

Persistencia de anticuerpos a los 3 años de la inmunización antineumocócica 23-valente en pacientes con síndrome nefrótico

M. Campins Martí^a, J. Casal Lombos^d, D. Tarragó Asensio^d, M.^aJ. Rodrigo Anoro^c, A. Allepuz Palau^a y L. Callís Bracons^b

Servicios de ^aMedicina Preventiva y Epidemiología, ^bNefrología Pediátrica y ^cLaboratorio de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.
^dLaboratorio de Referencia de Neumococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

Objetivo

Estudiar la persistencia en el tiempo de las concentraciones de anticuerpos inducidos por la vacuna antineumocócica 23-valente en niños con síndrome nefrótico.

Métodos

Mediante método de enzimoanálisis (ELISA), se han determinado las concentraciones séricas de anticuerpos IgG frente a los polisacáridos capsulares de los serotipos 14, 23F, 3 y 6B de neumococo en 14 de 26 niños con síndrome nefrótico que habían sido inmunizados 3 años antes con vacuna antineumocócica 23-valente. Se han comparado las concentraciones de anticuerpos previas a la vacunación con las alcanzadas a los 30 días y a los 3 años de la misma.

Resultados

Los incrementos de los títulos de anticuerpos a los 30 días de la vacunación fueron estadísticamente significativos para todos los serotipos estudiados, excepto para el 3. Se observaron variaciones en la respuesta según serotipo, con una mayor inmunogenicidad para el serotipo 14 (78,5% de pacientes con respuesta buena-moderada). A los 3 años de la vacunación, las concentraciones de anticuerpos habían disminuido de forma marcada (27,3% de los niños para el serotipo 14; 46,2% para el 23F, y 50% para el 6B).

Conclusiones

La vacuna antineumocócica 23-valente es inmunógena en niños mayores de 2 años con síndrome nefrótico, con variaciones en la respuesta según serotipo. La persistencia de anticuerpos vacunales es limitada en el tiempo, con pérdidas importantes a los 3 años de la inmunización. Los

resultados obtenidos apoyan la necesidad de revacunación a los 3 años de la primovacuna.

Palabras clave:

Vacuna antineumocócica 23-valente. Síndrome nefrótico. Revacunación. Duración de la inmunidad vacunal.

PERSISTENCE OF ANTIBODIES THREE YEARS AFTER VACCINATION WITH THE 23-VALENT PNEUMOCOCCAL VACCINE

Objective

To study the persistence of antibodies after primary immunization with the 23-valent pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome.

Methods

Sera from 14 of 26 children with nephrotic syndrome were obtained 3 years after vaccination. We used an ELISA method to measure IgG antibody levels to pneumococcal serotypes 14, 23F, 3 and 6B. Antibody levels before vaccination, 1 month and 3 years after vaccination were compared.

Results

Significant increases in specific antibody concentrations were observed 30 days after vaccination for all serotypes except serotype 3. Differences in response according to serotype were found. The highest serological response was observed for serotype 14 (78.5% of the patients showed a good-to-moderate response). Three years after vaccination antibody levels were significantly decreased

Correspondencia: Dra. M. Campins Martí.
Dr. Roux, 103, ático. 08017 Barcelona. España.
Correo electrónico: magca@jet.es

Recibido en agosto de 2002.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

(27.3% of children for serotype 14, 46.2% for serotype 23F and 50% for serotype 6B).

Conclusions

The 23-valent pneumococcal vaccine is immunogenic in children aged more than 2 years with nephrotic syndrome. Response varied according to serotype. Persistence of vaccine-induced antibodies is short-term, with low antibody levels 3 years after immunization. The results of this study suggest that these patients require re-vaccination 3 years after the first dose.

Key words:

23-valent pneumococcal vaccine. Nephrotic syndrome. Revaccination. Antibody persistence.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica es una de las diez principales causas de mortalidad en los países desarrollados y representa el 40% de las muertes por neumonía en los niños menores de 5 años¹.

Los niños menores de 2 años, los inmunodeprimidos y los afectados de determinadas enfermedades crónicas presentan un riesgo más elevado de padecer infecciones neumocócicas graves, por lo que la vacunación está plenamente indicada en estos pacientes². Uno de los grupos candidatos a la vacunación son los enfermos con insuficiencia renal crónica y los afectados de síndrome nefrótico. Sin embargo, hasta ahora, las coberturas vacunales alcanzadas en esta población pediátrica de alto riesgo han sido muy bajas, debido especialmente a la escasa capacidad inmunógena de la vacuna polisacáridica 23-valente en niños pequeños.

En 1997 se inició en nuestro centro un programa hospitalario de vacunación antineumocócica en pacientes con enfermedades de base de alto riesgo de infección invasora por *S. pneumoniae*. En este contexto se realizó un estudio de inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica 23-valente en niños mayores de 2 años con enfermedad renal crónica, con resultados favorables³.

El principal problema de la vacuna antineumocócica no conjugada es la falta de inducción de respuesta inmunitaria timo-dependiente y, por tanto, la ausencia de memoria inmunitaria. La duración de los anticuerpos vacunales es limitada en el tiempo y se produce una hiporrespuesta con la revacunación⁴. El Advisory Committee on Immunization Practices de los Centers for Disease Control (CDC) and Prevention recomienda la administración de una dosis de recuerdo a los 3-5 años de la primovacunación en los niños de entre 2 y 10 años de edad pertenecientes a grupos de alto riesgo².

Existen pocos estudios realizados en niños con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico que documenten tanto la respuesta inmunitaria como la persistencia en el tiempo de anticuerpos específicos después de la inmunización con vacuna antineumocócica 23-valente. Algunos autores sugieren que la alteración funcional de

las células T y la proteinuria asociada al síndrome nefrótico condicionan una peor respuesta inicial a la vacunación, así como una duración muy limitada de la protección conferida por la vacuna⁵.

El objetivo de este estudio es evaluar la persistencia en el tiempo de las concentraciones de anticuerpos frente a cuatro de los cinco serotipos aislados con mayor frecuencia en niños españoles afectados de enfermedad neumocócica⁶ e incluidos en la vacuna en el grupo de niños con síndrome nefrótico que fueron vacunados durante el año 1997.

MATERIAL Y MÉTODOS

Métodos

A los 3 años de la vacunación se realizó una nueva determinación de anticuerpos específicos frente a los serotipos 14, 23F, 3 y 6B, en 14 de los 26 pacientes con síndrome nefrótico incluidos en el estudio previo³. Los 12 enfermos restantes no se han evaluado, ya que no se disponía de información completa a los 3 años. En todos los casos se solicitó consentimiento informado para la obtención de las muestras y la difusión de los resultados.

Las concentraciones séricas de anticuerpos se han determinado mediante enzoinmunoanálisis (ELISA) para los polisacáridos capsulares de los serotipos 14, 23F, 3 y 6B en el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda (Madrid). Las concentraciones de IgG se calcularon mediante extrapolación a una curva obtenida con un suero de referencia internacional (89-SF, Carl Frasc, US FDA) del que se conocen las concentraciones de IgG frente a los polisacáridos capsulares estudiados.

Para valorar la respuesta inmunitaria inicial a cada serotipo, se han comparado las concentraciones de anticuerpos previas a la vacunación y las alcanzadas a los 30 días. Un incremento en los títulos de anticuerpos inferior al 50% se ha considerado como mala respuesta, entre el 50 y el 100% como respuesta moderada, y mayor del 100% como buena respuesta. Se utilizaron los mismos criterios para valorar la concentración de anticuerpos a los 3 años.

Pacientes

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían criterios clínicos y analíticos de síndrome nefrótico, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 2,7 años (límites, 4 meses-9 años). La media de edad era de 7,6 años (DE, 5,5 años) y el 50% eran niñas. En el momento de la vacunación se encontraban en remisión 8 niños y uno estaba en programa de hemodiálisis. Recibían tratamiento con corticoides a dosis no inmunosupresoras (< 2 mg/kg/día los niños de peso inferior a 10 kg o dosis total < 20 mg/día) 6 pacientes y corticoides con ciclofosfamida, un paciente. Sólo en un caso se conocía el

TABLA 1. Media geométrica de las concentraciones de anticuerpos y comparación entre los títulos alcanzados en las diferentes determinaciones

Serotipos	Prevacunal		A los 30 días de la vacunación			A los 3 años de la vacunación		
	MG*	Límites	MG*	Límites	p**	MG*	Límites	p**
14	1,39	0,14-18,45	5,55	0,72-166,47	0,001	4,13	0,19-85,77	0,14
23F	0,80	0,16-7,87	1,60	0,27-20,30	0,003	1,49	0,24-8,90	0,925
3	1,14	0,23-5,97	1,52	0,33-6,61	0,084	1,67	0,34-7,09	0,124
6	1,07	0,18-8,73	1,69	0,55-10,18	0,004	1,44	0,55-3,63	0,363

*Media geométrica.

**Comparación de los títulos prevacunales con los títulos a los 30 días de la vacunación.

***Comparación de los títulos a los 30 días de la vacunación con los títulos a los 3 años.

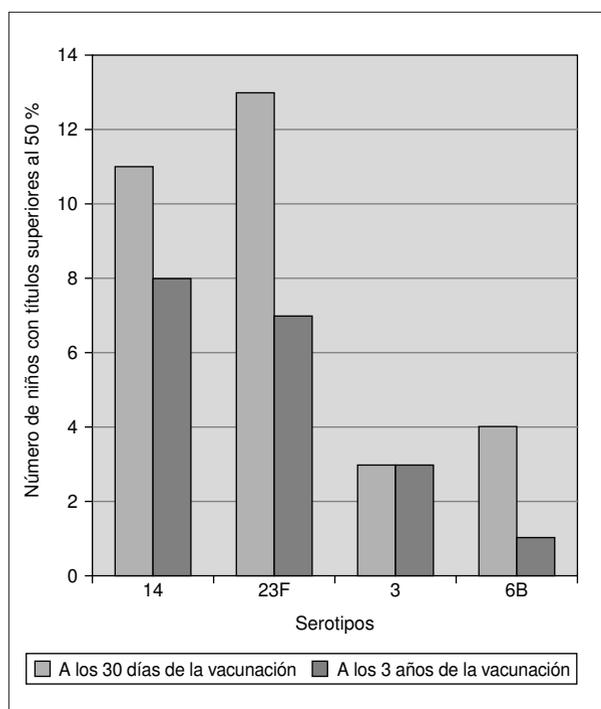


Figura 1. Respuesta a la vacuna antineumocócica 23-valente y persistencia de concentraciones elevadas de anticuerpos a los 3 años en los niños con respuesta inicial moderada o buena.

antecedente de enfermedad neumocócica (neumonía) previa a la vacunación inicial y no se documentaron otras infecciones por este microorganismo durante el seguimiento.

Inmunogenicidad vacunal

En la tabla 1 se muestran las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos específicas para cada serotipo, obtenidas antes de la vacunación, a los 30 días y a los 3 años. Los incrementos de los títulos de anticuerpos a los 30 días de la vacunación fueron estadísticamente significativos para todos los serotipos estudiados excepto para el 3 (tabla 1). La respuesta según serotipos fue la siguiente: para el serotipo 14 la respuesta fue buena en el

57,1% (8) de los vacunados, moderada en el 21,4% (3) y mala en el 21,4% (3); para el serotipo 23F, fue buena en el 35,7% (5), moderada en el 57,1% (7) y mala en el 7,1% (1); para el serotipo 3, fue buena en el 14,3% (2), moderada en el 7,1% (1) y mala en el 78,6% (8); y para el serotipo 6B, fue buena en el 28,6% (4) y mala en el 71,4% (10). En los niños que presentaron una respuesta buena o moderada a la vacuna, a los 3 años de la inmunización las concentraciones de anticuerpos seguían siendo superiores al 50% de los títulos prevacunales en el 72,7% de los casos para el serotipo 14, en el 53,9% para el 23F, en el 100% para el 3 (sólo se incluyen 3 casos) y en el 50% para el 6B (fig. 1). Se observó una disminución importante de anticuerpos tipo-específicos en el 27,3% de los niños para el serotipo 14, en el 46,2% para el 23F y en el 50% para el 6B. A pesar de que la respuesta inicial a la vacuna fue muy inferior para el serotipo 3 en comparación al resto de los serotipos (sólo en 3 pacientes se obtuvo respuesta moderada o buena), todos ellos seguían presentando títulos adecuados a los 3 años.

DISCUSIÓN

La no disponibilidad de métodos de laboratorio estandarizados, la ausencia de criterios uniformes sobre la valoración de la respuesta inmunitaria a la vacuna y el desconocimiento de las concentraciones de anticuerpos que se correlacionan con la protección, no permiten establecer comparaciones entre los resultados obtenidos en este estudio y los observados por otros autores^{7,10,11}. Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios en la observación de variaciones en la respuesta vacunal según serotipo, con una mayor inmunogenicidad para el serotipo 14⁹, así como el hecho de que un porcentaje no despreciable de niños con enfermedad renal crónica inmunizados con vacuna antineumocócica 23-valente presentan pérdidas importantes de las concentraciones de anticuerpos inducidos por la vacuna con el tiempo^{7,8}.

Sería interesante estudiar la eficacia de la revacunación con vacuna conjugada heptavalente en estos pacientes por su capacidad de inducir memoria inmunológica. Sin embargo, en estos momentos, esta recomendación sólo

es aplicable a los niños menores de 5 años¹². En España, según el registro de autorización de esta vacuna que incluye sólo a niños menores de 2 años, no es posible revacunar con vacuna conjugada a los niños primovacunados con vacuna 23-valente, por lo que se debe seguir utilizando en estos casos la vacuna polisacáridica no conjugada en la revacunación de estos pacientes.

Aunque la muestra estudiada es pequeña y no permite, por tanto, sacar conclusiones definitivas, nuestras observaciones sugieren que la revacunación debería recomendarse precozmente, a los 3 años de la primovacunación, ya que al grupo de niños con mala respuesta inicial se suman una proporción importante de pacientes con buena respuesta inicial pero con concentraciones bajas de anticuerpos a los 36 meses de la administración de la vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moraga FA, Campins M, De Juan F. Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. En: Moraga FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001;105-35.
2. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46(RR-8):1-24.
3. Campins M, Rodrigo MJ, Callís L, Pinart N, Cruz MJ, De Gracia J, et al. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica. An Esp Pediatr 2000;52:220-4.
4. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. Proc Soc Exp Biol Med 1983;173:270-5.
5. Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk population. Rev Infect Dis 1981;3(Suppl):S184-S196.
6. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain. An update: 1990-1996. Clin Infect Dis 1998;36:3447-54.
7. Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. Pediatr Infect Dis J 1990;9:258-63.
8. Furth SL, Neu AM, Case B, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: A prospective study of antibody response and duration. J Pediatr 1996;128:99-101.
9. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Luticken R, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children with chronic renal diseases (abstract). J Am Soc Nephrol 1993;4:248.
10. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leinonen M. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. J Infect Dis 1996;173:387-93.
11. Linnemann CC, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. Arch Intern Med 1986;146:1554-6.
12. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106:362-6.