	1,2	1,1	76
4	1,7	1,7	1,7	1,3	1,2	1,3	0,8	59
5	15,5	11,6	10,4	8,1	8,5	8,5	8,4	392
6A/6B	9,5	11,3	14	13,9	13,1	13,2	13	526
7F	2,2	3,7	3,1	2,4	2,9	1,3	1,6	107
9N	0,6	1,5	1	2,4	0,7	1,4	2,4	58
9V	3,4	3,3	2,4	3,4	2	3,3	5,1	126
14	21,2	22,8	24	28,8	27,5	29,2	25,4	1 055
18C	0,6	3,7	3,3	3,7	7,6	4,6	5,1	176
19 ^a	3,4	4	3,3	2,9	2,5	3,5	3,8	136
19F	6,1	3,6	4,8	4,4	4,4	4,6	4,1	180
23F	3,9	5,6	6,7	6,6	6,8	5,5	8,1	258
Otros	19,6	14,1	14,2	12,7	12,9	13,9	13,6	564
Total	179	750	892	590	589	692	370	4 071

Tabla 4. Porcentaje total de la vigilancia de serotipos capsulares de *S. pneumoniae* en Latinoamérica por formulación

7V	9V	11V	Serotipo	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México	Uruguay	%
*	*	*	4	0,9	1,5	1	2,2	2,8	0,6	1,4
*	*	*	6A/6B	8,8	15,3	11,5	15,7	17,8	6,3	12,9
*	*	*	9V	3,3	4,4	1	1,8	3,8	2,3	3,1
*	*	*	14	32,2	24,9	18,2	27,1	11	34,7	25,9
*	*	*	18C	2,2	7,4	3	4,5	2,8	2,3	4,3
*	*	*	19F	3	4,5	2,2	7,4	6,6	2,8	4,4
*	*	*	23F	3,2	5,2	4,6	10,9	17,1	2,8	6,3
*	*	1	8	9,8	13,3	6,7	1,9	12,5	8,8	
*	*	5	14,1	6,7	11,7	7,9	2,6	14,8	9,6	
*	3	0,7	2	2,8	1,0	1,9	4,5	1,9	1,9	
*	7F	5,1	0,7	4,6	2,2	0,9	4,8	2,6	2,6	
	9N	2,6	1,7	0,6	0,8	0,2	0,6	0,6	1,4	
	19 ^a	3,1	3,5	3,4	0,6	6,6	3,7	3,7	3,3	

7V: Vacuna de 7 valencias, 9V: Vacuna de 9 valencias, 11V, Vacuna de 11 valencias

Tabla 5. Porcentaje de protección esperada contra enfermedad invasora con las vacunas conjugadas 7, 9 y 11 valentes en países Latinoamericanos

Vacuna	Patología	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México	Uruguay	Total
7 valente	Neumonía	58,3	60,2	35,7	67,7	55,6	52,2	56,7
	MAB*	45,7	64,4	35,3	71,5	64,4	42,9	59
	Total	52,8	63,1	42	69,6	61,9	51,7	58
9 valente	Neumonía	82,6	84,9	59,2	90,3	62,8	82,2	80
	MAB*	67,3	76,3	58,8	80,4	66,4	63,6	72,8
	Total	74,8	79,6	67,1	84,2	66,4	79	76,2
11 valente	Neumonía	86,9	87,8	62,6	91,8	64,7	90,4	83,8
	MAB*	75,1	78,8	65,4	83,9	69,3	69,8	77,2
	Total	80,4	82,3	74,2	87,5	69,2	88,4	80,7

Tabla 6. Porcentaje de serotipos vacunales no susceptibles a penicilina

Serotipos NSP *	%
14	51,7
23F	14,9
6B	11,7
19 A	4,4
19F	3,8
6 A	2,9
9V	2,0

*No susceptibles a penicilina

tos no susceptibles a la penicilina. De igual manera queda claro que el comportamiento del *S. pneumoniae* en toda Latinoamérica es similar, aunque resalten algunas diferencias epidemiológicas que recalcan la importancia de tener una vigilancia regional cuidadosa y actualizada para establecer de manera clara los propósitos y metas específicos de cada país en la prevención de la enfermedad invasora neumocócica. Habría que recalcar la importancia en Colombia del serotipo 23F que tiene un porcentaje total de 9,6% en aislamientos invasores en sangre y LCR²²⁻²⁴.

Por otro lado, es alentador ver que la protección proyectada para Colombia con el uso de vacunas conjugadas es la más alta de toda Latinoamérica, lo que nos debería poner a la vanguardia de los programas de prevención, vigilancia e implementación de vacunas.

CONCLUSIONES

Desafortunadamente, los datos de la compañía farmacéutica que distribuye la vacuna heptavalente (Wyeth-Lederle) indican que la población de menores de 5 años que han sido vacunados, corresponde a menos del 0,5% del grupo de edad en el país. Esto impide evaluar el impacto de la vacuna desde el punto de vista de salud pública.

Después de revisar las principales y más importantes publicaciones sobre colonización, desarrollo y aplicación de vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae* podemos concluir primero que todo que se trata de un microorganismo causante de una alta morbi/mortalidad por año especialmente en niños menores de 2 años y que la colonización es principalmente en el primer año de edad aunque cambia de acuerdo a factores geográficos y sociales.

Queda claro que el conocimiento de los serotipos capsulares permite desarrollar e implementar vacunas aplicables a poblaciones en las cuales el impacto está calculado, hablando en este caso de las vacunas conjugadas, pues aunque la vacuna 23 valente de polisacáridos es útil y eficaz en algunos casos, son las conjugadas las capaces de inducir una respuesta protectora permanente aún en niños menores de 2 años, además de ser fórmulas seguras.

Por otro lado, sabemos que la vacuna heptavalente se desarrolló según la vigilancia y los estudios para Estados Unidos en donde mostró una eficacia de casi 90%, similar a lo visto en Canadá y Europa, pero

aún así es claro que esta fórmula sería eficaz contra los serotipos encontrados en los estudios Latinoamericanos con un cubrimiento de 70% de casos de enfermedad invasora, entendiendo además que la efectividad aumenta en la medida que se adhieren nuevos serotipos a la vacuna conjugada como es el caso de los serotipos 5 y 1 presentes en la formulación nonavalente que ampliaría considerablemente el cubrimiento en nuestros países por ser estos serotipos altamente prevalentes en Latinoamérica.

Concluimos entonces que la vigilancia de serotipos como se ha hecho hasta ahora nos permitirá tomar decisiones sobre la conveniencia de una vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* como medida general de salud pública y que evaluando los datos ya existentes consideramos que una vacuna conjugada polivalente debe ser involucrada en nuestro Plan Ampliado de Inmunizaciones.

REFERENCIAS

- 1.- Sociedad colombiana de pediatría: Consenso para la inmunización del niño en Colombia. Vacuna conjugada contra el *S. pneumoniae* (neumococo), Bogotá 2002; p 60-9.
- 2.- Castañeda E, Robledo J: Neumococo. En: Enfermedades infecciosas, 6ta ed. Medellín (Col): CIB 2003; p 393-6.
- 3.- Bakir J, Gentile A, López G, et al: Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. Rev Chil Pediatr 2003; 74 (1): 105-13.
- 4.- Obaro S, Adegbola R: The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. J Med Microbiol 2002; 51: 98-104.
- 5.- Mullholland E K: A report prepared for the scientific advisory group of experts, Global programme for vaccines and immunization. Geneva, WHO, 1997.
- 6.- Ruvinsky R, Gentile A, Regueira M, et al: Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: Estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Rev Chil Pediatr 2004; 75 (1): 77-9.
- 7.- Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr: Epidemiologic studies of *streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis 1980; 142: 923-33.
- 8.- Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E, Fiett J, Hryniwicz W: Characteristics of *streotococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, and *Moraxella Catharralis* isolated from the nasopharynges of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. J Clin Microbiol 2004; 42 (9): 3942-49.
- 9.- Gratten M, Montgomery J, Gerega G, et al: Multiple colonization of the upper respiratory tract of Papua New Guinea children with *Haemophilus Influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. Southeast Asian J Trop Med Publ Health 1989; 20: 501-9.
- 10.- Gustaf A, Bernt A, Andersson B, et al: Nasopharyngeal Colonization during first Year of life. J Infect Dis 1992; 165 (supl 1).
- 11.- CDC: Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46 (RR-8): 1-24.
- 12.- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M: Immunobiology. 5th ed. New York and London: Garland Publishing; c2001.
- 13.- Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL: Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. J Infect Dis 2005; 191 (7): 1063-7. Epub 2005 Feb 28.
- 14.- Hausdorff W, Bryant J, Paradiso P, et al: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 2002; 30: 100-21.
- 15.- Klugman K P, Madhi S A, Huebner R E, et al: A Trial of a 9-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children with and Those without HIV Infection. N Engl J Med 2003; 349 (14): 1341-8.
- 16.- Cuts F, Zaman S, Enwere G, et al: Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9465): 1139-46.
- 17.- Capeding M, Puusalainen T, Gapanayao C, et al: Safety and immunogenicity of three doses of an eleven-valent diphtheria toxoid and tetanus protein-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. BMC Infect Dis 2003; 10 (3): 17.
- 18.- Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, et al: Immunogenicity and Safety of the Eleven Valent Pneumococcal Polysaccharide-Protein D Conjugate Vaccine in Infants. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 1008-14.
- 19.- Black S, Shinefield H, Fireman B: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-95.

- 20.- Whitney CG, Farley M, Hadler J, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1737-46.
- 21.- DiFabio J, Castañeda E, Agudelo C, et al and PAHO SIREVA-VIGIA study Group: Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva Vigia Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (10): 959-67.
- 22.- Castañeda E, Leal A, Castillo O, et al: Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Resist* 1997; 3 (2): 147-51.
- 23.- Vela MC, Leal A, Agudelo C, et al: *Streptococcus pneumoniae*: Distribución de serotipos capsulares, susceptibilidad antimicrobiana y epidemiología molecular: Experiencia de un grupo de trabajo colombiano. *Medicas UIS* 1998; 12: 289-98.
- 24.- Agudelo C, Sanabria O, Ovalle M, et al: Vigilancia por el laboratorio de *Streptococcus pneumoniae*, aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años: actualización de datos 1994-2002. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2001; 786: 97-112.