

Prevención de la otitis media aguda mediante vacunación.

José Garcia-Sicilia

Coordinador con A.P. del Hospital Infantil Universitario “La Paz”

Una vacuna preventiva, capaz de inducir suficiente protección frente a los principales microorganismos causantes de otitis media aguda (OMA) tendría, no solo un importante impacto epidemiológico en ésta patología tan frecuente, sino también en la política de empleo de antibióticos y en la génesis de resistencias frente a éstos lo que, en conjunto, tendría una enorme repercusión sanitaria y económica.

Hasta la comercialización de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (VPnC-7v) la única vacunación con efecto profiláctico frente a la OMA era la antigripal que reducía entre un 30% y un 36% los episodios de otitis en temporada gripal, efecto que no se manifestaba fuera de ésta, siendo su eficacia y el beneficio de la vacunación en niños sanos, discutible para muchos autores. La vacunación frente a *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) tiene poca repercusión, ya que la práctica totalidad de cepas de HI aisladas en OMAs en niños son *Haemophilus Influenzae* no tipables (HI-NT).

Tras la comercialización, en 2001, de la vacuna conjugada heptavalente (VPnC-7v) frente al neumococo, los datos aportados en Estados Unidos, con buen control pre y postcomercialización y donde se ha alcanzado una cobertura vacunal amplia, son la principal referencia para valorar el impacto de dicha vacunación.

Los datos publicados sobre la eficacia de la VPnC-7v en OMA indican:

34% frente a OMA por neumococos

57-67% frente a OMA por neumococos incluidos en la vacuna

6-7% frente a todas las OMAs

10-18% en la prevención de OMAs recurrentes

24-39% de disminución de implantación de drenajes transtimpánicos.

Tras su introducción se ha confirmado la disminución en la resistencia a antibióticos, al incluirse en la vacuna los serotipos más resistentes, principalmente los 6B, 9V, 14, 19F y 23F que además, junto con los 6A, 19A, 18C, 11, 15, 3, 4, 35, son los más relacionados con OMAs en niños, lo que se ha constatado igualmente en España, después de la comercialización de la VPnC-7v. En ello han podido influir, también, un empleo más racional de antibióticos y la incorporación de las fluorquinolonas al arsenal terapéutico de esta patología en adultos. Como contrapartida se está observando un aumento de la resistencia en serotipos no vacunales (ST-NV) que colonizan las vías respiratorias de niños vacunados. Esta resistencia puede adquirirse “de novo”, por

“switching” capsular de serotipos, por introducción de nuevos clones o por expansión de clones existentes.

Simultáneamente, se ha observado fenómeno de reemplazo de origen multifactorial, por ST-NV, principalmente (30%) por el 19A (así como los 3, 6A y 7F) que coincide con un aumento en la colonización nasofaríngea sobre todo, asimismo, por el 19A, que pasa del 0,5% al 15%, dato valorable al ser, ésta, una precondition obligada para el ulterior desarrollo de la infección. En general, con variaciones geográficas, el serotipo 19A ha mostrado, de forma significativa, una mayor incidencia desde el inicio de la vacunación, seguramente por dicho efecto de reemplazamiento ya que previamente, era frecuente en portadores, la VPnC-7v no induce protección cruzada frente a él, tiene capacidad potencial de resistencia antibiótica y su cápsula puede ser adquirida por serotipos contenidos en la vacuna. Otros serotipos en los que se ha comprobado un discreto aumento de incidencia, con diferencias locales, son los 10, 15, 33F, 1, 5, 8 y 12F.

Este fenómeno de reemplazamiento, por competición para la ocupación del nicho biológico, se ha manifestado etiológicamente en las OMAs en que, coincidiendo con la disminución global del número absoluto de casos, se observa un aumento, en proporción, de OMAs no solo por serotipos no incluidos, sino también por otros patógenos: fundamentalmente los HI-NT. Según datos postcomercialización de la VPn-7v en Estados Unidos, la proporción de OMAs por neumococo, principal patógeno bacteriano de ésta patología, habrían disminuido de un 47% a un 31% de todas las OMAs bacterianas, mientras que las debidas a HI-NT, segundo patógeno bacteriano en frecuencia, en la era prevacunal, y principal implicado en las OMAs recurrentes y resistentes, han aumentado de un 25% a más del 56% haciéndose prevalente en la actualidad, con más de 25% de cepas productoras de β -lactamasas.

Todo esto ha propiciado el desarrollo de nuevas vacunas que, conservando la eficacia inmunógena frente a los serotipos incluidos en la actual VPn-7v, ofrezcan ventajas protectoras frente a otros serotipos no incluidos, sobre todo los de mayor significado patológico, así como una mayor eficacia frente a una patología de menor gravedad pero elevada incidencia, como son las OMAs.

Con las tecnologías actuales sería inviable una vacuna que protegiese, individualmente, frente a cada uno de los más de 90 serotipos de neumococo conocidos, lo que se complicaría, aún más, si intentásemos incluir el resto de patógenos implicados en esta patología, por lo que un objetivo consecuente será la prevención frente a los más prevalentes. La vacuna con cobertura más amplia de que disponemos actualmente incluye los polisacáridos capsulares de 23 serotipos T-independientes, que actúan sobre los linfocitos B (inmaduros en los menores de 2 años) induciendo, únicamente, una protección humoral de corta duración y prácticamente inexistente en niños pequeños, que son el principal objetivo de éstos patógenos.

La conjugación del polisacárido a una proteína “transportadora”, provoca la estimulación de los B linfocitos desde edades muy tempranas así como de los linfocitos T, generando memoria inmunológica e induciendo protección duradera incluso desde

edades muy tempranas. La conjugación de cada polisacárido, individualmente, limita la inclusión del número de éstos en una misma vacuna.

Las proteínas transportadoras mas utilizadas actualmente son los toxoides diftérico (TD) y tetánico (TT), la CRM₁₉₇ (mutante atóxico de la toxina diftérica) y la proteína de membrana externa del meningococo B. Con ellas, las actuales vacunas conjugan los polisacáridos de meningococos, *Haemophilus Influenzae* tipo b y neumococo (siendo la más utilizada la CRM₁₉₇). Se postula el potencial efecto de sobrecarga inmunogénica inducido por la propia proteína, sumado al de los propios toxoides diftérico y tetánico de las vacunas DTP, además de la posible interferencia entre vacunas que utilizan el mismo transportador, tanto en el sentido de hipo como de hiperrespuesta, e incluso el aumento de reactividad local por exceso de inmunocomplejos circulantes frente a la proteína.

Basado en todos estos criterios, entre las vacunas antineumocócicas que se están desarrollando para mejorar globalmente la eficacia de la ya comercializada, el laboratorio Glaxo-Smith-Kline ha concluido los ensayos de una vacuna de 10 serotipos (VPn-10v-PD), pendiente de aprobación por los organismos internacionales, en la que se incluye un nuevo transportador: la proteína D (PD) de superficie de los *Haemophilus Influenzae* capsulados y no capsulados. A los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, ya incluidos en la VPn-7v se les añade los 1, 5 y 7F, para aumentar la cobertura frente a variaciones regionales de prevalencia, mejorarla para menores de 2 años así como para proteger mejor frente a determinadas patologías, principalmente la OMA.

La PD, aparte de la potencial ventaja que supondría el empleo de un transportador alternativo, induce protección frente a infecciones por HI-NT, comprobada en modelos animales y ensayos clínicos en niños, por mecanismos no identificados. Esta proteína, forma no lipídica de la lipoproteína de 42 KD de superficie de los *Haemophilus Influenzae*, producida por una cepa recombinante de E. Coli, estimula la inmunidad celular y añade, a la eficacia vacunal frente a las OMAs por neumococo, la protección frente a OMAs debidas a HI-NT, con una disminución global de 1/3 de todas las OMAs .

Tras una formulación inicial undecavalente, que incluía el serotipo 3 frente al que, si bien inducía una elevada titulación de anticuerpos, la eficacia protectora era casi nula con ulterior hiporespuesta humoral a la dosis de refuerzo, se decidió retirar éste quedando la actual formulación 10-v, en la que a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, ya incluidos en la VPnC-7v se les añade los 1, 5 y 7F para, una vez comprobadas las mejores concentraciones de antígenos y las conjugaciones que inducen mejor respuesta, concluir la siguiente composición definitiva:

CONCENTRACIÓN	SEROTIPO	PROT. TRANSPORTADORA
1 µgr	1	PD
1 µgr	5	PD
1 µgr	6B	PD
1 µgr	7F	PD
1 µgr	9V	PD

1 µgr	14	PD
1 µgr	23F	PD
3 µgrs	4	PD
3 µgrs	18C	TT
3 µgrs	19F	TD

Cada conjugado polisacárido-proteína es adsorbido, separadamente, en fosfato de aluminio. En 0,5 cc de contenido vacunal, estable 36 meses entre 2-8° C, se incluyen:

16 µgrs de polisacáridos
 12 µgrs de PD
 4,5 µgrs de TD
 7 µgrs de TT
 0,5 mgrs de Al (AlPO₄)

La vacuna se puede administrar a partir de las 6 semanas de vida, en 3 dosis iniciales a intervalos óptimos de 2 meses, con una dosis de refuerzo en el 2º año de vida.

De los datos obtenidos, en ensayos clínicos, con la vacuna predecesora 11-v, destaca:

Eficacia clínica frente a OMA:

33,6% frente a todas las OMAs

42% frente a todas las OMAs bacterianas

57,6% frente a OMAs por neumococos incluidos en la vacuna

51,5% frente a OMAs por cualquier neumococo

35,6% frente a OMAs por HI-NT

55,6% frente a OMAs recurrentes

Reduce la necesidad de drenajes transtimpánicos en un 60,3%

Reduce el número de portadores nasofaríngeos de *Haemophilus Influenzae*

No se ha constatado aumento de OMAs por otros ST-NV u otros patógenos.

La vacuna es segura y bien tolerada. Su reactogenicidad, similar a la de la VPn7v, es principalmente local y se manifiesta con más intensidad en la dosis de refuerzo.

Se ha comprobado su compatibilidad con el resto de vacunas incluidas en nuestros calendarios para éstas edades, confirmándose seroconversión frente a proteína D en prácticamente el 100% de vacunados, que se mantiene a la edad de la dosis de refuerzo, así como, inmunorespuesta protectora (IgG y anticuerpos opsonofagocíticos) frente a los serotipos de neumococo incluidos y a meningococo C (de distintas vacunas conjugadas, administradas simultáneamente), con una respuesta robusta a la dosis de refuerzo. La respuesta frente al serotipo 18C tras primovacunación, es mayor cuando se administra simultáneamente con vacuna antimeningocócica C conjugada con toxoide tetánico, que coincide también con mayor respuesta antitetánica, índice de que la proteína transportadora potencia una autorespuesta inmune.

Por otro lado el laboratorio Wyeth-Farma, fabricante de la VPn-7v, desarrolla, en fase III una nueva vacuna conjugada derivada de su predecesora que combina, además de los 7 serotipos previos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) los 3 (1,5 y 7F) que añade la VPn-10v-PD de G:S:K y otros 3 más (3, 19A y 6A), ampliando bastante el

espectro protector frente a las OMA's por neumococo, si bien su impacto epidemiológico más llamativo se va a manifestar en la patología invasora.

BIBLIOGRAFIA:

- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:824-828.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-409.
- Pichichero, M.E., Pathogen shifts and changing cure rates for otitis media and tonsillopharyngitis. *Clin. Ped.* 2006; 45:493-502
- Poolman JT, Bakaletz L, Cripps A, Denoel PA, Forsgren A, Kyd J, et al. Developing a nontypable *Haemophilus influenzae* (NTHi) vaccine. *Vaccine* 2000; 19 (suppl 1): S108-115.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-748
- Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Czajka H, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) when co-administered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *PIDJ* (supplement)(en prensa)