

# ¿Título de anticuerpos, memoria inmunológica o ambos?

J.A. Navarro Alonso

Jefe del Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. España.

Después de un descenso espectacular de la incidencia de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en Reino Unido, conseguido gracias a la introducción de vacunas conjugadas en el calendario de vacunación en 1992, este país puso en marcha en la primavera pasada una campaña de *catch-up* para revacunar a la población infantil de 6 meses a 4 años. El motivo no ha sido otro que el importante incremento en los casos de enfermedad invasiva detectado principalmente entre el grupo de edad de 1 a 4 años. Este repunte, iniciado en 1999, ha alcanzado su cenit en 2002.

Aunque aún está por demostrar que existe circulación continuada de Hib entre la población, evidentemente en menor medida que en la época prevacunal, éste parece ser el elemento alrededor del que se mueven todas las hipótesis que intentan explicar ese incremento. ¿Cómo una vacuna que genera una buena inmunidad mucosa y que ha demostrado que proporciona inmunidad comunitaria, se muestra actualmente incapaz de eliminar el estado de portador nasofaríngeo? ¿Por qué, aunque circule Hib, aumentan los casos de enfermedad invasiva si la inmunidad sérica inducida por la vacuna es excelente? Las respuestas a estos interrogantes no se conocen con certeza, pero sí hay varios factores que sin duda se encuentran tras el aumento anteriormente descrito.

1. Un calendario de vacunación acelerado, y todavía más importante, la no inclusión de dosis de recuerdo al final del primer año o durante el segundo año de la vida. En ausencia de *booster*, el marcado descenso en los títulos de anticuerpos anticapsulares séricos tras las series primarias de vacunación, permanece durante todo el período de máxima incidencia de la enfermedad. Esta situación, teóricamente, podría no tener consecuencias dramáticas si confiáramos la protección a la memoria inmunológica, pero trabajos recientes<sup>1,2</sup> apuntan a que ésta, al menos indivi-

dualmente, pudiera ser "imperfecta"<sup>3</sup>, es decir, que a pesar de que las vacunas conjugadas provocan un *priming* del sistema inmunitario, en ocasiones esta memoria no es suficiente para evitar el padecimiento de la enfermedad. Falta por determinar si estos fallos primarios de vacunación en Reino Unido se habrían evitado utilizando una dosis de recuerdo que mantendría altos títulos anti-PRP o si, por el contrario, los enfermos tendrían sutiles defectos en su defensa frente a Hib que sería independiente de la inmunogenicidad de la vacuna conjugada<sup>3</sup>.

2. La utilización de vacunas combinadas con triple bacteriana acelular (DTPa). Hace ya tiempo que se ha demostrado que el uso de vacunas anti-Hib que incluyen en su composición el componente DTPa, producen una respuesta inmunitaria frente a Hib inferior a la que se obtiene tras su administración como antígeno individual. Esta menor respuesta afecta únicamente al título de anticuerpos anti-PRP, pero no a la calidad de éstos ni a la memoria inmunológica. Aunque el incremento de la enfermedad invasiva por Hib en Reino Unido comenzó a observarse en 1998, mientras utilizaban vacunas triple bacterianas de células completas (DTPw)/Hib, en las cohortes nacidas en 2000 y de 2001, vacunadas con DTPa/Hib, es donde alcanza significación estadística el aumento de los fallos primarios de vacunación, con la particularidad de que este riesgo aumentaba a medida que el número de dosis de DTPa/Hib recibidas era mayor. Estas poblaciones alcanzaban un estado de desprotección inmunológica (títulos de anticuerpos no protectores) a lo largo del segundo año de vida, que se mantenía a lo largo de la primera infancia.

3. Existencia de niños sin inmunidad mucosa (IgA local e IgG procedente del suero), a expensas fundamentalmente de inmigrantes y autóctonos no vacunados, de inmunizados con ausencia de respuesta inmunitaria a las series primarias y de vacunados con buena respuesta, pero en los que con el tiempo ha ido decayendo.

**Correspondencia:** Dr. J.A. Navarro Alonso.  
Jefe del Servicio de Prevención y Protección de la Salud.  
Consejería de Sanidad. Región de Murcia.  
Rda. Levante, 11. 30008 Murcia. España.  
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Recibido en julio de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2003.

Ahora bien, es llamativo que Holanda, que con Reino Unido fue uno de los primeros países en introducir las vacunas conjugadas frente a Hib en sus calendarios rutinarios de vacunación, utiliza 3 dosis en las series primarias (2, 3 y 4 meses) y un recuerdo a finales del primer año de vida (11 meses), a lo largo de 2002 también ha experimentado un súbito incremento de la enfermedad invasiva. Curiosamente, Alemania, que utiliza una pauta de vacunación de 2, 3 y 4 meses, con un recuerdo entre los 11 y 14 meses, y además combina Hib con DTPa, no ha detectado ningún aumento. En el caso de Holanda, se pensó que la administración concomitante de vacuna antimeningocócica conjugada frente al serogrupo C podría desempeñar algún papel en ese repunte en la incidencia, pero al analizar los casos aparecidos durante ese año, se comprobó que 7 de los 15 fallos primarios de vacunación aún no habían recibido esa vacuna.

Por consiguiente, los factores anteriormente expuestos bien pudieran contestar la segunda pregunta, pero existe mayor incertidumbre para intentar responder a la primera.

Algunas hipótesis preliminares sugieren que tras varios años de utilización masiva e ininterrumpida de vacunas anti-Hib, la bacteria pudiera adquirir cierto grado de "resistencia" a la vacuna, de modo que pudiera "escapar" a la vacunación, impidiendo que ésta ejerciera su efecto sobre la mucosa nasofaríngea<sup>4</sup>. Este hecho favorecería la circulación de Hib y serían, por tanto, aquellos con fallo primario de vacunación, los que se encontrarían en condición de padecer la enfermedad.

Mientras tanto, las Autoridades Sanitarias de Reino Unido han decidido efectuar una vacunación masiva en menores de 4 años con el objetivo doble de aumentar la inmunidad poblacional y de interrumpir, en la medida de lo posible, la circulación de Hib. Queda por conocer si en un futuro modificarán el calendario de vacunación, manteniendo el actual con una dosis de recuerdo o seguirán con las 3 dosis, pero ampliando los intervalos<sup>5</sup>.

A la espera de disponer de más datos que aclaren de manera definitiva los motivos de este incremento en estos dos países europeos, nuestra actitud debiera pasar por: *a)* mantener nuestra actual política de vacunación con 3 dosis en el primer año de vida con intervalo de 2 meses entre ellas, y un recuerdo en la mitad del segundo año; *b)* extremar las medidas de vigilancia epidemiológica, dirigidas específicamente a la monitorización de las infecciones sistémicas por Hib, y variar la pauta de vacunación en función de los hallazgos; *c)* estudio metódico de los "casos" (microbiología, edad, estado de vacunación pre-

vio y, en su caso, situación inmunológica), y *d)* diseñar estudios poblacionales de portadores nasofaríngeos de Hib y de seroprevalencia de anti-PRP en varias edades pediátricas o, incluso, en edades posteriores, y en receptores de vacunas combinadas DTPw/Hib o DTPa/Hib.

Información reciente muestra que este incremento en Reino Unido también está afectando a niños mayores de 5 años y muy especialmente a sujetos mayores de 15 (Richard Moxon, comunicación personal). Las hipótesis iniciales sugieren que los individuos nacidos antes de la introducción de la vacuna conjugada y que habían experimentado un *priming* natural por Hib, han ido perdiendo inmunidad sérica y mucosa debido a la menor circulación comunitaria de Hib y, por tanto, no han tenido oportunidad de recibir periódicamente *boosters* naturales, quedando en situación de susceptibles. Además, se apunta a que los *boosters* que podrían haber recibido por contactar con *H. influenzae* no capsulados o con enterobacterias, no serían tan potentes estimulantes inmunológicos como los generados por Hib.

De confirmarse estos hallazgos, nos encontraríamos en una situación en la que la enfermedad invasiva no sería patrimonio exclusivo de los menores de 5 años y que, por tanto, en un futuro, posiblemente deberíamos pensar en Hib cuando nos encontráramos ante un escolar o preadolescente con meningitis, artritis o con cualquier otra manifestación clínica producida por esta bacteria.

En espera de despejar las incertidumbres etiológicas, y respondiendo al título de esta editorial, confiemos la protección frente a la enfermedad invasiva producida por Hib tanto a los títulos de anticuerpos como a la memoria inmunológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson P, Ingram D, Pichichero M, Peter G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:589-91.
2. McVernon J, Johnson P, Pollard A, Slack M, Moxon R. Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child* 2003;88:379-83.
3. McVernon J, Heath P. Re-inforcement of Hib immunisation required. *Comm Dis Pub Health* 2003;6:2.
4. Rijkers G, Vermeer-de Bondt P, Spanjaard L, Breukels M, Sanders E. Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet* 2003;361:1563-4.
5. Heath P, Ramsay M. *Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign. *BMJ* 2003;326:1158-9.