

Cuando el niño vacunado enferma

When vaccinated children become ill

Quando a criança vacinada fica doente

Catalina Pérez¹, Gabriel Peluffo², Patricia Barrios³, Mónica Pujadas⁴

Introducción

Ya hemos visto en los primeros módulos los conceptos en los que se basa la vacunación, tanto a nivel individual como en poblaciones. Las pruebas clínicas a las que son sometidos los distintos inmunógenos tienen como objetivo demostrar eficacia y seguridad. La efectividad es en definitiva el grado de beneficio alcanzado como resultado de la vacunación de una población, como lo llaman algunos autores, son los resultados de la vacunación en la “vida real”. Si bien esta puede evaluarse comparando la disminución del daño entre vacunados y no vacunados de poblaciones objetivo, las coberturas vacunales elevadas han permitido el beneficio adicional de la inmunidad de rebaño, trascendiendo incluso los grupos de riesgo a los que está dirigida la vacunación. Ahora, ¿qué pasa cuando individuos vacunados enferman por patologías prevenibles por vacunas incluidas en los esquemas? La aproximación individual y colectiva debe ser cuidadosa.

La visión individual

En el consultorio, admitir la posibilidad de infecciones presuntas o confirmadas por microorganismos contenidos en vacunas no debe poner en riesgo la adhesión y la credibilidad de la medida. Pongamos el caso de las vacunas de campaña, por ejemplo, gripe: cuando no nos esforzamos demasiado para recomendar la vacunación, es en parte porque no tenemos claro el beneficio. La circulación de una gran cantidad de virus respiratorios en una población (rinovirus, metaneumovirus, adenovirus, paraingrienza, bocavirus, virus respiratorio sincitial, enterovirus, entre otros) determinará, particularmente en niños, una gran variedad de infecciones respiratorias altas y/o bajas indistinguibles clínicamente de los causados por influenza en los meses fríos; esto puede hacer que el beneficio potencial de la vacuna pueda ser difícil de valorar por parte de la población. Los padres nos di-

rán que vacunó a su niña o niño el año anterior y pasó el invierno enfermo; o que ellos mismos se vacunaron y la vacuna les dio gripe. Lo que en general hacemos es que al comunicarnos no somos claros en resaltar el mayor riesgo de una enfermedad inmunoprevenible en determinados grupos, y simplemente optamos por aceptar que durante la epidemia de virosis respiratorias son varios los virus involucrados, y en la mayoría de los casos no ocurrirán consecuencias graves. Sin embargo, este razonamiento tiene varios puntos débiles como hemos visto a lo largo del curso. La vacunación de campaña no es obligatoria, y la adhesión depende de nuestra convicción en la recomendación, sin recurrir a ejemplos ominosos, si no al sentido común y capacidad de razonar de la población.

La perspectiva de la política de salud

El resultado deseado de la inmunización a nivel de una población es la reducción, eliminación o erradicación de una enfermedad o sus complicaciones y la prevención o el control de brotes y sus consecuencias. Cuando el objetivo de un programa de inmunización es controlar una enfermedad este debe incluir un sistema de evaluación que cuantifique dicho control. Los programas de control también requieren la rápida identificación y notificación de casos para que las intervenciones sean inmediatas, reduciendo las complicaciones o la transmisión.

Cuando los programas tienen como objetivo lograr o mantener la eliminación de enfermedades, se necesitan recursos eficaces para análisis y respuesta en torno a cada caso sospechoso. El reconocimiento de los brotes de enfermedad es crucial para limitar su alcance. Los brotes también pueden servir como eventos centinela, ya que pueden proporcionar la primera indicación de importantes deficiencias del programa o la limitación inesperada en el rendimiento de la vacuna. Mientras que algunas enfermedades prevenibles por vacunación se manifiestan como síndromes clínicos relativamente típicos (por

1. Prof. Dra. Clínica Pediátrica A. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Coordinadora Diplomatura Profundización en Infectología Pediátrica. Escuela de Graduados. Facultad de Medicina UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

2. Prof. Agdo. Dr. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

3. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR. Integrante Comité de Infectología. SUP.

4. Prof. Agda. Dra. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina. UDELAR. Secretaria Comité de Infectología. SUP.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S1.5

ejemplo, poliomielitis paralítica, sarampión, paperas y el síndrome de rubéola congénita), otros requieren pruebas de laboratorio para diferenciar la enfermedad por causas no prevenibles por vacunación del mismo síndrome (por ejemplo, gastroenteritis o neumonía). Las etiologías prevenibles por vacunación de neumonía (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b) son difíciles de diagnosticar incluso cuando las pruebas de laboratorio óptimas están disponibles, solamente en alrededor de un 10% de los casos los hemocultivos y/o cultivos de líquido pleural se aísla el germen involucrado. Por eso, la vigilancia de las tendencias en la epidemiología de estas enfermedades se basa en rastrear las manifestaciones más específicas de la enfermedad, tales como bacteriemia y meningitis.

Cuando una proporción importante de casos de enfermedades prevenibles por vacunación se produce en personas con antecedente de haber recibido una o más dosis de vacunas, se debe llevar a cabo una investigación para determinar si las tasas de fracaso de la vacuna están dentro de los rangos esperados. Se utilizan varios métodos para evaluar la efectividad de una vacuna luego de su aplicación poslicencia: estudios de cohortes, de casos control, tasas de ataque secundario en familias, y otros. En estas evaluaciones se debe siempre contar con datos de la población objetivo, cobertura vacunal de la población objetivo así como fecha y número de dosis de determinada vacuna que recibieron los casos.

Cuando la efectividad de la vacuna se encuentra dentro de los límites esperados y aún persiste la transmisión de la enfermedad, se pueden considerar nuevas estrategias de inmunización. Por ejemplo, las investigaciones mostraron que la transmisión del sarampión podría persistir a pesar de la efectividad de la vacuna mayor al 90% y altos niveles de cobertura con una sola dosis. Esta información fue crítica en la decisión de recomendar universalmente una segunda dosis de la vacuna del sarampión. Cuando la efectividad de la vacuna es menor de lo esperado, las investigaciones evalúan todas las causas potenciales, tales como falta de mantenimiento de la vacuna a la temperatura adecuada (la cadena de frío).

Cuando la mayoría de los casos de enfermedad ocurren en personas no vacunadas, las investigaciones pueden identificar las características geográficas y demográficas para guiar las estrategias de vacunación: captación de bolsones de baja cobertura, comunidades que se oponen a la vacunación.

La mirada desde los organismos públicos responsables de las políticas de salud, el MSP, las Sociedades Científicas y los referentes académicos incluye la cautela propia de analizar los hechos desde la evidencia científica, que incluye los datos provenientes de la monitorización continua de los resultados de eficacia y efectivi-

dad de la aplicación de vacunas en poblaciones, análisis de casos sospechosos y brotes. Las conclusiones apresuradas y la difusión irresponsable de referencias acerca de fallos vacunales pueden generar un perjuicio enorme y un retroceso en indicadores de salud, tal como ha ocurrido en situaciones puntuales en varios países desarrollados en décadas recientes.

Tos convulsa

Las vacunas contra la tos convulsa han sido cuestionadas históricamente por su baja inmunogenicidad, por sus efectos secundarios, por la incapacidad de mantener niveles de anticuerpos más allá de cinco años luego de completar la serie y por indicadores epidemiológicos que no han variado considerablemente pese a las coberturas. Este descreimiento ha llevado a algunos países a desistir de vacunar en determinado momento; la consecuencia en los años posteriores fue el aumento de la mortalidad infantil a expensas de casos graves de tos convulsa en lactantes pequeños. Este ejemplo es paradigmático, ya que puede haber muchos cuestionamientos acerca de la efectividad de una vacuna cuando nuestras expectativas no satisfechas en realidad se basan en que desconocemos cuál es el beneficio real, en este caso, controlar una enfermedad endémica potencialmente grave en lactantes pequeños.

Cuando desde la década de 1990 se empezaron a notificar brotes epidémicos de tos convulsa con casos fatales en poblaciones con buenas coberturas vacunales, se cuestionó en algunos países el cambio de vacuna a células enteras por vacuna inactivada de fracciones (toxoides y proteínas purificadas), aduciendo que buscando el beneficio de reducir los efectos secundarios se había optado por vacunas menos eficaces; sin embargo, dicha situación epidemiológica comenzó a replicarse en varios países, con buenas y malas coberturas, con vacunas inactivadas o de células enteras, ¿qué ocurrió entonces?, ¿cambios en la virulencia de la bacteria?, ¿acumulación de susceptibles oligosintomáticos tras años de vacunación (falta de refuerzo inmunitario con la infección natural) que serían responsables de contagiar a los más pequeños? De pronto, en pocos años pasamos del descreimiento en la eficacia y efectividad de la vacuna a la vacunación sistemática en adolescentes, la estrategia capullo (vacunación de contactos convivientes con lactantes menores de 6 meses), la vacunación de la embarazada (primero en casos de epidemia, luego recomendada a todas las embarazadas) y a la perspectiva del planteo de vacunación cada 10 años a lo largo de nuestra vida. O sea, cuando ocurren cambios epidemiológicos en enfermedades inmunoprevenibles en el mundo, y sobre todo en la región, debemos analizarlos y estar preparados

porque pueden enfermar niños correctamente inmunizados y tal vez necesidad de recurrir a recomendaciones especiales en vacunas.

Vacunas vivas atenuadas

Como vemos, la vacunación produce cambios en la epidemiología de las enfermedades. En ocasiones, evitando la enfermedad a través de vacunación en grupos donde las mismas impactan con mayor morbimortalidad, podemos trasladar la población de susceptibles a edades más avanzadas donde la enfermedad produce padecimientos leves, sin complicaciones; o, por el contrario, cambiar el escenario epidemiológico simplemente trasladando un problema de salud patente en lactantes y preescolares a un problema de salud latente en jóvenes y adultos donde la enfermedad y sus complicaciones es potencialmente más grave.

En el caso de la varicela, por ejemplo, como vimos, una enfermedad de alta contagiosidad, con un número significativamente bajo de casos subclínicos, que prevalecía en la infancia. Mencionamos que con el correr del tiempo, más allá de un porcentaje estimado de susceptibles que no respondieron a la vacuna de un 5% a 15%, se produce un deterioro en la cantidad de anticuerpos protectores generando una población de adolescentes y adultos jóvenes que pueden padecer formas graves de enfermedad e incluso mujeres susceptibles en el momento del embarazo. O sea, el virus sigue circulando en la población, generando brotes en grupos cerrados por su alta contagiosidad. Por eso se ha incluido la segunda dosis. Aunque la circulación del virus se mantiene, hay menos individuos con falta de respuesta y con descenso de anticuerpos en el tiempo.

El caso del sarampión es diferente: la enfermedad era en nuestra población patrimonio de preescolares y escolares, con alta contagiosidad, lo que hacía que en la juventud ya no hubiese individuos susceptibles. La eficacia de la vacuna con una sola dosis es muy alta (alrededor de 95%) con persistencia de títulos de anticuerpos protectores a lo largo de la vida. La acumulación de generaciones vacunadas protegidas contra la enfermedad tiene como consecuencia que el virus deja de circular. ¿Por qué entonces los vacunados con una sola dosis deben recibir una segunda dosis? La respuesta se basa en la eficacia de la vacuna, pues se va generando un 5% de individuos susceptibles en cada cohorte, que, si bien no responden inmunológicamente a esa única dosis, no enferman porque el virus no circula en la población. La consecuencia de la vacunación no generó susceptibles a mayor edad debido a la caída de anticuerpos protectores con el tiempo (fallo vacunal secundario), si no más bien la ausencia de respuesta de algunos individuos (fallo va-

cunal primario). Lo que ocurre con estos individuos es que al viajar a zonas endémicas o epidémicas, o ponerse en contacto con casos importados, tienen riesgo alto de padecer la enfermedad. Son los adultos quienes padecen casos con complicaciones graves más frecuentemente. Es por eso que con dos dosis reducimos la cantidad de individuos que no respondieron a una dosis.

El caso de la parotiditis es similar, aunque la eficacia con una dosis es en promedio del 80% y con dos dosis es del 90%; como las complicaciones graves y fatales se dan luego de la pubertad (orquitis) y en la adultez, es necesario contar con dos dosis, y aún así puede quedar un grupo de individuos susceptibles por fallo vacunal primario o secundario. En este caso la circulación del virus salvaje persiste.

Vacunas conjugadas

Las vacunas polisacáridicas conjugadas con proteínas incluidas en el Certificado Esquema de Vacunación (CEV) dirigidas contra neumococo y *H. influenzae* tipo b han tenido un impacto superlativo en enfermedades bacterianas invasivas en lactantes y niños en nuestro país. En ambos casos, Uruguay al introducir la vacuna en el CEV realizó en forma simultánea una campaña de nivelación (*catch up*).

En el caso de *H. influenzae* tipo b se extendió durante dos años la nivelación de tal forma de abarcar la mayoría de los individuos susceptibles de formas graves otorgando la posibilidad del beneficio a todos a partir de la decisión de vacunar. Los niveles de cobertura alcanzados fueron altos, siendo Uruguay tomado como ejemplo a nivel mundial por dicha medida.

Como la relación natural del *H. influenzae* tipo b con el hombre es un estado de portación, en donde por diversos motivos vinculados al germen, al individuo y al ambiente, unos pocos niños en edades tempranas padecen formas graves. La vacunación modificó la susceptibilidad y probablemente por efecto rebaño el porcentaje de portadores.

Sin embargo, hay portadores y hay susceptibles porque la eficacia de la vacuna es alta pero no absoluta y por la necesidad de cumplir la serie de 3 + 1 para considerar al niño inmunizado. La recomendación del refuerzo o *booster* en el segundo año de vida (entre 12 y 15 meses) es la opción que han tomado la mayoría de los países, esto impacta en la disminución de portadores además de la respuesta humoral secundaria. Algunos países por escasez de recursos completan tres dosis en los primeros 7 meses de vida, sin refuerzo.

En el caso del neumococo, se han descrito 40 serogrupos que comprenden 93 serotipos para *S. pneumoniae*. Entre este gran número de serotipos, un pequeño

número produce la mayor parte de la enfermedad invasiva en niños pequeños en todo el mundo.

La vacuna es polivalente, es decir, tiene varios serotipos del microorganismo. En los estudios de eficacia se mide la respuesta para cada uno de ellos (en este caso 13 valencias), y si bien son buenas, varían de un serotipo a otro. Además, la vacuna siempre admite un porcentaje de individuos que no respondan a uno, algunos o ninguno de los serotipos. También es necesario completar la serie de 2 + 1 para considerar al niño inmunizado.

La introducción de esta vacuna en Uruguay también incluyó nivelación con dos dosis de PCV 7 para mayores de 1 año a 5 años (4 años y 364 días), y una dosis de nivelación a partir del 2010 con PCV13 a los menores de 5 años que hubiesen recibido la PCV 7 previamente. Este fue otro ejemplo de equidad impactando sobre la edad en que la enfermedad neumocócica da sus mayores y graves complicaciones. La cobertura de la nivelación (no fue obligatoria), fue de un 60%, considerada un nivel muy bueno. Al igual que el caso del *H. influenzae* tipo b y meningococo, la relación del neumococo con el ser humano es habitualmente de portación en la nasofaringe. Los preescolares en su entrada al jardín, en contacto con sus pares, van siendo portadores temporales de los distintos serotipos de neumococo, contagiando a su vez al resto de la población, con mayor impacto en lactantes y adultos mayores. El éxito de las vacunas antineumocócicas conjugadas radica en su capacidad de generar memoria tras dosis repetidas y anticuerpos a nivel de las mucosas, eliminando el estado de portador de los serotipos incluidos en la vacuna que producen más del 80% de las enfermedades neu-

mocócicas invasivas en lactantes y preescolares en nuestro país. Uruguay fue de los primeros países en el mundo en aplicar esta vacuna, obteniendo beneficios más que significativos con esta experiencia evidenciados desde el comienzo de la introducción de la misma. El temor original al incorporarla al esquema, más allá de la efectividad que toda vacuna tiene que demostrar cuando se aplica en una población, era la sustitución de enfermedad neumocócica por serotipos no vacunales, vinculado a cambios de serotipo en portadores nasofaríngeos, pudiendo algunos de estos expresar virulencia y letalidad similar a los controlados por la vacunación. Sin embargo, la enfermedad neumocócica ha decendido dramáticamente y hasta el momento no se ha documentado sustitución por un serotipo no vacunal en particular.

La indicación de la vacuna antineumocócica y contra *H. influenzae* tipo b es fundamentalmente para prevenir las formas invasivas graves, en particular la meningococcal y bacteriemia en lactantes y niños pequeños, porque, como vimos, son las formas clínicas pasibles de mediciones objetivas por métodos de laboratorio. La disminución de otras enfermedades invasivas, como la neumonía, es un evento adicional, no garantizado, aunque obtenido satisfactoriamente en nuestra experiencia. Pero sigue habiendo casos de meningitis, neumonía y otras infecciones por estos gérmenes, aun en situación de niños vacunados y con excelentes niveles de cobertura. Es justo decir que un porcentaje significativo de niños que han padecido en nuestro país enfermedad invasiva, no estaban vacunados o no habían completado la serie de dosis.

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Catalina Pírez ORCID 0000-0002-6165-0678, Gabriel Peluffo ORCID 0000-0003-2483-8302.

Patricia Barrios ORCID 0000-0002-9199-3188, Mónica Pujadas ORCID 0000-0002-6396-5163