

Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en la Comunidad Valenciana: Efectividad vacunal y fallos vacunales

A. Morant Gimeno¹, J. Díez Domingo², A. Rosales Marza³, R. Moreno Muñoz⁴, P. López García⁵, A. Herrero Galiana⁶, C. Gimeno Cardona⁷, J. Brines Solanes⁸ en nombre del Grupo de Estudio de Enfermedades Invasoras⁹

Resumen. *Objetivos:* Estudio de los fallos vacunales de la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y de la efectividad vacunal obtenida en la Comunidad Valenciana, donde la vacuna puede obtenerse, pero no está incluida en el calendario vacunal.

Población y métodos: Sistema prospectivo de vigilancia epidemiológica activa, con participación microbiológica y pediátrica, en todos los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. Se considera caso a todo niño menor de 15 años en el que se aisle Hib en un líquido orgánico normalmente estéril. Cuando un caso había recibido alguna dosis de vacuna contra este microorganismo se obtuvo información sobre el número de dosis administradas, las fechas de recepción y el tipo de la vacuna.

Resultados: Desde el 1 de diciembre de 1995 hasta el 30 de noviembre de 1996 se detectaron 23 casos de enfermedad invasora por Hib. De éstos, dos habían recibido alguna dosis de vacuna anti-Hib, tratándose de un fallo vacunal verdadero y otro aparente. Estimando una cobertura vacunal del 32,5% de la población menor de 5 años, la efectividad vacunal es del 90,6% (IC 95%: 27,9-98,8%).

Conclusiones: La vacuna frente al Hib es efectiva en la Comunidad Valenciana, sin embargo continúan detectándose casos de enfermedad invasora dada la escasa cobertura vacunal y los fallos vacunales.

An Esp Pediatr 1998;48:352-354.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* tipo b; Enfermedad invasora; Vacuna; Fallo vacunal; Eficacia vacunal.

EFFICACY OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE-B CONJUGATE VACCINE IN THE VALENCIAN COMMUNITY OF SPAIN. VACCINE FAILURES.

Abstract. *Objective:* To study *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine effectivity and vaccine failures in the Valencian Community of Spain where vaccine can be obtained, but is not scheduled as a routine immunization.

Patients and methods: A prospective surveillance system where pediatricians and microbiologists of all public hospitals of the Valencian Community reported cases of invasive Hib disease in children (under 15 years of age). Vaccination status (number of doses, dates and type of vaccine) in each case was obtained.

Results: Of 23 cases reported from December 1, 1995 to November 30, 1996, two had received at least one dose of Hib vaccine. One was a true vaccine failure and the other an apparent vaccine failure. Estimating a vaccine coverage of 32.5% of the children less than 5 years old, the direct vaccine effectivity was 90.6% (IC 95%: 27.9-98.8%)

Conclusions: Hib conjugate vaccine is effective in the Valencian Community, however, there is still invasive disease due to the low vaccine coverage and some vaccine failures.

Key words: *Haemophilus influenzae* type-b. Vaccine failures. Vaccine efficacy.

Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA).

¹Becaria del Instituto de Salud Carlos III. BAE: 97/5140. Unitat d'Investigació Trinitat. Valencia. ²Unitat d'Investigació Trinitat. Valencia. ³Servicio de Microbiología y ⁴Pediatría H. General de Castellón. ⁵Servicio de Microbiología y ⁶Pediatría H. Verge dels Liris, Alcoi. ⁷Servicio de Microbiología y ⁸Pediatría H. Clínico de Valencia. ⁹Grupo de estudio de enfermedades invasoras: MD. Rabasco (H. Comarcal de Vinaroz); R. Escoms y J. Haro (H. Sagunto); A. Lloret (H. Arnau de Vilanova); JM. García y A. Martínez. (H. Requena); A. Hernández, A. Viudes y MA. Balaguer (H. La Fe); N. de la Muela y V. Domínguez (H. Clínico de Valencia); R. Llucian (H. General Universitario); JM. Nogueira, A. Sánchez y MJ. Jiménez (H. Dr. Peset); R. Igual y J. Marín. (H. Francesc de Borja); D. González, R. Ferreruella y A. Hervás (H. Lluís Alcanyis); C. Serrat y JM. Paricio (H. Marina Alta); C. Martínez y P. Pérez (H. Vila-Joiosa); F. Buñuel y F. Alexandre (H. General Elda); V. Ortiz de la Tabla y R. González (H. Sant Joan); M. Andreu y JL. Tarazona (H. D'Alacant); G. Royo y M. Aceituno (H. General D'Elx); A. Yagüe y F. Goberna (H. Vega Baja). Unitat d'Investigació Trinitat. Valencia. *Agradecimientos:* Estudio financiado por el IVESP (Ref.: 96/021), el F.I.S. (Ref.: 97/0842), Pasteur Mérieux MSD y la Dirección de Atención Primaria Área 4, Generalitat Valenciana.

Este artículo comprende datos preliminares del proyecto de tesis doctoral "Estudio epidemiológico de las enfermedades invasoras por Haemophilus influenzae tipo b, Neisseria meningitidis y Streptococcus pneumoniae en niños de la Comunidad Valenciana", inscrita en el Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Valencia.

Correspondencia: Dr. Javier Díez Domingo. Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA) Gran Vía Fernando El Católico 76, E 6, izq. 46008 - Valencia

Recibido: Septiembre 1997

Aceptado: Diciembre 1997

Introducción

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es una bacteria gram-negativa capsulada que provoca enfermedad invasora en los niños, sobre todo menores de 5 años de edad. Su epidemiología varía ampliamente según la zona geográfica estudiada, habiendo sufrido un gran cambio desde el empleo de las vacunas de Hib.

Las primeras vacunas contra el Hib estaban constituidas por el polisacárido capsular (PRP) purificado, y por tratarse de un antígeno T-independiente sólo eran efectivas en niños mayores de 2 años, dejando, por lo tanto, a la población de más alto riesgo desprotegida.

Posteriormente, para obviar este problema, se procedió a conjugar el PRP con una fracción proteica que actuaba como transportador, consiguiéndose así una elevada respuesta inmuno-génica en lactantes al provocar una respuesta timodependiente⁽¹⁾. En numerosos estudios las vacunas conjugadas se han mostrado eficaces, inmunógenas desde los 2 primeros meses de vida y seguras, y han conseguido una gran disminución de la incidencia de infecciones invasoras por Hib en los países donde se introdujeron de manera sistemática como EE.UU., Gran Bretaña, Australia o Finlandia, entre otros⁽²⁻⁵⁾. En algunos de estos países continúan con los sistemas de vigilancia epidemiológica que es-

tablecieron para la enfermedad invasora por Hib antes de la introducción de la vacuna, pudiendo conocer ahora la eficacia vacunal (mediante la reducción de la cifra de incidencia) y los posibles fallos vacunales^(3,5).

Las vacunas conjugadas de Hib fueron autorizadas en España en 1994 y aunque la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda su administración en todos los niños menores de 5, no están incluidas en el calendario vacunal de la mayoría de la Comunidades Autónomas⁽¹⁾.

Salvo el realizado en Cataluña⁽⁶⁾, nuestro país carece de estudios prospectivos poblacionales para conocer la incidencia de la enfermedad invasora por Hib antes de la comercialización de la vacuna. El desconocimiento de la incidencia en situación salvaje, es decir sin vacunas, y el empleo no protocolizado de las mismas dificultan, por lo tanto, el cálculo de la efectividad vacunal.

El 1 de diciembre de 1995 se estableció un sistema de vigilancia epidemiológica basado en la clínica y en el laboratorio en la Comunidad Valenciana para conocer la epidemiología de la enfermedad invasora por Hib en niños.

El objetivo de este artículo es presentar los fallos vacunales de la vacuna Hib y la efectividad vacunal obtenida en nuestra Comunidad.

Población y métodos

Población

El 1 de diciembre de 1995 se inició la recogida de datos del sistema coordinado de vigilancia epidemiológica con búsqueda activa de casos de enfermedad invasora por Hib en todos los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. En este artículo se presenta los datos obtenidos hasta el 30 de noviembre de 1996.

Se define como caso todo niño menor de 15 años con sospecha clínica de enfermedad invasora (sepsis/bacteriemia, meningitis, neumonía, epiglotitis, artritis o celulitis) y con aislamiento e identificación de Hib en el cultivo de un líquido orgánico normalmente estéril tal como sangre, LCR, líquido pleural, o líquido articular.

Métodos

En cada hospital participaron un microbiólogo y un pediatra que proporcionaron datos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos, incluyendo el estado vacunal anti-Hib, al sistema.

Cuando un niño con una enfermedad invasora por Hib había recibido alguna dosis de vacuna contra este microorganismo se obtuvo información sobre el número de dosis administradas, las fechas de recepción y el tipo de la vacuna. Posteriormente se realizó una encuesta telefónica en la cual se corroboraron estos datos y se preguntó si había continuado o no con la pauta vacunal.

Se consideró fallo vacunal verdadero cuando la enfermedad invasora se produjo: 1) después de 2 semanas tras una única dosis de vacuna administrada en niños mayores de un año; o 2) después de una semana tras la administración de al menos 2 dosis en niños menores de un año (al menos con un mes de intervalo entre ellas). Se consideró fallo vacunal aparente cuando se diagnosticó la enfermedad invasora tras 1 ó 2 dosis de vacuna y antes de pasar el suficiente tiempo para considerarlo un fallo va-

cunal verdadero. Cuando se aisló *Haemophilus influenzae* en un niño vacunado que todavía no se había serotipado, se consideró un fallo vacunal probable. Tanto los fallos aparentes como los probables no se incluyeron para el cálculo de la efectividad vacunal.

Ya que la vacuna anti-Hib está comercializada, pero no introducida en el calendario vacunal de nuestra Comunidad, se estimó la cobertura vacunal mediante un estudio paralelo donde se analizaron los factores de riesgo de padecer enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae* en niños residentes en la Comunidad Valenciana solicitándose el estado vacunal anti-Hib: de un total de 126 niños menores de 5 años, un 32,5% (IC 95%: 24,4-40,7%) habían recibido alguna dosis de vacuna anti-Hib.

El cálculo de la efectividad vacunal se realizó con el programa Epi Info 6.

Resultados

Durante el primer año del estudio se detectaron 23 casos de enfermedad invasora por Hib en los niños de la Comunidad Valenciana⁽⁷⁾. De éstos sólo 2 habían recibido alguna dosis de vacuna anti-Hib.

Caso 1

Lactante niño de 8 meses y 22 días de edad que ingresó en el Hospital General de Castellón diagnosticándose de una sepsis/bacteriemia por Hib biotipo II. La evolución fue favorable. Dieciséis días antes había recibido la primera dosis de vacuna conjugada de Hib (HbOC). Tras el alta hospitalaria continuó la pauta de vacunación anti-Hib.

Caso 2

Niño de 3 años y 5 meses de edad que ingresó en el Hospital Verge dels Liris de Alcoi diagnosticándose de una sepsis/bacteriemia por Hib biotipo II. La evolución fue favorable. Este niño había recibido una dosis de vacuna anti-Hib tipo HbOC, a los 2 años y 5 meses.

El caso 1 fue un fallo vacunal aparente ya que padeció la enfermedad invasora tras una sola dosis a una edad menor de un año; y el caso 2 fue un fallo vacunal verdadero, pues aunque sólo había recibido una dosis tenía más de un año de edad cuando se administró.

El único fallo vacunal producido representa un 4,3% de todos los casos de enfermedad invasora por Hib detectados, y teniendo en cuenta la cobertura vacunal estimada (32,5%), se obtuvo una efectividad vacunal del 90,6% (IC 95%: 27,9-98,8%).

Discusión

Durante el primer año de vigilancia epidemiológica la efectividad de la vacuna frente al Hib estimada en la Comunidad Valenciana es del 90,6% (IC 95%: 27,9-98,8%)

Esta cifra se encuentra en los límites inferiores de la eficacia vacunal descrita, tanto en ensayos clínicos, como en estudios de vigilancia epidemiológica⁽⁴⁾. El intervalo de confianza es muy

amplio debido a que sólo hubo un caso de fallo vacunal y la cobertura es baja ya que la vacuna no está introducida en el calendario vacunal.

Se ha descrito que la seroconversión (producción de anticuerpos anti PRP, principalmente del tipo IgG1 con capacidad bactericida) tras una pauta de vacunación correcta es prácticamente del 100%⁽⁸⁾. Algunos factores afectan la respuesta inmunitaria como la edad a la que se comienza la vacunación y el intervalo entre las dosis. Además, también pueden influir factores genéticos⁽⁹⁾ y parece que ciertas enfermedades que cursan con inmunodeficiencias y la prematuridad, se han asociado a un mayor riesgo de fallo vacunal⁽³⁾. Ninguno de los casos aquí presentados tenía un factor de riesgo conocido. Cuando se produce un fallo vacunal habiendo recibido una dosis de vacuna por encima de los 15 meses de edad, o cuando se ha completado las 3 dosis antes del año de edad, se recomienda la realización de un estudio inmunológico ya que se ha relacionado sobre todo con un déficit de las fracciones de IgG⁽¹⁰⁾.

No se ha demostrado una eficacia superior de alguna de las dos vacunas comercializadas en España⁽⁵⁾. Que ambos fallos vacunales ocurran con el mismo tipo de vacuna está reflejando que es ésta la más utilizada en la Comunidad Valenciana (Pereiró, I. Comunicación personal).

En los países donde se ha incluido la vacunación universal esta enfermedad prácticamente ha desaparecido. Para la erradicación fue fundamental la vacunación de la población en riesgo (de 2 meses a 5 años de edad) en una única campaña. Con ello se inmunizó a la mayoría de los niños, y dado el efecto comunitario de protección vacunal se disminuyó el riesgo de enfermedad de los no vacunados^(3,5).

La eficacia de un programa de vacunación puede medirse de diversas formas. La vacuna reduce el riesgo de infección de los vacunados por efecto directo de la vacuna, pero además puede reducir indirectamente el riesgo en el resto de la población no vacunada por la inmunidad de grupo. La fórmula empleada estudia exclusivamente la eficacia vacunal directa⁽¹¹⁾. El cálculo de la eficacia total (directa más indirecta) es imposible en nuestro medio al no tener conocimiento del riesgo de ataque en la era prevacunal^(12,13). En estudios previos se ha demostrado el gran efecto de la inmunidad de grupo de esta vacuna, de forma que vacunando a un 30% de la población disminuye la incidencia de la enfermedad en aproximadamente un 60%⁽⁵⁾. Por tanto, la eficacia vacunal total es posiblemente superior a la cifra que aportamos.

Otra limitación de la fórmula utilizada es la gran sensibilidad a la cifra de porcentaje de vacunados de la población. La cifra que utilizamos fue obtenida de un estudio de casos y controles de factores de riesgo de padecer una enfermedad invasora, en la que intervienen todos los hospitales de la red pública de la Comunidad Valenciana, y que consideramos representativa de nuestra población infantil menor de 5 años.

El posible sesgo producido al obtener la información acerca del estado vacunal de los 23 casos nos parece prácticamente inexistente, debido a que la encuesta inicial se realiza a los padres o cuidadores mientras el niño está ingresado en el hospital,

y sería muy poco probable que se ocultara información sobre la vacuna contra el microorganismo que ha provocado la enfermedad de su hijo. Cuando la contestación fue afirmativa se corroboró después mediante una encuesta telefónica durante la cual, con la cartilla de salud del niño delante, las madres nos informaron de los datos requeridos.

La enfermedad invasora por Hib es un problema que puede ser rápidamente controlado mediante la introducción de las vacunas conjugadas en el calendario vacunal. Estas vacunas son altamente eficaces, aunque no del 100%, por lo que esporádicamente podremos continuar teniendo casos de enfermedad invasora por Hib. Estos casos desaparecerán con la vacunación universal ya que a mayor cobertura vacunal la protección es superior al proteger incluso a los niños no vacunados.

Bibliografía

- 1 Comité de vacunas de la AEP (Asociación Española de Pediatría; Aristegui J, coordinador). Manual de vacunas. Madrid: Egraf, S.A., 1996.
- 2 Shinefield HR, Black S. Postlicensure surveillance for *Haemophilus influenzae* type b invasive disease after use of *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide CRM197 conjugate vaccine in a large defined United States population: a four-year eight-month follow-up. *Pediatr Infec Dis J* 1995; **14**:978-981.
- 3 Booy R, Heath PT, Slack MPE, Begg N, Moxon ER. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997; **349**:1197-1202.
- 4 Herceg A. *Haemophilus influenzae* type b cases in Australia from 1 July 1993 to 30 June 1994 - results of the Hib case reporting scheme including immunisation status and vaccine failures. *Comm Dis Intell* 1995; **19**:86-90.
- 5 Eskola J, Käyhty H. Ten years' experience with *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines in Finland. *Rev Med Microbiol* 1996; **7**:231-241.
- 6 Prats G, Domínguez A, Salleras LI. *Haemophilus influenzae*: Epidemiología de la enfermedad invasiva. *Med Clin (Barc)* 1996; **107**:422-428.
- 7 Morant A, Díez J, Gimeno C, de la Muela N, Pereiró I, Brines J. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b en la Comunidad Valenciana. *Med Clin (Barc)*. En prensa.
- 8 Ward J, Lieberman JM, Cocho SL. *Haemophilus influenzae* vaccines. En: Plotkin SA, Mortimer EA, editores. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 1994; 337-386.
- 9 Booy R, Moxon ER. Immunisation of infants against *Haemophilus influenzae* type b in the UK. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1251-1254.
- 10 Academia Americana de Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, 23ª ed. Barcelona: Marketing Trends SL, 1994.
- 11 Halloran ME, Harber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991; **133**:323-331.
- 12 Harber M, Longini IM, Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol* 1991; **20**:300-310.
- 13 Guallar-Castillón P, Jiménez FJ, Rucio C, Guallar E. Revisión de los datos de incidencia de enfermedad invasiva y de meningitis por *Haemophilus influenzae* en niños menores de 5 años en España. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:263-268.