

Fallos vacunales a vacunas conjugadas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b

Gonzalo Angulo¹, Verónica Severo¹, Verónica Soriano¹, Rodrigo Sosa¹, Laura Vargas¹, M. Catalina Pirez², Magdalena Schelotto^{2*}

Resumen

Haemophilus influenzae tipo b y *Streptococcus pneumoniae* son agentes frecuentes de infecciones en niños, siendo los principales agentes causales de otitis, neumonía, sepsis y meningitis, afectando principalmente a menores de 5 años. Las vacunas conjugadas para gérmenes encapsulados han disminuido notoriamente las distintas enfermedades causadas por estos gérmenes. A pesar de la disminución en la morbi-mortalidad se observaron fallas en estas vacunas. Los niños que presentaron fallos vacunales a *Haemophilus influenzae* tipo b asociaron más frecuentemente comorbilidades que la población general (prematuridad, infección por VIH, síndrome de Down, neoplasias, etc.). Sin embargo, la mayor parte de los niños no presenta antecedentes patológicos ni alteraciones inmunológicas. No existe consenso sobre si todos los pacientes con fallos vacunales deben ser valorados inmunológicamente ni cómo estudiarlos. Existen recomendaciones para indicar una dosis de refuerzo (*booster*) a pacientes portadores de estas comorbilidades o a niños que hayan presentado fallos vacunales aun en ausencia de las mismas. De las preparaciones vacunales disponibles para *Haemophilus influenzae* tipo b la asociación con el antígeno de *Bordetella pertussis* acelular demostró ser menos inmunógena, siendo actualmente desaconsejada. Respecto a las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae*, se identificaron dos serotipos: 6B y 19F que muestran menor inmunogenicidad y mayor frecuencia de fallo vacunal en algunas series.

Palabras clave

Fallo vacunal, vacuna conjugada, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, proteína transportadora.

Title

Vaccine failure to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines.

Abstract

Haemophilus influenzae type b and *Streptococcus pneumoniae* are the main cause agents of otitis, pneumonia, sepsis and meningitis, affecting mainly children under 5 years. Conjugate vaccines for

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2. Docente supervisor. Clínica Pediátrica "A" Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

* Contacto: Magdalena Schelotto. E-Mail: mgschelotto@gmail.com

encapsulated germs have dramatically decreased, the various diseases caused by these germs. Despite the decrease in morbidity and mortality, vaccine failures were observed. Children who experienced vaccine failures to *Haemophilus influenzae* type b had associated comorbidities more frequently than the general population (prematurity, HIV, Down syndrome, tumors, etc.). Nevertheless, most of these children have no medical history or immunological disorders. There is no consensus on whether all patients with vaccine failures should be assessed immunologically and how. There are recommendations to indicate a booster dose to patients with certain comorbidities and patients experiencing vaccine failure even in the absence of these. Of the vaccine preparations available for *Haemophilus influenzae* type b association with acellular *Bordetella pertussis* proved to be less immunogenic and is currently being discouraged. *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6B and 19F are less immunogenic and explain most of the vaccine failures in some series.

Key Words

Vaccine failure, conjugated vaccine, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, carrier protein.

Introducción

Las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b adicionan una proteína (*carrier* o proteína transportadora) a los polisacáridos capsulares de estas bacterias con el objetivo de aumentar su capacidad inmunogénica, estimulando la producción de inmunidad T dependiente y generando memoria inmunológica. Son especialmente útiles en la población de niños menores de dos años, grupo etario más vulnerable debido a la inmadurez fisiológica para generar respuesta a los antígenos polisacáridos [1-4].

El virus *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) causa enfermedades invasivas graves como meningoencefalitis aguda supurada, neumonía, infecciones osteoarticulares, celulitis, epiglotitis y puede colonizar el aparato respiratorio superior. Se destaca su importancia en la edad pediátrica, el 90% de las enfermedades ocurren en niños menores de 5 años, con una máxima incidencia entre los 6 y 12 meses [5]. La frecuencia de las enfermedades invasivas graves por Hib ha disminuido notoriamente en los países donde se han aplicado planes de inmunización con vacunas conjugadas en niños menores de 4 años. En Europa la incidencia anual de enfermedades invasivas por Hib,

en épocas previas a la vacunación se encontraba entre 20 a 60 casos/100.000 habitantes dependiendo de la región geográfica. La introducción de la vacuna contra Hib en el esquema de vacunación del Reino Unido en el año 1992 resultó en una dramática y sostenida reducción en la incidencia de enfermedades invasivas por Hib en niños y adultos gracias a la combinación de una protección directa e indirecta (inmunidad rebaño) [6].

Uruguay fue el primer país de América Latina en iniciar en 1994 la vacunación masiva contra Hib con vacuna conjugada. Hasta fines de 1994 en Uruguay, la mitad de las meningitis en niños menores de 1 año eran causadas por Hib y en ese mismo período, Hib representaba el 33% de las neumonías de etiología bacteriana confirmada en los niños hospitalizados. Desde enero de 1996 hasta diciembre de 1999, se observaron solamente cuatro casos de enfermedad invasiva por Hib en los niños asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), hospital pediátrico de referencia. En la figura 1 se muestra el impacto de la vacunación por vacunas conjugadas a Hib en la enfermedad invasiva por este germen.

Puesta en evidencia la gran efectividad de la vacuna conjugada a Hib en la reducción de las enfermedades invasivas, es que surgen las

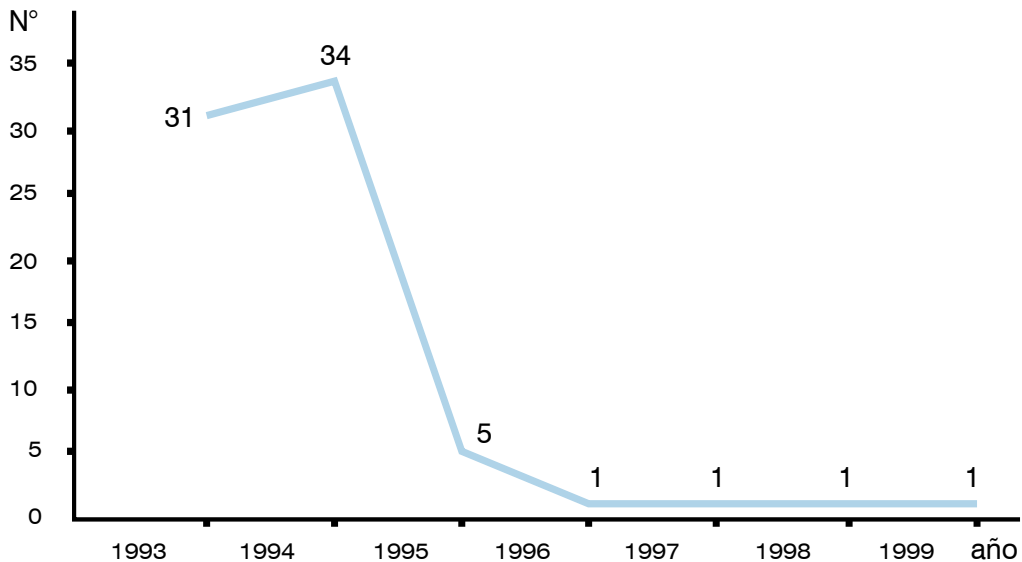


Figura 1. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Número de caso por año. N: 74. Centro Hospitalario Pereira Rossell 1993-1999 obtenido de “Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell”, Montalo y col. [5].

vacunas conjugadas para prevenir las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. Este posee una cápsula polisacáridica encontrada en prácticamente todos los aislamientos clínicos. Se reconocen aproximadamente 90 serotipos de *S. pneumoniae* en base a las diferencias antigénicas en los polisacáridos capsulares. Alrededor de 20 de ellos son los que causan enfermedades invasivas y no invasivas en el ser humano [7]. En América Latina el 95% de los niños menores de 3 años son portadores de *S. pneumoniae*. La neumonía por *S. pneumoniae* genera una mortalidad de 1,2 millones personas/año, de los cuales el 40% son menores de 5 años y de 700.000 por año en niños menores de 2 años, por sepsis y meningitis aguda bacteriana a nivel mundial. En EE.UU. el promedio de edad de adquisición de *S. pneumoniae* es de 6 meses. A los dos años, 95% de los niños están colonizados y de estos un 72% por lo menos con 2 serotipos diferentes [8]. En cuanto a la vacuna contra neumococo, la 23-valente no es inmunógena en niños menores de 18-24 meses, en cambio las vacunas conjugadas VNC 7, 10 o 13 valente son capaces de crear inmunidad desde

los 2 meses de edad [9]. En Inglaterra y Gales en el año 2006, la introducción de la vacuna anti-neumocócica VNC-7 en niños menores de 2 años logró que la enfermedad neumocócica invasiva disminuyera en un 98 % en el periodo 2009-2010 [10]. En Uruguay en el año 2008 se decidió incorporar al certificado de esquema de vacunación la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7), Prevenar®, que contiene antígenos capsulares de neumococo de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) [11, 12]. Como en el resto de América Latina, en Uruguay los serotipos de *S. pneumoniae* más asociados con NAC eran el 1, 3, 5, 6B, 7F, 14 y 19A por lo cual en marzo del 2010 las autoridades sanitarias de Uruguay decidieron sustituir la VCN-7 por la nueva vacuna, Prevenar® 13 (VCN-13), recientemente aprobada por la FDA. Esta contiene, además de los antígenos capsulares mencionados en la VCN-7, seis adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) aumentando así la cobertura de los serotipos más prevalentes en el país. Estos antígenos están conjugados a una proteína transportadora denominada CRM197, variante no tóxica de la toxina difté-

rica. Se indica a los 2, 4 y 12 meses de edad por vía intramuscular [12]. Pírez y col. describieron el impacto de la misma sobre la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en Uruguay. Cuatro años después de la implementación de VNC-7 hubo un descenso rápido y significativo de la tasa de hospitalización por NAC en niños. La primera disminución fue en el período 2008-2009 y otra disminución importante en el período 2011-2012 con la introducción de la VNC-13 [11]. Hortal realiza una comparación de los resultados de dos estudios, demostrando que en el grupo de pacientes de 12 a 23 meses de edad, ocurrió una reducción de 44.9% de los casos de neumonía post-vacunación. Los serotipos incluidos en la

VNC-7 disminuyeron 95.6% y los seis que se habían agregado a la fórmula en la VNC-13 cayeron 83.9% en los pacientes menores de 5 años de edad. Estos resultados se muestran en la tabla 1. Niños con comorbilidades presentaron incidencias mayores de enfermedad neumocócica invasora que el resto de la población infantil, lo que podría indicar que la protección de las vacunas no es suficiente en estos casos [13].

A pesar que la introducción de las vacunas conjugadas ha tenido un gran impacto en la disminución de la morbimortalidad de las enfermedades más prevalentes causadas por Hib y *S. pneumoniae*, se han reportado casos de enfermedades invasivas a estos gérmenes en niños con

Serotipo	<2años			2-5años			Total (n=506)
	Neumonía (n=188)	Meningitis (n=90)	Otros* (n=54)	Neumonía (n=142)	Meningitis (n=15)	Otros* (n=17)	
14	99	12	15	45	2	2	176
6B	7	10	4	2	0	1	24
23F	2	3	4	4	2	1	16
18C	1	3	2	0	4	1	11
9V	7	0	2	3	0	0	12
19F	0	2	1	3	1	1	8
4	0	1	1	55	0	0	2
Total 7-v	116	31	29	57	9	6	248
% cobertura	62	34	54	40	60	35	49
5	23	22	6	29	0	3	83
1	8	3	5	33	2	4	55
Total 9-v	147	56	40	119	11	13	386
% cobertura	78	62	74	84	73	76	76
3	14	3	3	5	0	1	26
7F	7	8	1	6	1	0	23
Total 11-v	168	67	44	130	12	14	435
% cobertura	89	74	81	91	80	82	86
Otros	20	23	1	12	3	3	71

*57 sin datos de edad; + bacteriemia/sepsis, peritonitis, celulitis, sinusitis.

Tabla 1. Serotipo de *S. pneumoniae* vs. grupos de edad, diagnóstico clínico y coberturas obtenida de “Impacto del neumococo y de los virus influenza en niños y adultos: su prevención con vacunas”, Hortal M [13].

un esquema de vacunación completo. Se define como fallo vacunal la aparición de la enfermedad específica por un agente patógeno (incluyendo tipo, subtipo y variantes) prevenible por vacunación en una persona que está completa y adecuadamente vacunada, teniendo en cuenta el período de incubación y la demora normal para que la protección sea adquirida como resultado de la inmunización [14]. En la bibliografía revisada se encuentran diversas y disímiles definiciones de fallo vacunal, teniendo en cuenta variaciones sobre lo que se considera una inmunización completa [10, 11, 15, 17]. Las causas del fallo vacunal son múltiples e incluyen: la imposibilidad del huésped para generar una respuesta inmunogénica efectiva, la ineficacia de la vacuna en generar esta respuesta en individuos sanos, o las alteraciones en la patogenicidad del germen que determinan que la respuesta inmunológica generada sea inefectiva. Asimismo, el fallo vacunal puede ser debido al fracaso para vacunar, es decir, que no se administró adecuadamente una vacuna indicada por cualquier motivo [15].

Se propone una búsqueda bibliográfica para revisar las posibles causas de fallas vacunales, la frecuencia con que se presentan, las características del huésped que se asocian a la misma, las características de la vacuna que podrían llevar a una mayor frecuencia de falla vacunal y/o si se describen mecanismos de virulencia del germen asociados a mayor fallo. Finalmente, revisar las conductas que se adoptan o deberían adoptar con los niños que presentan estas fallas, cómo se estudian y cómo podría planificarse una revacunación más efectiva.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en portales TIMBO y PUBMED. Las palabras clave utilizadas fueron: fallo vacunal, vacuna conjugada, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y proteína transportadora. Estas están contempladas como términos MESH y fueron utilizadas tanto en inglés como en español como motores de búsqueda. Para la referencia bibliográfica se utilizó el programa Mendeley.

Resultados

Fallos vacunales debido a las características del huésped.

En una importante proporción de los pacientes que presentaron fallos vacunales se identifican comorbilidades. En un estudio realizado en el Reino Unido y la República de Irlanda entre 1992 y 1998, concluyen que estos niños merecen una evaluación clínica e inmunológica. Un total de 115 niños con verdadero fallo vacunal fueron reportados al estudio durante 6 años. De estos, 106 fueron vacunados durante el primer año de vida (95 niños recibieron tres dosis de la vacuna y 11 solamente dos dosis). La presentación clínica en estos 106 pacientes fue: meningitis (65), epiglotitis (20), neumonía (6), artritis séptica u osteomielitis (6), bacteriemia (5), celulitis (3) y pericarditis (1). Se describen como factores de riesgo clínicos asociados a los fallos vacunales: la prematuridad (13 pacientes), enfermedades malignas (3 pacientes), dismorfias y retraso en el desarrollo (3 pacientes), síndrome de Down (2 pacientes), neutropenia (1 paciente). Los autores describen también las alteraciones inmunológicas detectadas en estos 106 niños. En 31 pacientes (29%) detectaron como alteraciones inmunológicas: descenso de Inmunoglobulina A (9) M (3) G (2) o más de un tipo (3).

Asimismo se encontraron alteraciones en las subclases de IgG con disminución de IgG 2 (8) e IgG1 (1). En 5 pacientes las alteraciones de IgG/A/M estaban asociadas a alteraciones de subclases IgG. La mayoría de estas alteraciones inmunológicas son fisiológicas en niños pequeños. La deficiencia de IgA requiere dosificaciones menores a 6 mg/dL en niños mayores de 4 años mientras que las deficiencias de subclases de IgG se diagnostican luego de los 7 años no teniendo valor los resultados alterados en menores de estas edades. Por lo tanto, no se puede considerar a la mayoría de estos pacientes como inmunodeficientes [15]. Existen varias inmunodeficiencias que aumentan la susceptibilidad a padecer enfermedades por gérmenes encapsulados. Los

pacientes portadores de inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (inmunodeficiencia común variable -IDCV-, agammaglobulinemias, deficiencias selectivas de anticuerpo polisacárido -SPAD- y deficiencias de subclases de IgG 2 y 4); así como también los que padecen defectos en los componentes tempranos del complemento, asplenia e inmunodeficiencia de la vía innata (deficiencia de receptor asociado a kinasa 4 -IRAK4-, defectos modulador esencial del nf kappa b -NEMO-), son los que presentan mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes encapsulados [16-19].

En los niños con cáncer la falla vacunal no se debería solo a la patología de base sino también a su tratamiento inmunosupresor.

Los niños con síndrome de Down (SD) presentan incidencia de infecciones respiratorias mayor que la población general y esto podría en parte ser explicado por las alteraciones inmunológicas propias del síndrome (principalmente secundarias a la linfopenia o alteraciones de la inmunidad innata), cardiopatías congénitas así como también por la anatomía anormal de la vía aérea [20].

La prematurez se asocia a mayor probabilidad de que ocurran fallos vacunales, esto se explicaría por un menor título de anticuerpos anti PRP luego de la vacunación. Los datos de vigilancia indican una tendencia a un mayor riesgo relativo (RR: 1.5) de la ineficacia de la vacuna clínica en niños prematuros (menor a 37 semanas), en comparación con los nacidos a término [21-23].

Los niños portadores de VIH constituyen un grupo especial de riesgo para infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Tienen un riesgo mayor de que esta infección se vuelva invasiva, y son menos capaces de eliminar el patógeno una vez que presentan bacteriemia [9]. Estudios de inmunogenicidad de la vacuna conjugada a *H. influenzae* han demostrado tener menor respuesta inmunológica en niños infectados por VIH [24-26].

Fallos vacunales relacionados al germen

Los serotipos 6B y 19F de *S. pneumoniae* fueron responsables de casi dos tercios de los fallos

de la vacuna VNC-7 en un estudio de Inglaterra y Gales. La causa sería una menor inducción de la inmunidad en el huésped luego de la vacunación por estos serotipos y no una mayor virulencia del germen [10].

En el Reino Unido, se estudiaron las cepas aisladas de Hib que causaban fallos vacunales encontrados entre 1998 y 2003 y concluyeron que el aumento del número de casos de enfermedad invasiva por Hib en niños completamente vacunados fue causada por cepas pertenecientes a los genotipos que ya circulaban en la era prevacunal. Posteriormente Trotter y col. llegaron a la conclusión de que fue un importante factor que contribuyó al aumento de la enfermedad Hib observada en el Reino Unido entre 1998 y 2003 el uso de las vacunas conjugadas contra Hib combinada con tétanos-difteria-pertussis acelular que han mostrado inmunogenicidad reducida en comparación con tétanos-difteria-pertussis de células enteras [7].

Fallos vacunales. Vacunas conjugadas.

Se han desarrollado y autorizado varias vacunas conjugadas a Hib. Se han utilizado cuatro tipos diferentes de transportador o carrier proteico, el toxoide diftérico (PRP-DT), el toxoide tetánico (PRP-TT), el CRM197 (una variante no tóxica de la toxina diftérica HbOC), y el complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B (PRP-OMP). El PRP-CRM197, el PRP-T y el PRP OMP son muy eficaces si se administra la serie completa de las inmunizaciones. Una vacuna contra Hib basada en el PRP conjugado con la anatoxina diftérica (PRP-D) fue menos inmunogénica que otras vacunas conjugadas en los niños de menores de 18 meses y se ha retirado del mercado. Las formulaciones disponibles comprenden la vacuna contra Hib líquida o liofilizada, monovalente o en combinación con una o varias otras vacunas, por ejemplo la DTP, la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra la poliomielitis inactivada [27]. La vacuna pentavalente llamada Heberpenta se usa en Uruguay desde el año 2009, y está basada en un PRP sintético unido a la anatoxina tetánica. La misma se obtie-

ne mezclando la vacuna tetravalente Trivac-HB con la vacuna Quimi-Hib (polisacárido sintético de Hib). Trivac HB contiene las anatoxinas diftérica y tetánica, además de una suspensión de células enteras de *Bordetella pertussis* inactivadas, y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante purificado, obtenido por ingeniería genética. El polisacárido está compuesto por oligosacáridos sintéticos que remedan al natural. El menor costo de producción, así como la rápida disponibilidad que ofrece esta otra modalidad de formulación sintética permite la mayor cobertura en países de escasos recursos. En cuanto a su efectividad, estudios realizados en Cuba muestran que la vacuna sintética es comparablemente inmunogénica y segura como las vacunas de origen tradicional [28, 29]. En Uruguay y Argentina se utiliza desde el 2009, la vacuna Heberpenta (*carrier* PRP-T). Datos proporcionados por Unidad de Inmunizaciones de la División Epidemiología de Uruguay. Luego de su introducción se ha observado un leve aumento de casos fallos vacunales, restan mas estudios para corroborar su inmunogenicidad y efectividad.

La administración de vacunas conjugadas que incluyan más de un *carrier* o la administración simultánea de distintas vacunas que presenten, ya sea el mismo *carrier* o uno diferente, está asociado con un aumento o disminución de la respuesta inmune por varios mecanismos, como ser actividad celular T *helper* aumentada por *carrier*, supresión epitópica inducida por *carrier* (CIES por su sigla en inglés) e interferencia Bystander [27].

En Uruguay, la vacuna contra neumococo utiliza la proteína *carrier* CRM-197 (variante de toxoide diftérico). No se dispone de datos con respecto a si la VNC-7 o VNC-13 son intercambiables con otras vacunas conjugadas a *S. pneumoniae* que contengan una proteína transportadora diferente [29].

Vacunas conjugadas a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*. Recomendaciones para la vacunación de niños con comorbilidades e inmunodeficiencias.

En los pacientes con inmunodeficiencias, las vacunas de polisacáridos conjugados son seguras. Las infecciones por bacterias encapsuladas son muy frecuentes y las vacunas polisacáridas son recomendadas aunque la respuesta inmune sea pobre. No serían necesarias en pacientes recibiendo inmunización pasiva mensual con Inmunoglobulina intravenosa. Idealmente la respuesta inmune debería de ser monitorizada y en el caso de que no genere suficiente inmunidad deberían de ser re-vacunados. En USA el Advisory Committee on Immunization Practice recomienda que los pacientes inmunocomprometidos sean vacunados con la VNC-13 seguido de la VPP-23 ocho semanas después. Los niños con ataxia telangiectasia (AT) y deficiencias selectivas de anticuerpo polisacárido (SPAD) son pobres respondedores a polisacáridos [30]. Ladhani y col. en un estudio publicado en el año 2009 concluyeron que los niños que presentaron fallos vacunales a Hib que presentaran concentraciones bajas de anticuerpos anti PRP luego de la medición, o cuando no fuera posible realizar la medición de respuesta a la formación de anticuerpos post infección, deberán recibir una dosis adicional de la vacuna conjugada Hib lo antes posible, con el objetivo de lograr concentraciones adecuadas de anticuerpos que provean de memoria protectora y duradera contra la enfermedad invasiva por Hib [17].

Por otra parte, los niños que nacen prematuros corren un riesgo significativamente mayor de enfermedad invasiva por Hib y se les debería ofrecer una dosis de refuerzo [21]. En el SD la inmunogenicidad a las vacunas puede ser subóptima y menos duradera. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda para la vacunación anti-neumocócica, la aplicación sistemática de la serie infantil estandar (2, 4, 6 y 12 meses de edad) con la VNC-13. Además recomienda una dosis única de VPP-23 a partir de los dos años de vida, como mínimo 8 semanas después de la última dosis de 13. En caso de inmunodeficiencia grave, recomienda administrar una segunda y última dosis

de VPP-23 a los 5 años de la primera [31]. En niños con VIH la efectividad de la vacuna puede estar disminuida por la supresión inmunológica que los caracteriza, por lo que sería conveniente dar una dosis de refuerzo. La evidencia muestra que un *booster* (dosis de refuerzo) aumentaría los niveles de anticuerpos en niños infectados por VIH, pero sigue siendo la terapia antirretroviral y el cotrimoxazol lo que reduce principalmente el riesgo de infecciones bacterianas [24].

Conclusiones y perspectivas

La introducción de vacunas conjugadas a *S. pneumoniae* y Hib, ha tenido un gran impacto en la disminución de las enfermedades invasivas y morbimortalidad causadas por estos gérmenes sobre todo en la edad pediátrica. De todos modos, se han registrado casos de fallos de las vacunas en niños correctamente vacunados. Existe una gran disparidad en las definiciones de fallos vacunales, lo que determina dificultades para analizar los diferentes estudios.

Los fallos vacunales se presentan más frecuentemente en niños con comorbilidades como: prematuridad, SD, VIH, neoplasias, etc. La prematuridad parece ser el principal factor de riesgo clínico que pudiera estar asociado a la ocurrencia de los fallos. Aproximadamente un 20% de las fallas es explicada por la presencia de estas comorbilidades, el resto se observa en niños sin antecedentes patológicos, por lo cual el motivo de fallo merece un estudio más exhaustivo.

Con respecto a los fallos relacionados a VCN, en algunas series más de dos tercios de los fallos fueron debidos a los serotipos 6B y 19F incluidos en la VNC-13, reconocidos como menos inmunógenos. En Uruguay desde la introducción de vacuna conjugada antineumocócica se han identificado 3 fallas vacunales en niños con NAC para serotipos 1 y 3, los estudios inmunológicos básicos (HIV, dosificación de inmunoglobulinas, respuesta de anticuerpos a polisacáridos y proteínas, complemento y búsqueda de cuerpos de Howell y Jolly por asplenia funcional) han sido

normales en estos niños.

Las vacunas conjugadas de Hib con *Bordetella pertussis* acelular, muestran menor efectividad y más frecuencia de fallos.

Existen diversos autores que recomiendan la revacunación o *booster* en grupos de riesgo (prematuros, SD, VIH u otras inmunodeficiencias) o en pacientes que hayan presentado fallos vacunales aun si no se detectaran comorbilidades. No está claramente establecido aún si todos estos niños deben ser valorados y cómo, desde el punto de vista inmunológico.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. s.l: OMS; 2016. Definición de vacunas de la OMS [consultada 2016 agos 5]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7a ed. Barcelona: Elsevier España, 2012. p. 1-15.
3. Hiteguy P, Torres ME. Principales grupos de bacilos y cocos de Gram negativos exigentes. En: Universidad de la República. Facultad de Medicina. Departamento de Bacteriología y Virología. Temas de bacteriología y virología médica. 3a ed. Montevideo: Oficina del Libro – FEFMUR; 2008. p. 341-412.4
4. Morant Gimeno A, Díez Domingo J, Rosales Marza A, Moreno Muñoz R, López García P, Herrero Galiana A. et al. Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en la Comunidad Valenciana: Efectividad vacunal y fallos vacunales. *An Pediatr (Barc)*. 1998;48(4):352-4.
5. Montano A, Algorta G, Pérez C, Pascale A, Farcilli R, Ferrari AM. Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Med Urug*. 2001;17:166-70.

6. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen Morris J, Griffiths H, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA*. 2000 Nov;284(18):2334-40. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.18.2334>.
7. Rodríguez G. Géneros Streptococcus y Enterococcus. En: Universidad de la República. Facultad de Medicina. Departamento de Bacteriología y Virología. Temas de bacteriología y virología médica. 3a ed. Montevideo: Oficina del Libro – FEFMUR; 2008. p. 321-39
8. Vesga G JF, Cortés L JA. Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra Streptococcus pneumoniae en América Latina. *Rev Chil Pediatr*. [Internet]. 2006 ago [citado 2016 ago 8];77(4):341-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000400002&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062006000400002>
9. Rives Ferreira M, Menéndez Suso J, Calderón Llopis B, Gómez M de, Alvarado Ortega F, Ruza Tarrío FJ. Fallo de la vacuna antineumocócica conjugada en un niño VIH positivo. *An Pediatr* [Internet]. 2008 [consultado 2016 ago 8];69(1):59-62. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/fallo-vacuna-antineumococica-conjugada-un-articulo/S1695403308702418> [/http://dx.doi.org/10.1157/13124222](http://dx.doi.org/10.1157/13124222)
10. Ladhani SN, Slack M, Andrews NJ, Waight PA, Borrow R, Miller E. Invasive Pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccination in children, England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):61-8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1901.120741>
11. Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedrez A, et al. Changes in hospitalization for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and Haemophilus Influenzae serotype B conjugate vaccine in a pediatric hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):753-9. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000294>
12. Quian J. Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación. Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. *Arch Pediatr Urug* 2010;81(1):34-45.
13. Hortal M. Impacto del neumococo y de los virus influenza en niños y adultos: su prevención con vacunas *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)* [Internet]. 2015 [consultado 2016 ago 8];2(1):21-42. Disponible en: anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/download/123/53
14. Heiningera U, Bachtarb NS, Bahric P, Dana A, Dodoo A, Giduduf J, et al. The concept of vaccination failure. *Vaccine*. 2012 Feb;30(7):1265-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.048>
15. Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Clinical and Immunological risk factors associated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):973-80. <http://dx.doi.org/10.1086/318132>
16. Ladhani S, Heath PT, Aibara RJ, Ramsay ME, Slack MP, Hibberd ML, et al. Long-term complications and risk of other serious infections following invasive Haemophilus influenzae serotype b disease in vaccinated children. *Vaccine*. 2010 Mar;28:2195-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.12.057>
17. Ladhani S, Heath PT, Ramsay ME, Slack MP, Kibwana E, Pollard AJ, et al. Long-term immunological follow-up of children with haemophilus influenzae serotype b vaccine failure in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2009;49:372-80. <http://dx.doi.org/10.1086/600292>
18. Carneiro M, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun*. 2007 Apr;75(4):1545-55. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00787-06>

19. Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;3(6):451-9.
20. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke R, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010 Oct;12(11):799-808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.007>
21. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Jun;15:525-9.
22. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody response to accelerated Hib immunisation in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Jan;80(1):F69-71.
23. Heath P, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack M, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003 Mar;88(3):206-10. <http://dx.doi.org/10.1136/ad.88.3.206>
24. Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, Edmond K, O'Loughlin R, Hajjeh R. Haemophilus influenzae type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010 Feb 17;28(7):1677-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.12.011>
25. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):1706. <http://dx.doi.org/10.1086/313925>
26. Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L, Cutland C, Mothupi R, Käyhty H, et al. Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. *Vaccine*. 2005 Dec;23(48-49):5517-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.038>
27. Knuf M, Kowalzik F, Kieninger D. Comparative effects of carrier proteins on vaccine-induced immune response. *Vaccine*. 2011 Jul;29(31):4881-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.053>
28. Verez-Bencomo V, Fernandez-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnezz L, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against Haemophilus influenzae type b. *Science*. 2004 Jul;305(5683):522-5. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1095209>
29. Ramírez Coitinho MR. Convergencias y divergencias en los Programas de Vacunación de Uruguay y Río Grande del Sur (Brasil). [Monografía no publicada]. [Internet]. Montevideo: Universidad de la República, Facultad de Enfermería, 2010 [consultada 2016 jun 8]. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/bitstream/123456789/2346/1/FE-0343TG.pdf>
30. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*. 2014 Jun;32(30):3725-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.022>
31. Corretger Rauet JM. Vacunaciones en el niño con síndrome de Down. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2014 Jun [consultado 2016 set 29];16(62):159-67. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014003300110&lng=es.