

RESPUESTA INMUNE HUMORAL ADAPTATIVA CONTRA LA VACUNA DE 23  
SEROTIPOS DEL S. PNEUMONIAE EN MUJERES DURANTE EL TERCER  
TRIMESTRE DEL EMBARAZO

ERIKA ALEJANDRA CASTAÑEDA AVILÉS  
ÁNGELA PATRICIA SALAZAR GÓMEZ  
ANA MARÍA SILVA CHÁVARRO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2009

RESPUESTA INMUNE HUMORAL ADAPTATIVA CONTRA LA VACUNA  
DE 23 SEROTIPOS DEL S. PNEUMONIAE EN MUJERES DURANTE EL  
TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

ERIKA ALEJANDRA CASTAÑEDA AVILÉS  
ÁNGELA PATRICIA SALAZAR GÓMEZ  
ANA MARÍA SILVA CHÁVARRO

Informe preliminar presentado como requisito para optar al título de  
Médico y Cirujano

Asesores

JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ  
MD MSC PhD en Inmunología  
CARLOS FERNANDO NARVAEZ  
MD MSC PhD en Inmunología  
DOLLY CASTRO  
Enf. MSC en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2009

Nota de Aceptación

-----  
-----  
-----

-----

Firma Presidente del Jurado

-----

Firma del Jurado

-----

Firma del Jurado

Neiva, 30 de Noviembre, 2009

*A nuestras  
familias que  
significaron  
mucho más  
que un apoyo  
durante todo  
el proceso de  
formación.*

*Ana María  
Angela  
Erika*

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

El Doctor Jairo Antonio Rodríguez, MD MSC PhD, Universidad Surcolombiana.

El Doctor Carlos Fernando Narváz, MD MSC PhD, Universidad Surcolombiana.

La Doctora Luz Stella Rodríguez, Qca MSC Cd PhD, Universidad Javeriana.

La Doctora Dolly Castro, Enf. MSC, Universidad Surcolombiana.

A todo el equipo del Laboratorio de Inmunología por su colaboración durante la realización de las prácticas experimentales.

A todos gracias por su constante apoyo y valiosas orientaciones.

## CONTENIDO

Pág.

INTRODUCCION	13
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
1.1 ESTUDIOS A NIVEL MUNDIAL	15
1.2 LATINOAMÉRICA	20
1.3 COLOMBIA	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
3. JUSTIFICACION	26
4.1 OBJETIVO GENERAL	28
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	28
5. MARCO TEORICO	29
5.1 AGENTE ETIOLOGICO	29
5.2 VACUNAS ACTUALES	31
5.3 RESPUESTA INMUNE HUMORAL ADAPTATIVA	33
5.4 PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD NEUMOCOCCICA	36
5.5 RESPUESTA INMUNE CONTRA EL NEUMOCOCO	38
5.5.1 Respuesta temprana del huésped.	40
5.5.2 Aclaramiento mediado por anticuerpos	41
5.5.3 Respuesta inmune a antígenos neumocóccicos.	42
5.5.4 Antígenos Timo-dependientes.	43
5.5.5 Antígenos timo-independientes.	45
5.6 RESPUESTA INMUNE EN EL EMBARAZO	48
5.6.1 Respuesta inmune materna contra el neumococo.	49
6. DISEÑO METODOLOGICO	51
6.1 TIPO DE ESTUDIO	51
6.2 LUGAR	51
6.3 TIEMPO	52
6.4 POBLACION Y MUESTRA	52
6.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	53
6.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION	54
6.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCION	55

6.8 PRUEBA PILOTO	56
6.9 CODIFICACION Y TABULACION DE DATOS	56
6.10 FUENTES DE DATOS	56
6.12 ASPECTOS ETICOS	57
7. RESULTADOS	58
8. DISCUSION	66
9. CONCLUSIONES	68
10. RECOMENDACIONES	69
BIBLIOGRAFIA	70
ANEXOS	87

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Características mayores de la respuesta de anticuerpos contra antígenos TD, TI-2 y Proteínas-PS capsular.	44
Tabla 2 Operacionalización de variables	53



## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Concentración de IgG para el serotipo 1 del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	58
Figura 2 Concentración de IgG para el serotipo 5 del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	59
Figura 3 Concentración de IgG para el serotipo 6B del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	59
Figura 4 Concentración de IgG para el serotipo 9V del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	60
Figura 5 Concentración de IgG para el serotipo 18C del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	60
Figura 6 Concentración de IgG para el serotipo 23F del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	61
Figura 7 Concentración de IgG para el serotipo 3 del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	61
Figura 8 Concentración de IgG para el serotipo 4 del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	63
Figura 9 Concentración de IgG para el serotipo 19F del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	63
Figura 10 Concentración de IgG para el serotipo 14 del <i>S. pneumoniae</i> en madres antes y después de la vacunación.	64

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A FORMATO DE VACUNACION Y TOMA DE MUESTRAS	88
Anexo B DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	89
Anexo C DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	91

## RESUMEN

La infección por *Streptococcus pneumoniae* se presenta más frecuentemente en los extremos de la vida. Para estos grupos –ancianos, niños- está disponible la vacuna de 23 serotipos. Sin embargo, la vacuna no es inmunogénica en niños menores de 2 años, edad donde se presenta el mayor riesgo de morbimortalidad. Para proteger durante estas edades, surgió la vacuna conjugada heptavalente que no ha logrado globalizar su uso debido a ciertas limitaciones, pues solo posee los 7 serotipos más frecuentes en Estados Unidos y Canadá dejando por fuera varios que son comunes en países en vía de desarrollo, como Colombia. Además, los costos de estas vacunas no pueden ser asumidos por un programa de vacunación nacional, por lo que la vacuna ideal con mayor cobertura de serotipos y menor costo es la 23-valente. Ya que los niños menores de 2 años son el principal blanco del *S. pneumoniae* y no responden a la vacunación, es posible que los anticuerpos transferidos transplacentariamente sean protectores contra la infección en esta etapa temprana de la vida. Por lo tanto, analizar la inmunogenicidad de la vacuna en las madres como fuente principal para este mecanismo es altamente relevante.

La metodología del proyecto incluyó varias fases: Inicialmente, se seleccionaron 140 maternas en el tercer trimestre de embarazo y se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos, uno de 91 y el otro de 49. El primero recibió la vacuna contra *S. pneumoniae* y el otro contra *H. influenzae* (grupo control). Se tomaron muestras de sangre pre y post-vacunación y finalmente se determinaron los títulos de IgG específicos anti-neumocócicos, para los serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, en 7 maternas del grupo de neumococo y 7 del grupo control mediante la técnica de ELISA. Los resultados preliminares muestran que la vacuna polisacárida 23-valente anti-neumocócica es inmunogénica en dichas madres, lo que soporta que el mecanismo de transferencia pasiva de anticuerpos al niño puede estar jugando un papel importante en la protección contra la bacteria en etapas tempranas de la vida.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, vacuna 23 valente anti-neumocócica, inmunidad humoral, Inmunoglobulina G.

## ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae* infection occurs most often at the extremes of life. For these groups -the elderly, children- is available the 23-valent vaccine. However, the vaccine is not immunogenic in children under 2 years old which presents the greatest risk of morbidity and mortality. To protect during these ages, there arose the heptavalent conjugate vaccine that has failed to globalize its use due to certain limitations, since only contains the 7 most common serotypes in the United States and Canada, leaving out several that are common in countries in process of development, like Colombia. Additionally, the costs of these vaccines can not be assumed by a national vaccination program, so more ideal vaccine serotype coverage and lower cost is the 23-valent. Since children under 2 years are the main target of *S. pneumoniae* and do not respond to vaccination, it is possible that transplacentally transferred antibodies are protective against infection at this early stage of life. Therefore, to analyze the immunogenicity of the vaccine in mothers as main source for this mechanism is highly relevant.

The methodology of the project included several phases: Initially, 140 maternal in the third trimester of pregnancy were selected and randomized into 2 groups, one of 91 and the other of 49. The first one received the vaccine against *S. pneumoniae* and the other against *H. influenzae* (control group). Blood samples were taken pre-and post-vaccination and finally identified the titles of specific anti-pneumococcal IgG to serotypes 1, 3 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F, in 7 of maternal pneumococcus group and 7 in the control group by ELISA. The preliminary results show that the 23-valent polysaccharide vaccine pneumococcal anti-immunogenic in these mothers, which supports the mechanism of passive transfer of antibodies to the child may be playing an important role in protection against bacteria early in life .

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, 23-valent anti-pneumococcal Vaccine, humoral immunity, immunoglobulin G.

## INTRODUCCION

La prevención de la infección por *Streptococcus pneumoniae* es una prioridad en la salud pública mundial debido a la elevada incidencia de episodios respiratorios en menores de cinco años y la creciente emergencia mundial de diferentes cepas de neumococo resistente a antimicrobianos.

El neumococo causa aproximadamente 1.200.000 defunciones cada año<sup>1</sup> y es el agente etiológico más frecuente en neumonía adquirida en la comunidad<sup>23</sup>. Cada año en Estados Unidos la enfermedad por neumococo causa cerca de 40.000 muertes, más que todas las enfermedades prevenibles por vacunación en conjunto<sup>4</sup>, más del doble de muertes ocasionadas por SIDA<sup>5</sup>, casi 25% más muertes que las ocasionadas por el cáncer de próstata y casi el mismo número de muertes que las ocasionadas por el cáncer de mama. La incidencia de neumonía neumocócica es diez veces mayor en países en desarrollo que en países desarrollados. La población de alto riesgo corresponde a los niños menores de cinco años y adultos mayores de 65.

En el nacimiento el germen coloniza la nasofaringe y se adhiere a las células del epitelio ciliar, a los 6 meses de edad aparece el primer serotipo y en la edad adulta llegan a ser alrededor de 90. Debido a que el sistema inmune humano, que produce anticuerpos contra la cápsula, alcanza su madurez hacia los 4-8 años de vida, es incapaz de proteger antes al cuerpo contra esta infección.

En los primeros años de edad los antígenos capsulares no logran estimular las células T-ayudadoras ni hay respuesta a la reexposición por falta de memoria inmune. Es por esta razón que la vacuna anti-neumocócica 23 valente (Pneumo-23 o Neumo-vax) es suficientemente antigénica, con dosis única de 0,5ml por vía subcutánea o intramuscular, para la población adulta inmuno-competente, sin embargo se limita en población de alto riesgo. Como resultado surgió una nueva vacuna producto de la conjugación covalente de un polisacárido capsular con una proteína (toxide tetánico, toxide diftérico o la proteína de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*) que desarrolla inmunogenicidad en esta población.

---

<sup>1</sup>MULHOLLAND, K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. En: Lancet. 1999. vol. 354, p. 590-2.

<sup>2</sup>WUBBET, L, *et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. En: Pediatr Infect Dis J. 1999. vol 18, p 98-104.

<sup>3</sup>HEISKANEN KOSMA, T, *et al.* Etiology of childhood pneumonia. Serologic results of a prospective population – based study. En: Pediatr Infect Dis J. 1998. vol. 17, p. 986-91.

<sup>4</sup>CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumococcal disease, in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 6 ed. 2000. p. 249–263.

<sup>5</sup>FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HIV/AIDS Surveillance Report: U.S. HIV and AIDS Cases Reported through December 2001. En: HIV/AIDS Surveillance Report. 2001. vol. 13, p. 1–43.

Durante la gestación hay ciertos efectos inmunológicos diferentes a los que se presentan en mujeres no embarazadas. En el embarazo existe una leve disminución de la capacidad inmunológica de la madre para reaccionar no solo contra antígenos fetales sino contra otros con los cuales ha estado previamente en contacto. Los esteroides usualmente utilizados como tratamiento inmunosupresor en entidades como las enfermedades autoinmunes y los trasplantes de órganos suelen cumplir el mismo papel en el embarazo. Además se ha observado que las altas dosis de estrógenos concentradas en la placenta, más de 10 veces los valores normales, suprimen la respuesta inflamatoria y disminuyen la blastogénesis inducida por la producción de estímulos antigénicos<sup>6</sup>. La progesterona<sup>7</sup> también puede verse involucrada debido a que los niveles que alcanza durante el embarazo disminuyen la actividad linfática *in vitro*. Finalmente la gonadotropina coriónica humana a nivel de la placenta, sitio de mayor concentración, desempeña un papel inmunoregulador que deprime la respuesta inmunológica de la madre suprimiendo la actividad de los linfocitos T.

Gracias a que los estudios precedentes a nivel mundial sobre neumococo e inmunización materna han mostrado resultados favorables, se investiga si la inmunización pasiva – activa durante el embarazo podría ser una estrategia en países en vía de desarrollo<sup>8</sup>. Sin embargo, antes de analizar el paso de anticuerpos transplacentarios al recién nacido, es altamente relevante estudiar y conocer la inmunogenicidad de la vacuna en las madres.

---

<sup>6</sup>RODRIGUEZ, H y LOPEZ, M. El embarazo: Su relación con la salud bucal. En: Rev Cubana Estomatol. Mayo-Agosto, 2003. vol. 40, no 2. ISSN 0034-7507.

<sup>7</sup>BARRERA, D, *et al*. Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo. En: Rev. invest. clín. 2007. vol. 59, no. 2, p. 139-145.

<sup>8</sup>SHAHID, N, *et al*. Serum, breast milk, and infant antibody maternal immunisation with pneumococcal vaccine. En: Lancet. 1995. Vol. 346, p. 1252-7.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Debido a las altas tasas de morbi-mortalidad por infecciones aportadas por el *Streptococcus pneumoniae* (Spn) en países en desarrollo, surgió la necesidad de una vacuna eficiente que produjera inmunogenicidad en personas de alto riesgo e inmunocompetentes.

### 1.1 ESTUDIOS A NIVEL MUNDIAL

Los estudios realizados hasta el momento en relación a la inmunización en el embarazo se han centrado en evaluar principalmente la transmisión transplacentaria de anticuerpos antineumocócicos específicos para cada serotipo.

Uno de ellos fue realizado en cooperación del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Sao Paulo, Brasil y el Louisiana State University Medical Center, quienes evaluaron el paso transplacentario de anticuerpos específicos para ciertos serotipos del *S. pneumoniae* en población brasileña hijos de madres no inmunizadas contra el neumococo<sup>9</sup>.

El estudio incluyó a 33 mujeres embarazadas de las cuales 15 llevaron el embarazo a término ( $\geq 37$  semanas) y 18 fueron pretérmino (32-36 semanas). La edad gestacional fue estimada por un neonatólogo basado en un examen somático y neurológico<sup>10</sup>.

En cada grupo se midió la concentración de las subclases de IgG, obteniendo así 758 mg/dl y 164 mg/dl de IgG1 e IgG2, respectivamente, en madres con embarazos a término y 751 mg/dl, 168 mg/dl, respectivamente, en madres con embarazos pretérmino.

Las concentraciones de anticuerpos en las madres variaron para cada uno de los 5 serotipos estudiados; 1, 3, 6B, 9V y 14, que fueron los serotipos más prevalentes y relacionados con enfermedad invasiva en Sao Paulo, Brasil<sup>1112</sup>.

---

<sup>9</sup>COSTA CARVALHO, B, *et al.* Transplacental Transmission of Serotype-Specific Pneumococcal Antibodies in a Brazilian Population. En: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1999. vol. 6, p. 50-54.

<sup>10</sup>CAPURRO, H, *et al.* Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. En: J. Pediatr. 1978. vol. 93, p. 120-122.

<sup>11</sup>BEREZIN, E, *et al.* Streptococcus pneumoniae penicillin-non-susceptible strains in invasive infections in Sao Paulo, Brazil. En: Pediatr. Infect. Dis. J. 1996. vol. 15, p. 1051-1053.

<sup>12</sup>BRANDILEONE, MC, *et al.* Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. En: Microb. Drug Resist. 1997. vol. 3, p. 141-146.

Para el serotipo 1 se encontró una concentración de 1,54 ug/ml (IC 95% 1,50-2,89), serotipo 3 de 0,96 (IC 95% 0,81-2,67), serotipo 6B de 1,96 (IC 95% 1,95-2,67), serotipo 9V de 1,13 (IC 95% 1,19-2,52) y serotipo 14 de 2,93 (IC 95% 2,49-6,32).

También se realizó discriminación por semanas de gestación de la siguiente forma; en madres con embarazos a término la concentración de anticuerpos para el serotipo 1 fué de 1,73 ug/ml (IC 95% 1,28-4,14), serotipo 3 de 0,94 (IC 95% 0,44-2,48), serotipo 6B de 2,09 (IC 95% 1,63-5,0), serotipo 9V de 1,30 (IC 95% 0,92-3,44) y serotipo 14 de 3,21 (IC 95% 1,95-6,98) y en madres con embarazos pretérmino fue de 1,40 (IC 95% 1,18-2,34), 0,98 (IC 95% 0,41-3,55), 1,87 (IC 95% 1,41-3,61), 1,01 (IC 95% 0,84-2,33) y 2,34 (IC 95% 0,61-8,02) para los serotipos 1, 3, 6B, 9V y 14 respectivamente.

Se discutió que la preponderancia de la IgG2 puede ser más pronunciada en adultos que en niños<sup>13</sup> y también para algunos serotipos en especial. Además se observó que concentraciones de anticuerpos  $\geq$  200 ng/ml (1,3 ug/ml medidos por ELISA) brindaban protección contra la sepsis en adultos y disminuían la colonización nasofaríngea por distintos serotipos neumocócicos en niños<sup>14 15</sup>.

Al final del estudio hubo un alto porcentaje de población de madres no inmunizadas en Brasil que tenían bajas concentraciones de anticuerpos contra serotipos severos neumocócicos y se propuso que la inmunización en el embarazo podría protegerlas.

Otro estudio conducido por el Baylor Collage of Medicine, Houston y la Universidad de Rochester, USA, evaluó la inmunización materna con la vacuna neumocócica polisacárida en el tercer trimestre de gestación<sup>16</sup>.

Durante la investigación se administró por método aleatorizado, doble ciego, la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PSV) o la vacuna conjugada para el *Haemophilus influenza* tipo b (HbOC) a mujeres sanas en el tercer trimestre de gestación y se midieron los niveles de IgG total, IgG1 e IgG2, para los serotipos 6B, 14, 19F y 23F, antes de la inmunización, durante y 7 meses después del parto. Además se midió la concentración de IgA e IgG en la leche materna a los 2 y 7 meses post-parto.

---

<sup>13</sup>FREIJID, A, *et al.* Plasma pneumococcal antibody of the IgG class and subclasses in otitis prone children. En: Clin. Exp. Immunol. 1984. vol. 56, p. 233-238.

<sup>14</sup>LANDESMAN, SH y SCHIFFMAN, G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. En: Rev. Infect. Dis. 1981. vol. 3, p. 184-197.

<sup>15</sup>LAWRENCE, EM, *et al.* Pneumococcal vaccine in normal children. En: Am. J. Dis. Child. 1983. vol. 137, p. 846-850.

<sup>16</sup>MUNOZ, F, *et al.* Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. En: Vaccine. 2002. vol. 20, p. 826-837.



De las 60 mujeres incluidas en el estudio, 40 recibieron la HbOC y 20 la PSV entre las semanas 30-36 de gestación y se siguieron en varios momentos, en el momento del parto y a los 2, 4, 6 y 16 meses post-parto.

Las características demográficas de las pacientes fueron similares presentando un promedio de edad de 30,2 y 31,6 años para el grupo que recibió PSV y HbOC respectivamente, además de una edad gestacional al momento de la inmunización de 33,3 y 33,0 semanas, respectivamente. El intervalo entre la inmunización y el parto para el grupo que recibió PSV fue de 43,6 días y para el grupo de HbOC de 44,0 días. Finalmente para demostrar la homogeneidad en ambos grupos, se calculó la edad gestacional al momento del parto que fue de 39,4 y 39,2 semanas para el grupo de PSV y HbOC respectivamente.

En cuanto al intervalo inmunización-parto, el 65% de las mujeres del grupo que recibió PSV y el 52,5% de las que recibieron HbOC, presentaron el parto después de seis semanas de aplicación de la vacuna, un tercio (30% del grupo PSV y 32,5% del HbOC) durante las semanas cuatro a seis y solo un pequeño porcentaje (5% PSV y 15% HbOC) entre la semana dos y cuatro post-inmunización.

Durante la realización del estudio no hubo reacciones adversas serias en las madres, atribuibles a la vacunación, lo que concluye que la PSV es bien tolerada y mínimamente reactogénica en mujeres en embarazo. El dolor en el sitio de inyección fue más frecuente en el grupo PSV (30%) que en el HbOC (2%) durante el día 1 post-inmunización ( $p=0,005$ ) y no hubo diferencia significativa en la frecuencia o severidad de dolor local entre los grupos durante los días 2 y 3 post-inmunización.

No se reportó fiebre pero si edema y eritema, aunque infrecuentemente (<5% en cada grupo). También se hallaron síntomas sistémicos como congestión nasal, tos, disnea, cefalea, debilidad y náuseas durante los tres días siguientes a la inmunización en un 5-30% de las madres.

Al analizar la respuesta materna de anticuerpos se observó que la IgG para los serotipos 6B, 14, 19F y 23F fue significativamente más alta en el grupo PSV que en el grupo control. Además desde el momento previo a la inmunización hasta el momento del parto se registró un incremento mayor al doble en las concentraciones de anticuerpos, siendo de 65% para el serotipo 6B, 55% serotipo 14, 50% serotipo 19F y 60% serotipo 23F. En promedio hubo un aumento en la concentración de anticuerpos para cada serotipo, de 3-10 veces, durante el parto cuando se comparó con los niveles de base pre-vacunación.

Sin embargo a pesar de este significativo aumento en el momento del parto, la única respuesta que persistió significativamente alta hasta los 7 meses post-parto fue contra el serotipo 14.

Resultó entonces que la inmunización con PSV indujo incremento en la concentración de los títulos maternos de IgG, con un promedio de 3-9 veces en la IgG1 y 2-10 veces en la IgG2 para los serotipos 6B, 14, 19F, 23F en el momento del parto comparados con los niveles pre-inmunización.

De esta forma, durante el parto las mujeres que habían sido vacunadas con la PSV lograron concentraciones más altas de IgG1 e IgG2 para todos los serotipos estudiados que las del grupo control que recibieron la vacuna HbOC. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para las concentraciones IgG1 de todos los serotipos y para la IgG2 contra los serotipos 6B y 14 únicamente.

Las muestras de leche materna fueron obtenidas por enfermeras a los 2 y 7 meses posteriores al parto y las que estuvieron finalmente disponibles para el análisis fueron proporcionalmente mayores en el grupo que recibió HbOC que en el grupo de la PSV. Sin embargo, los niveles de IgA para todos los serotipos estudiados fueron significativamente más altos en el grupo PSV que en el HbOC a los 2 meses post-parto. A los 7 meses después del parto, se encontraron persistentemente altos los niveles de IgA en el grupo PSV pero estos títulos solo fueron significativamente altos para el serotipo 19F.

Al medir la concentración de IgG en leche materna fue mayor en el grupo que recibió la PSV que en el grupo control a los dos meses post-parto y los niveles fueron significativos para los serotipos 6B y 14. En cuanto a los niveles de IgG a los siete meses post-parto no hubo diferencia entre los grupos.

La respuesta en mujeres embarazadas vacunadas con PSV significó un incremento en la concentración de IgG para cada serotipo, siendo la respuesta IgG2 la más predominante. Esta respuesta es comparable con la de adultos-jóvenes saludables donde el 80% en promedio tenían un doble incremento de concentración de anticuerpos específicos para cada serotipo y respuestas variables para cada uno<sup>1718</sup>.

En otro estudio de mujeres americanas no embarazadas en edad fértil la respuesta de anticuerpos inducida por la PSV y la vacuna heptavalente conjugada fue similar a la que se observó en las mujeres embarazadas del anterior estudio.

Los valores de IgG en mujeres embarazadas inmunizadas con la PSV se mantuvieron elevados hasta los siete meses posteriores al parto y pueden hacerlo

---

<sup>17</sup>MUSHER, DM, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum non-type specific cell wall polysaccharide. En: J Infect Dis. 1990. vol. 161, p. 728-35.

<sup>18</sup>MUFSON, MA y LYDICK, E. Type specific antibody responses of volunteers immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. En: J Infect Dis. 1985. vol. 151, p. 749-50.

por un periodo mayor, incluso algunos años<sup>1920</sup>, aunque también se presentó un incremento en la concentración de anticuerpos para algunos serotipos neumocócicos a los siete meses post-parto en las madres del grupo control que recibieron la vacuna del *Haemophilus influenza* tipo b.

En Filipinas, fue desarrollado un estudio controlado, aleatorizado, que tenía como objetivo evaluar la inmunogenicidad de la vacuna 23 valente anti-neumocócica entre las mujeres embarazadas, y a su vez determinar la transferencia de anticuerpos antineumococo de la madre al feto, contra los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C y 19F por medio de ELISA.

Se tomó un grupo de 160 embarazadas, al cual le fue administrada la vacuna 23 valente anti-neumocócica, la vacuna conjugada contra el H. influenzae tipo B y toxoide tetánico, y un grupo control de 54 gestantes a las cuales sólo se les administró el toxoide tetánico. Se obtuvo suero de las gestantes antes y 4 semanas después de la aplicación de las vacunas; además se obtuvo sangre del cordón umbilical en el 75% de los partos.

En cuanto a los resultados se encontró un aumento de los anticuerpos antineumococo de tres a nueve veces con respecto a los valores prevacunación.

Como conclusión de este estudio, se evidencio que la vacunación en el embarazo con la vacuna 23 valente anti-neumocócica induce buena respuesta inmune en la madre y que esta puede transferir aquellos anticuerpos al feto por el cordón umbilical, proporcionándole mayor protección principalmente en los seis primeros meses de vida<sup>21</sup>.

Otro estudio aleatorizado, controlado sobre la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna polisacárida anti-neumocócica 23 valente entre mujeres embarazadas en Filipinas y la transferencia placentaria de anticuerpos, demostró durante el análisis de sangre de cordón umbilical por el método de inmunoensayo, que en el grupo de mujeres vacunadas con la Pneumo-23 hubo un incremento de anticuerpos de tres a nueve veces y fué significativamente más alto, pues una concentración mayor de 0.35ug/ml sugiere un umbral de protección contra la enfermedad invasiva; Luego la inmunización materna con la vacuna 23-valente anti-neumocócica puede proporcionar una protección pasiva a través del paso transplacentario de anticuerpos<sup>22</sup>.

---

<sup>19</sup>GIEBINK, GS, *et al.* Pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccine in women of childbearing age: antibody response and persistence over one year. In preparation.

<sup>20</sup>MUFSON, MA, *et al.* Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. En: Am J Med Sci. 1987. vol. 283, p. 279-89.

<sup>21</sup>QUIAMBAO, B, *et al.* Maternal Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Philippines. En: Vaccine. 2003. vol 21, p. 3451-3454.

<sup>22</sup>QUIAMBAO, B, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. En: Vaccine. 2007. vol. 25, p. 4470-4477.

Uno de los aspectos que más ha preocupado tanto a investigadores como a la comunidad en general ha sido la seguridad de la inmunización materna y los aspectos derivados de ella. Sin embargo en éste y demás estudios similares, ha demostrado ser segura<sup>2324</sup>.

## 1.2 LATINOAMÉRICA

Según un informe técnico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 550.000 niños menores de cinco años fallecieron en 1999 en los países del área latinoamericana, de los cuales 72.000 eran infecciones respiratorias agudas (IRA)<sup>25</sup>. Se estima que más del 80% de las IRA adquiridas en la comunidad en pacientes que fallecen son neumonías y aproximadamente la mitad corresponden a Spn. El mayor número de muertes se concentra en los países en vía de desarrollo, donde las tasas son 4 a 100 veces más elevadas que en países desarrollados, como Canadá o Estados Unidos<sup>26</sup>. Estas diferencias obedecen a múltiples causas, que fueron señaladas por la OPS como factores de riesgo para neumonía: bajo peso al nacer, desnutrición severa, falta de lactancia materna, polución ambiental, hacinamiento en el hogar o la escuela, falta de vacunaciones específicas, déficit de vitamina A en algunas zonas<sup>2728</sup>. En Argentina, expertos de la OMS estimaron que la tasa de mortalidad por IRA para niños menores de 5 años de edad era de 150/100.000 en 1994, correspondiendo a menores de 1 año 110/100.000.

Un problema que complicó el manejo de las infecciones neumocócicas es el incremento de la resistencia a penicilina y otros antibióticos. En 1967 se informó el primer aislamiento de Spn con sensibilidad disminuida a penicilina en Australia; 10 años después se aislaron las primeras cepas con alto nivel de resistencia a penicilina y a múltiples antibióticos en Sudáfrica<sup>29</sup>. A fines de la década del 80 se registró un alarmante incremento de la resistencia, expandida a casi todos los países del mundo, en especial Sudáfrica<sup>30</sup>, España<sup>3132</sup>, Hungría y otros países

---

<sup>23</sup>O'DEMPSEY, TJD, *et al.* Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. En: *Vaccine*. 1996. vol. 14, p. 963-70.

<sup>24</sup>LEHMANN, D, *et al.* Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Highlands of Papua New Guinea. En: *Vaccine*. 2002. vol. 20, p. 1837-45.

<sup>25</sup>BENGUIGUI, Y, *et al.* Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS. 1997. p. 215-249.

<sup>26</sup>OPS. Infecciones respiratorias agudas en las Américas. En: *Boletín Epidemiológico de OPS*. 1995. vol. 16, p. 1-5.

<sup>27</sup>RUVINSKY, R y BALANZAT, A. Neumonías bacterianas y virales. En: BENGUIGUI, Y, *et al.* Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS. 1997. p. 215-249.

<sup>28</sup>JKOLHEDE, C, *et al.* Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. En: *J Pediatr*. 1995. vol. 126, p. 807-12.

<sup>29</sup>APPELBAUM, P. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. En: *Clin Infect Dis*. 1992. vol. 15, p. 777-83.

<sup>30</sup>SMITH, A y KLUGMAN, K. Three predominant clones identified within penicillin-resistant South-African isolates of *Streptococcus pneumoniae*. En: *Microb Drug Resist*. 1997. vol. 3, p. 385-9.

Europeos<sup>3334</sup>. A principios de la década del 90 se informó de esta nueva situación epidemiológica en países de Asia<sup>35</sup> y Estados Unidos<sup>36</sup>. Los datos obtenidos en estos estudios demostraron la expansión epidémica de un clon del serotipo 23F originado en España, que incrementó la resistencia a penicilina a niveles mayores del 50%. Este clon se extendió a otros países de Europa, Sudáfrica y Estados Unidos<sup>14</sup>. En otros, como Alemania y Austria, los niveles de resistencia permanecían bajos (<10%), lo que expresa las diferencias regionales en la diseminación de la resistencia.

En América mueren más de 500.000 niños menores de 5 años, de los cuales al menos 200.000 lo hacen por enfermedades transmisibles y de ellas 100.000 por neumonía; el 94% de las muertes se presentan en 14 países de América Latina, con tasas de mortalidad infantil (TMI) mayores a 30/1.000 nacidos vivos. Colombia está en el grupo intermedio de países con TMI entre 20 y 30/1.000 nacidos vivos (cercano a 28), que corresponde a 27.675 muertes por año.

En el país mueren 48 niños diariamente por enfermedades prevenibles o fácilmente curables en su curso inicial; de esas muertes el 10%, es decir al menos 4 niños mueren al día por neumonía<sup>37</sup>.

La complejidad geográfica, económica y social de nuestros países incrementa la morbi-mortalidad de las infecciones respiratorias en especial de la neumonía; el 60% de los niños que padecen neumonía fallecen en el hogar y más del 80% de ellos no recibe atención médica. La magnitud de la mortalidad también está afectada por subregistro; por otra parte los diversos países muestran ritmos de descenso muy diferentes y en los países no desarrollados la mortalidad actual puede corresponder a la de hace 40 o 50 años de uno industrializado, lo cual hace que la brecha entre los dos sea cada vez mas grande.

Las infecciones respiratorias representan entre el 50% y el 70% de todas las consultas y entre el 30% y el 60% de todas las hospitalizaciones en los servicios

---

<sup>31</sup>BAQUERO, F. Pneumococcal resistance to betalactam antibiotics: A global overview. En: Microb Drug Resist. 1995. vol. 1, p. 115-120.

<sup>32</sup>LIÑARES, J; TUBAU, F y DOMINGUEZ, M. Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: An overview of the 1990s. En: TOMASZ, A. *Streptococcus pneumoniae*: Molecular biology & mechanisms of disease. N. York: Rockefeller University. 2000. p. 399-407.

<sup>33</sup>KLUGMAN, K. Pneumococcal resistance to antibiotics. En: Clin Microbiol Rev. 1990. vol. 3, p. 171-96.

<sup>34</sup>TRUPI, J, *et al.* The incidence of penicillin-resistant pneumococci in the Slovak Republic. Pneumococcus Study Group. En: Chemotherapy. 1997. vol. 43, p. 316-22.

<sup>35</sup>SONG, JH, *et al.* Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries. En: Clin Infect Dis. 1999. vol. 28, p. 1206-11.

<sup>36</sup>DOERN, GV, *et al.* Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America 1997: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. En: Clin Infect Dis. 1998. vol 27, p. 764-70.

<sup>37</sup> Pan American Health Organization. Health Situation in the Americas. Basic Indicators, 1.999. Special Program for Health Analysis.1999, PAHO/SHA 99.01 PAHO/WHO.

de salud de América Latina, por lo cual la prevención y atención de la neumonía constituye un gran desafío. La mayoría de niños pueden ser atendidos exitosamente en servicios ambulatorios<sup>38</sup>.

En febrero de 1996, re llevo a cabo en La Habana, Cuba, la reunión de representantes de cinco laboratorios centro y sudamericanos: Instituto Finlay (Cuba), Butantan (Brasil), Bio-Manguinhos/FIOCRUZ (Brasil), Malbran (Argentina) y el Instituto de Higiene (Uruguay). La coordinación estuvo a cargo del SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) y SVI (Programa Especial para Vacunas e Inmunización) de la OPS. Estos últimos trabajan en colaboración con el LCDC (Laboratory Centre for Disease Control) de Ottawa y el Laboratorio de Referencia de Estreptococos de la Universidad de Alberta; ambos en Canadá.

El objetivo de la reunión fue implementar el desarrollo de tecnologías de producción y purificación de polisacáridos de serotipos de Spn, prevalentes en la región; para lograr una vacuna más adecuada a las necesidades de la misma. Se destacó la importancia de la cooperación para lograr una vacuna conjugada, que sea efectiva desde antes de los 2 años, ya que sus costos son muy altos.

Ya se hizo un primer avance en varios países - además de los nombrados anteriormente; Chile, Colombia y México - estudiando esta prevalencia: los serotipos son 1,5, 6A, 6B, 7F, 9N, 9V,14,18C,19A,19F y 23F, que equivalen al 80% del total. Al mismo tiempo se evaluó la resistencia a la Penicilina: la global fue del 25%, el máximo registrado en México, con más de 40% y el mínimo en Colombia, con 11,7%.

### 1.3 COLOMBIA

Se estima que el neumococo en Colombia produce 42.000 casos de neumonía por año, 2500 casos de meningitis por año y aproximadamente de 3 a 4 muertes diarias en niños menores de 5 años. Como se observa, es indispensable tomar medidas de prevención para combatir las altas tasas de morbilidad y mortalidad en nuestra población.

En un estudio realizado por el Departamento de Investigación Médica de la Universidad de Pennsylvania sobre frecuencia de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Santa Fe de Bogotá, Colombia, se descubrió que los cuadros de

---

<sup>38</sup>LOPEZ ANTUÑANO, FJ. Epidemiología de las Infecciones Respiratorias Agudas en Niños. Panorama Regional. En: BENGUIGUI, Y, *et al.* Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS. 1997.

neumonía se ocasionaban por los serotipos 14, 6B, 6A, 5 y 7C más frecuentemente y los de sinusitis por los serotipos 6A, 19F, 6B, 3 y 23F.

El procesamiento de las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* se realizó por cultivo y se identificaron sobre la base de la colonia, alfa hemólisis, optoquina<sup>39</sup> y solubilidad en bilis. Posteriormente se tipificaron por la técnica de quellung<sup>40</sup> con sueros polivalentes y monovalentes y se enviaron al centro de referencia para reconfirmación.

Se obtuvo 97 cepas identificadas y serotipificadas provenientes de 7 instituciones: Hospital Militar Central 64, Hospital Infantil 17, Hospital San José, 9, Hospital de La Misericordia 3, INS (Instituto Nacional de Salud) 2, Clínica David Restrepo 1, Clínica Country 1.

Los cuadros clínicos de donde se aislaron fueron: sinusitis 45, meningitis 25, neumonía 13, otitis 8, laringotraqueítis 3, septicemia 1, conjuntivitis 1, artritis séptica 1.

Los serotipos según la clasificación danesa fueron: 6: 24, 19A: 1, 19F: 12, 23F:8, 14:7, 3:6, 7B:1, 7C:5, 15A:1, 15B:1, 15C:3, 18A:3, 18B:1, 18F:1, 1:3, 5:3, 9V:3, 17F:3, 16:2, 35A:2, 10:1, 11:1, 21:1, 31:1<sup>41</sup>.

Con el estudio, los investigadores concluyeron que la vacuna anti-neumocócica 23 valente disponible en Colombia contiene 23 serotipos polisacáridos; de los cuales 17 son frecuentes en Bogotá, 5 frecuentes no están incluidos en la vacuna y 9 incluidos no circulan en la capital.

---

<sup>39</sup>HANSMAN, D y ANDREWS, G. A resistant Pneumococcus. En: Lancet. 1967. vol. 2, p. 264-265.

<sup>40</sup>AUSTRIAN, R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. En: Mount Sinai J Med. 1976. vol. 43, p. 699-703.

<sup>41</sup>GUZMAN, M y SANCHEZ, P. Frecuencia y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Santafé de Bogotá. En: Rev Asociación Colombiana de Infectología. 1995. vol 1, p. 20-26.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*Cuál es la respuesta inmune humoral adaptativa anti-neumococo en mujeres huilenses durante el tercer trimestre de embarazo?*

La infección por *S. pneumoniae* es la condición más frecuente que afecta el tracto respiratorio de los niños a nivel mundial. Por este motivo se creó la vacuna anti-neumocócica 23 valente polisacárida. Sin embargo, esta sólo confiere protección cuando es aplicada en niños mayores de 2 años, por lo que hubo necesidad de crear una vacuna que pudiera proteger a los niños menores.

La vacuna conjugada heptavalente induce esta protección aunque tiene varios problemas. No todos los serotipos que ocasionan infección se pueden conjugar a proteínas debido a que existe un límite en la conjugación, por tal motivo se seleccionaron los siete serotipos más prevalentes en Estados Unidos y Canadá<sup>42</sup>, dejando por fuera varios serotipos que son comunes en países en vía de desarrollo<sup>4344</sup>. Además, con cada conjugación se incrementan marcadamente los costos. Actualmente se experimenta con vacunas conjugadas de nueve y once serotipos<sup>4546</sup> pero los costos de estas vacunas no podrían ser asumidos por un programa de vacunación nacional.

En vista de las limitaciones de la vacuna heptavalente y siguiendo las recomendaciones de estudios similares de carácter internacional, se seleccionó la vacuna 23 valente polisacárida para el desarrollo de la presente investigación; Esta ofrece facilidad de acceso para la mayor parte de la población Colombiana, además de proteger contra un mayor número de serotipos posiblemente implicados con el desarrollo de enfermedad neumocócica en la población de riesgo.

La inmunización de los niños menores de 2 años, población con mayor incidencia de morbimortalidad por neumococo, se ha convertido en una prioridad para todos los Gobiernos Nacionales y Colombia no es la excepción. Por tal motivo se han realizado estudios en busca de obtener inmunidad pasiva en el feto a través de la

---

<sup>42</sup>HAUSDORFF, WP, *et al.* The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. En: Clin. Infect. Dis. 2000. vol. 30, p. 100-21.

<sup>43</sup>DI FABIO, JL, *et al.* Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group.1993-1999. En: Pediatr Infect Dis J. 2001. vol. 20, p. 959-67.

<sup>44</sup>FENOLL, A, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. En: Acta Pediatr. 2000. vol. 435, p. 44-50.

<sup>45</sup>DAGAN, R, *et al.* Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. En: Pediatr Infect Dis. 2003. vol. 22, p. 532-9.

<sup>46</sup>DAGAN, R, *et al.* Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finish and Israeli infants. En: Pediatr Infect Dis. 2004. vol. 23, p. 91-8.



inmunización materna, lo que protegería tanto a neonatos como a niños menores contra las enfermedades ocasionadas por este germen.

A pesar de los constantes avances a nivel mundial, en Colombia y específicamente el departamento del Huila se presenta un problema de significativa importancia para los investigadores, puesto que el conocimiento actual sobre la respuesta inmune humoral adaptativa contra el neumococo en las mujeres embarazadas sometidas al proceso de inmunización es realmente escaso, todo debido a que existen pocos estudios realizados directamente en esta región.

### 3. JUSTIFICACION

Actualmente se desconoce el efecto de la vacuna 23 valente polisacárida en madres huilenses en el tercer trimestre de embarazo y sus niveles de IgG post-vacunación específicos para cada serotipo.

A nivel mundial, existen publicaciones entre las cuales se destacan; *La transmisión transplacentaria de anticuerpos anti-neumococcos específicos por serotipo en población brasileña*<sup>47</sup>, *Inmunización materna con la vacuna polisacárida anti-neumocócica en Filipinas*<sup>48</sup> e *Inmunización materna con la vacuna polisacárida anti-neumocócica en el tercer trimestre de gestación*<sup>49</sup>. En todas se concluye que la vacuna es efectiva al incrementar los niveles de IgG post-vacunación y tiene buena seguridad para su aplicación durante el embarazo debido a la ausencia de efectos adversos graves en la madre y el feto.

Aunque el embarazo persé no aumenta el riesgo de infección por neumococo, razón por la cual no se ha estandarizado la vacunación para todas las embarazadas, existen condiciones maternas especiales que podrían incrementar el riesgo de infección, como las lesiones pulmonares, cardiovasculares, renales y el hecho de ser sometidas a tratamiento inmunosupresor. Los diversos estudios que existen han sido realizados en regiones diferentes a Colombia, de manera que los resultados no son completamente aplicables a su población.

Por tanto es importante identificar la respuesta inmune humoral adaptativa contra el neumococo en mujeres embarazadas del departamento del Huila posterior a la vacunación anti-neumocócica, analizarla y hacer una extrapolación a las mujeres colombianas, para finalmente contribuir con un aporte regional en investigación sobre el tema.

Debido a que la mayoría de los antecedentes investigativos se enfocan en el análisis de resultados en los niños, resulta muy necesaria y útil la realización del presente estudio. Al medir la concentración sérica de anticuerpos tipo Inmunoglobulina G (IgG) de mujeres embarazadas que han recibido la vacuna 23 valente polisacárida anti-neumocócica, en el tercer trimestre de gestación, se podrá interpretar la respuesta inmune anti-neumocócica en el embarazo y demostrar la inmunogenicidad de la vacuna en las madres del departamento del

---

<sup>47</sup>COSTA CARVALHO, B, *et al.* Transplacental Transmission of Serotype-Specific Pneumococcal Antibodies in a Brazilian Population. En: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1999. vol. 6. P. 50-54.

<sup>48</sup>QUIAMBAO, B, *et al.* Maternal Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Philippines. En: Vaccine. 2003. vol. 21, p. 3451-3454.

<sup>49</sup>MUNOZ, F, *et al.* Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. En: Vaccine. 2002. vol. 20, p. 826-837.

Huila. De lograr el análisis, se haría una nueva contribución al conocimiento en esta materia.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la respuesta de inmunoglobulina G (IgG) específica, pre y post aplicación de la vacuna polisacárida anti-neumocócica 23 valente en mujeres huilenses que cursan el tercer trimestre de embarazo.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Determinar si hay un cambio en las concentraciones de IgG, específica anti-polisacáridos 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19 y 23, antes y después de la inmunización con la vacuna antineumocócica 23-valente.

-Comparar los niveles pre y post-vacunación de las madres que recibieron vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente con las vacunadas contra Haemophilus influenzae.

## 5. MARCO TEORICO

### 5.1 AGENTE ETIOLOGICO

El neumococo es un diplococo Gram positivo aerofílico considerado como la principal bacteria que afecta el tracto respiratorio de los niños menores de cinco años y de los ancianos. Da origen a diversas patologías como otitis media, sinusitis, neumonía, meningitis y artritis séptica por lo cual es capaz de generar la muerte en estos dos grupos de edad<sup>50</sup>. En Latinoamérica, el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) de la Organización Panamericana de La Salud (OPS), analizó la incidencia de enfermedad neumocócica en 3.393 niños, 1.409 casos correspondieron a neumonías, de los cuales el 63,5% eran niños menores de dos años de edad<sup>51</sup>. La mortalidad ocasionada por la neumonía neumocócica es de 10 al 20% en países en vías de desarrollo lo cual puede incrementarse cuando se consideran individuos con alto riesgo de padecer infecciones por el neumococo<sup>52</sup>. En estos países el 20 al 30% de las enfermedades invasoras neumocócicas del primer año de edad ocurre en niños menores de dos meses<sup>53</sup>.

*S. pneumoniae* es una bacteria que forma parte de la flora microbiana normal de la nasofaringe en individuos sanos transmitiéndose fácilmente de persona a persona<sup>54</sup> y en algunas ocasiones, puede diseminarse a través de las mucosas produciendo otitis media, sinusitis y neumonía o entrar a la circulación sanguínea y ocasionar infecciones invasoras como bacteremia y meningitis<sup>5556</sup>. El estado de portador nasofaríngeo es más frecuente en niños que en adultos y ellos pueden ser colonizados por más de un serotipo de neumococo al mismo tiempo<sup>57</sup>. La mayoría de los niños adquieren *S. pneumoniae* durante los primeros días de vida con tasas de colonización nasofaríngea que se incrementan con la edad, se estima que a los 2 meses el 9% de los niños están colonizados y éste porcentaje

---

<sup>50</sup>MUSHER, DM, *et al.* Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 801-809.

<sup>51</sup>HORTAL, M, *et al.* Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. SIREVA-Vigia Group. En: Rev Panam Salud Pública. 2000. vol. 8, p. 185-95.

<sup>52</sup>ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. Pneumococcal vaccine: position paper. En: Can Commun Dis Rep. 1999a. vol. 25, p. 150-1.

<sup>53</sup>ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. Etiology and Clinical Signs of Serious Infections in young Infants in Developing Countries: a WHO Collaborative Study. En: Pediatr Infect Dis J. 1999b. vol. 18, p. 1-69.

<sup>54</sup>AUSTRIAN, R, *et al.* Some aspects of the pneumococcal carrier state. En: J Antimicrob Chemother. 1986. vol. 18, p. 35-45.

<sup>55</sup>KAMME, C; LUNDGREN, K y MARDH, PA. The aetiology of acute otitis media in children. En: Scand J Infect Dis. 1971. vol. 3, p. 217-23.

<sup>56</sup>BOGAERT, D, *et al.* Molecular epidemiology of pneumococcal carriage among children with upper respiratory tract Infections in Hanoi, Vietnam. En: J Clin Microbiol. 2002. vol. 40, p. 3903-08.

<sup>57</sup>O'BRIEN, K, *et al.* Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. En: Pediatr Infect Dis J. 2003. vol. 22, p. 133-40.

aumenta progresivamente hasta 43% a los 24 meses de edad<sup>5859</sup>. La colonización se favorece por el contacto con otros niños en las guarderías, ausencia de lactancia materna, tamaño de la familia, tratamiento antibiótico previo<sup>606162</sup>.

El neumococo se caracteriza por la presencia de una cápsula de polisacáridos compuesta por residuos oligosacáridos repetidos, unidos covalentemente al peptidoglicano y al polisacárido C de la pared celular. La cápsula es la estructura más superficial y se ha evidenciado que juega un papel importante al evitar la lisis del microorganismo y la fagocitosis mediada por el complemento, anticuerpos naturales, o receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Más de 90 serotipos se han evidenciado de acuerdo con el tipo de polisacárido presente en la cápsula, pero de estos sólo aproximadamente 15 generan la mayoría de las enfermedades en el humano, la única especie afectada por el neumococo<sup>6364</sup>. En Colombia, a través del programa SIREVA de la OPS, se inició la vigilancia de la distribución de los serotipos capsulares y la susceptibilidad microbiana de los aislamientos de *S. pneumoniae* causantes de enfermedad invasiva en niños menores de 6 años<sup>65</sup>. Este proyecto ha permitido establecer que los 9 serotipos más importantes para este grupo de población son en su orden el 14, 6B, 23F, 1, 5, 6A 19F, 18C y 9V<sup>66</sup>.

La metodología estandarizada para los estudios de colonización nasofaríngea recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), requiere el aislamiento del microorganismo por cultivo, la identificación y posterior serotipificación de por lo menos 3 colonias, convirtiendo esta metodología en dispendiosa, costosa, que requiere de personal experto lo que la hace poco funcional en el desarrollo de estudios de vigilancia epidemiológica<sup>6768</sup>.

---

<sup>58</sup>ANNIANSO, G, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. En: J Infect Dis 1992. vol. 165, p38-42.

<sup>59</sup>SYRJÄNEN, R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. En: J Infect Dis. 2001. vol. 184, p. 451-9.

<sup>60</sup>BOKEN, DJ, et al. Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. En: *Pediatr Infect Dis J.* 1996. vol. 15, p. 667-72.

<sup>61</sup>KRISTINSON, KG, et al. Effect of antimicrobial use and other factors on antimicrobial resistance in pneumococci. En: *Microb Drug Resist.* 1997. vol. 3, p. 117-23.

<sup>62</sup>DAGAN, R, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centres. En: J Infect Dis. 2002. vol. 185, p. 927-36.

<sup>63</sup>HENRICHSEN, J, et al. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Clin. Microbiol. 1995. vol. 33, p. 2759-62.

<sup>64</sup>HAUSDORFF, WP, et al. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. En: Clin. Infect. Dis. 2000. vol. 30, p. 100-21.

<sup>65</sup>DI FABIO, JL, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group.1993-1999. En: *Pediatr Infect Dis J.* 2001. vol. 20, p. 959-67.

<sup>66</sup>INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (Pagina en Internet) Datos de vigilancia epidemiológica (4 pantallas), consultado marzo 30 de 2005. Disponible en <http://www.ins.gov.co/pdf-investiga/mbi-tabla-1>.

<sup>67</sup>O'BRIEN, K, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. En: *Pediatr Infect Dis J.* 2003. vol. 22, p. 133-40.

<sup>68</sup>HUEBNER, RE, et al. Lack of utility of serotyping multiple colonies for detection of simultaneous nasopharyngeal carriage of different pneumococcal serotypes. En: *Pediatr Infect Dis J.* 2000. vol. 19, p- 1017-9.

Por tal motivo se han propuesto metodologías usando técnicas moleculares para la identificación de varios serotipos de *S. pneumoniae*, que incluyen el análisis de los perfiles de restricción de los genes *cpsA-cpsB*<sup>69</sup>, la citometría de flujo con anticuerpos específicos para diferentes serotipos<sup>70</sup>, la secuenciación de los genes *cpsA-cpsB*<sup>71</sup> y distintas PCR múltiple basadas en una fracción de los serotipos de *S. pneumoniae* que causan enfermedad pediátrica e invasora y son frecuentemente aislados de la nasofaringe, estas técnicas de PCR han demostrado que la amplificación y detección de secuencias específicas del loci capsular de *Streptococcus pneumoniae* pueden predecir verazmente el serotipo y detectar diferentes serotipos en una única muestra<sup>72737475</sup>.

El Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, desarrolló una técnica de PCR múltiple para la identificación de los serotipos 1, 3, 4, 14, 19A, 19F y 23F y de los serogrupos 6, y 18 de *Streptococcus pneumoniae* a partir de muestras nasofaríngeas mantenidas en un medio de antibiótico huevo tioglicolato (ETA) y o medio leche descremada, glucosa, glicerol (STGG), esta metodología tiene las ventajas de poder identificar más de un serotipo presente en muestras nasofaríngeas y de incluirle nuevos iniciadores para la identificación de otros serotipos<sup>76</sup>.

## 5.2 VACUNAS ACTUALES

Se han aprobado hasta el momento dos tipos de vacunas, con el fin de disminuir la incidencia de la enfermedad neumocócica, la primera consiste en la vacuna de 23 serotipos o 23-valente<sup>77</sup> que contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Como se mencionó anteriormente esta vacuna tiene algunas limitaciones pues los

<sup>69</sup>LAWRENCE, E, *et al.* Evaluation of serotype prediction by *cpsA-cpsB* gene polymorphism in *Streptococcus pneumoniae*. *En: J Clin Microbiol.* 2000. vol. 38, p. 1319-23.

<sup>70</sup>YU, J, *et al.* Rapid multiplex assay for serotyping pneumococci with monoclonal and polyclonal antibodies. *En: J Clin Microb.* 2005. vol. 43, p. 156-62.

<sup>71</sup>KONG, F, *et al.* A molecular-capsular-type prediction system for 90 *Streptococcus pneumoniae* serotypes using partial *cpsA-cpsB* sequencing and *wzy-* or *wzx-* specific. *En: J Med Microbiol*2005. vol. 54, p. 351-6.

<sup>72</sup>BRITO, D, *et al.* Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *En: J. Clin. Microbiol.* 2003. vol. 41, p. 2378-2384.

<sup>73</sup>LAWRENCE, E, *et al.* Evaluation of semiautomated multiplex PCR assay for determination of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and serogroups. *En: J. Clin. Microbiol.* 2003. vol. 41, p. 601-607.

<sup>74</sup>O'HALLORAN, DM, *et al.* Multiplex PCR for identification of seven *Streptococcus pneumoniae* serotypes targeted by a 7-valent conjugate vaccine. *En: J Clin Microb.* 2005. vol. 43, p. 3487-90.

<sup>75</sup>PAI, R, *et al.* Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. *En: J Clin Microb.* 2006. vol. 44, p. 124-31.

<sup>76</sup>MORENO, J, *et al.* Detection and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from nasopharyngeal samples by PCR-based multiplex assay. *En: J Clin Microb.* 2005. vol. 43, p. 6152-4.

<sup>77</sup>CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *En: Morb Mortal Wkly Rep.* 2000. vol. 49, p. 1-35.

polisacáridos son timo-independientes por lo que idealmente sirve para vacunar a niños mayores de dos años de edad. La maduración de la respuesta inmune humoral contra estos antígenos puede tomar ese tiempo, sin embargo, hay reportes de buenos títulos de anticuerpos obtenidos en niños menores de dos años con esta vacuna<sup>78</sup>.

En un estudio realizado en Brasil, 33 madres entre las 32 y las 39 semanas de gestación fueron vacunadas con la vacuna 23-valente observándose que hubo un mayor título de anticuerpos anti-polisacárido en niños a término que en pretérmino<sup>79</sup>, sin embargo, no se hizo un seguimiento de los niños para observar la colonización nasofaríngea de *S. pneumoniae*. Otro estudio realizado en Gambia en el que se vacunaron 57 madres durante los dos últimos trimestres del embarazo mostró un incremento en la IgA anti-polisacárido en el calostro, la concentración de IgA específica persistía por lo menos durante los cuatro primeros meses de vida del niño y los anticuerpos tenían suficiente actividad anti-neumocócica *in vitro*, sin embargo, no se hizo correlación con la colonización nasofaríngea<sup>80</sup>.

La segunda vacuna consiste en la vacuna heptavalente conjugada, la cual previa unión de cada uno de los polisacáridos a una proteína portadora como el toxoide tetánico (TT), torna el polisacárido más dependiente de la respuesta celular T y por consiguiente puede ser administrada en niños menores de un año de edad<sup>81</sup>. De acuerdo con un meta-análisis, la efectividad en la reducción de la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna es del 88% (intervalo de confianza del 73% al 94%) y de la enfermedad causada por cualquier serotipo del 66% (intervalo de confianza del 46 al 79%)<sup>82</sup>. De igual forma, diferentes estudios han demostrado que las vacunas conjugadas anti-neumocócicas disminuyen la tasa de portadores nasofaríngeos por los serotipos incluidos en la vacuna<sup>8384</sup>.

Hasta el momento se tienen siete serotipos asociados al TT, lo cual es una limitación en el número de serotipos administrados. Sin embargo, es importante mencionar que en la vacuna heptavalente están incluidos los serotipos asociados con la resistencia a la penicilina. La vacuna conjugada incluye los serotipos 1, 5,

---

<sup>78</sup>SORENSEN, RU, *et al.* Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. En: J Allergy Clin Immunol. 1998(b). vol. 102, p. 215 – 221.

<sup>79</sup>COSTA CARVALHO, B, *et al.* Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in a Brazilian population. En: Clin Diagn Lab Immunol. 1999. p. 650-4.

<sup>80</sup>OBARO, SK, *et al.* Serotype-specific pneumococcal antibodies in breast milk of Gambian women immunized with a pneumococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. En: Pediatr Infect Dis J. 2004. vol. 23, p. 1023–29.

<sup>81</sup>BLACK, S, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. En: Pediatr Infect Dis J. 2000. vol. 19, p. 187–95.

<sup>82</sup>LUCERO, MG, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. En: Cochrane Database Syst Rev; 18:CD004977.

<sup>83</sup>LAKSHMAN, R, *et al.* Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. En: Arch Dis Child. 2003. Vol. 88, p. 211-14.

<sup>84</sup>WHITNEY, CG, *et al.* Decline invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. En: N Eng J Med. 2003. vol 348, p. 1737-46.



6B, 14, 18C, 19F, 23F, actualmente ya se están haciendo ensayos con una vacuna conjugada de 9 serotipos<sup>85</sup>, incluso en combinación con vacuna conjugada contra el meningococo<sup>86</sup> y de 11 serotipos que tiene mayor cobertura<sup>87</sup>. Si bien el número de polisacáridos conjugados se ha incrementado, la consecuencia es el aumento en el costo de la vacuna, lo que limita el acceso a la población blanco. Por otro lado, la primera dosis de la vacuna se aplica a los dos meses de edad excluyéndose a la población menor de esa edad que puede dar lugar al 20-30% de la enfermedad invasora neumocócica en el primer año de vida<sup>88</sup>. Además se ha informado, con el uso de la vacuna conjugada, un desplazamiento de los serotipos colonizantes del neumococo hacia aquellos no vacunales, que son por lo general sensibles a la penicilina<sup>8990</sup>.

Estrategias más económicas tendientes a cubrir la población en riesgo como los niños en los primero seis meses de vida son importantes para disminuir la colonización nasofaríngea por los serotipos que más comúnmente causan enfermedad neumocócica invasora.

### 5.3 RESPUESTA INMUNE HUMORAL ADAPTATIVA

Los mecanismos de defensa del cuerpo frente a los microorganismos están mediados por las reacciones precoces de la inmunidad innata y tardías de la inmunidad adaptativa<sup>91</sup>.

En la inmunidad innata ocurren ciertos mecanismos antes del desarrollo de la infección que son capaces de establecer respuestas rápidas a los microorganismos. Entre ellos se encuentran barreras fisicoquímicas (epitelios y sustancias antimicrobianas producidas en sus superficies), células fagocíticas tales como neutrófilos, macrófagos, células citocidas naturales (NK, del inglés *natural killer*), sistema del complemento, otros mediadores de la inflamación a nivel sanguíneo y citoquinas.

---

<sup>85</sup>CUTTS, FT, *et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. En: Lancet. 2005. vol. 365, p. 1139-46.

<sup>86</sup>BUTTERY, JP, *et al.* Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. En: JAMA. 2005. vol. 293, p. 1751-8.

<sup>87</sup>NURKKA, A, *et al.* Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. En: Pediatr Infect Dis J. 2004. vol. 23, p. 1008-14.

<sup>88</sup>WHO Collaborative Study. En: Pediatr Infect Dis J. 1999. vol. 18, p. 1-2.

<sup>89</sup>BOGAERT, D, *et al.* Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. En: J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43, p. 74-83.

<sup>90</sup>HAUSDORFF, WP, *et al.* Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. En: Lancet Infect Dis. 2005. vol. 5, p. 83-93.

<sup>91</sup>ABBAS, AK; LICHTMAN, AH y POBER, JS. Cellular and Molecular Immunology. 4 ed. McGraw-Hill, 1995. p. 3-16.

Sin embargo existen mecanismos de defensa más evolucionados, resultado de exposición a agentes infecciosos, que aumentan su intensidad y capacidad defensiva con cada reexposición a un mismo microorganismo.

La inmunidad adaptativa ocurre como respuesta a una infección y es también llamada inmunidad específica debido a su gran capacidad de discriminar entre diferentes microorganismos y macromoléculas aunque estén estrechamente relacionados<sup>92</sup>.

Así como la inmunidad innata posee mecanismos específicos para la defensa, la inmunidad adaptativa también. Estos se resumen en dos; la inmunidad humoral a través de linfocitos B y la inmunidad celular a través de linfocitos T.

La respuesta humoral es protagonizada por moléculas sanguíneas, producidas por linfocitos B, llamadas anticuerpos. Estos reconocen antígenos microbianos específicos, neutralizan su infectividad y dirigen su eliminación por medio de diversos mecanismos efectores.

Debido a que los anticuerpos reconocen los microorganismos, se adhieren a ellos y facilitan su eliminación, este tipo de inmunidad es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas.

La respuesta inmune celular, mediada por linfocitos T, permite la acción contra los microorganismos intracelulares (virus y algunas bacterias) donde no tienen acción los anticuerpos circulantes.

Existen dos grandes formas de inducir inmunidad frente a un microorganismo; por medio de la inmunización activa y pasiva.

La inmunización activa se presenta tras la exposición a un antígeno extraño, mientras que la inmunización pasiva se logra al transferirle suero (anticuerpos) o linfocitos a un individuo, de otro previamente inmunizado, para protegerlo y proporcionarle resistencia a un microorganismo sin necesidad de esperar a que inicie la respuesta inmune activa. El mejor ejemplo de inmunización pasiva es la transferencia de anticuerpos de madre a feto durante el embarazo, esto permite que los recién nacidos puedan combatir infecciones antes de adquirir la capacidad de producir anticuerpos por sí mismos.

Las respuestas inmunitarias adaptativas poseen ciertas características que reflejan las propiedades de los linfocitos mediadores:

---

<sup>92</sup>SILVESTEIN, AM. A History of Immunology. Academic Press. San Diego, 1989.

-Especificidad, donde determinados linfocitos expresan receptores en su membrana capaces de distinguir mínimas diferencias estructurales entre distintos antígenos y garantiza que cada uno de ellos origine una respuesta específica<sup>93</sup>.

-Diversidad, permite al sistema inmunitario responder a una gran variedad de microorganismos. Se estima que el sistema inmune de los mamíferos puede discriminar entre  $10^9$  y  $10^{11}$  epítomos diferentes<sup>94</sup>.

-Memoria, da lugar a respuestas aumentadas a exposiciones repetidas al mismo microorganismo. Esto se debe en parte a que cada exposición a un antígeno expande el clon o los clones de linfocitos específicos para él, además las células de memoria poseen características que las hacen más eficaces en la eliminación del antígeno que los linfocitos “vírgenes” que no han estado expuestos previamente.

-Especialización, genera respuestas óptimas para la defensa frente a diferentes tipos de microorganismos.

-Autolimitación, después de la eliminación del antígeno, el sistema inmune vuelve a su homeostasis o estado basal de reposo para responder adecuadamente frente a otros antígenos.

-Ausencia de autorreactividad, impide la producción de lesiones del huésped durante las respuestas a los microorganismos. La tolerancia ante los antígenos propios se mantiene al eliminar los linfocitos que expresan receptores específicos para algunos antígenos propios, permitir la interacción con antígenos propios que no estimulen a los linfocitos y hacer una inactivación funcional de los linfocitos reactivos frente a los antígenos propios.

Existen tres fases que siempre se presentan y componen la respuesta inmune adaptativa; el reconocimiento del antígeno, activación de los linfocitos y fase efectora.

El reconocimiento del antígeno se respalda en la *hipótesis de la selección clonal* de *Jerne* y colaboradores (1955) y *Burnet* y colaboradores (1957). Esta dice que cada individuo posee numerosos linfocitos de origen clonal y cada clon posee un único precursor y es capaz de reconocer y responder a un determinante antigénico diferente, de manera que cuando un antígeno penetra, selecciona un clon preexistente específico y lo activa. Según la hipótesis, el desarrollo y maduración de clones de linfocitos específicos para un antígeno ocurre antes e

---

<sup>93</sup>BURNET, FM, *et al.* A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *En:* Australian Journal of Science. 1957. vol. 20, p. 67-69.

<sup>94</sup>DU PASQUIER, L y FLAJNIK, M. Fundamental Immunology. Origin and evolution of the vertebrate immune system. 4 ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999. p. 605-650.

independientemente de la exposición al antígeno en órganos linfoides generadores.

La activación de los linfocitos se basa en la *hipótesis de las dos señales*, que son: el antígeno (señal 1) que garantiza una respuesta específica y productos microbianos o componentes de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos como citoquinas (señal 2) que asegura que la respuesta se dé en el momento necesario frente a microorganismos y sustancias nocivas y no frente a sustancias inofensivas como los antígenos propios del individuo. Después de su activación, las respuestas linfocíticas se caracterizan por la síntesis de nuevas proteínas, la proliferación celular o expansión clonal y la diferenciación en células efectoras (en el caso de los linfocitos B, en células que sintetizan y secretan anticuerpos) y de memoria<sup>95</sup>.

Finalmente en la fase efectora los linfocitos que han sido activados específicamente llevan a cabo las funciones efectoras que dan lugar a la eliminación de los antígenos, estas funciones a menudo necesitan la participación de otras células efectoras no linfoides y de mecanismos de defensa que también intervienen en la inmunidad innata, por lo que en la respuesta adaptativa subsiguiente pueden utilizarse para eliminar a los microorganismos los mismos procesos inmunitarios innatos que proporcionan la primera línea de defensa frente a los agentes infecciosos. Además, una función general de la respuesta inmunitaria adaptativa es potenciar los mecanismos efectoros de la inmunidad innata y dirigirlos hacia los tejidos y células que poseen el antígeno extraño.

#### 5.4 PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD NEUMOCOCCICA

El *Streptococcus pneumoniae* habita en el tracto respiratorio superior de adultos sanos. Se ha sugerido que su unión es mediada por un receptor disacárido de fibronectina presente en las células del epitelio faríngeo<sup>96</sup>. La adherencia del neumococo al epitelio respiratorio puede potenciarse si ha habido infección primaria por el virus de la influenza<sup>97</sup>. Ese efecto puede estar mediado por la neuraminidasa viral que rompe el ácido siálico de los glicoesfingolípidos presentes

---

<sup>95</sup>JERNE, NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*. 1995. vol. 41, p. 849-857.

<sup>96</sup>ANDERSON, P, *et al.* Identification of an active disaccharide unit of a glycoconjugate receptor for pneumococci attaching to human pharyngeal epithelial cells. *En: J. Exp. Med.* 1983. vol. 158, p. 559-570.

<sup>97</sup>PLOTKOWSKI, M, *et al.* Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR8 virus. *En: Am. Rev. Respir. Dis.* 1986. vol. 134, p. 1040-1044.

en el tejido pulmonar<sup>98</sup>. De esta forma, la neuraminidasa puede exponer otras estructuras que funcionan como receptores para la adherencia del *S. pneumoniae*.

Aún son pobremente comprendidos los mecanismos por los cuales el neumococo se transloca desde la nasofaringe al tejido pulmonar causando neumonías, o los que permiten su migración a través de la sangre, ocasionando las formas más severas de infección neumocócica: bacteremia o septicemia<sup>99100</sup>. La mayoría de las infecciones no ocurren después del contacto prolongado con la bacteria, pero si continua la adquisición de nuevos serotipos<sup>101</sup>. Esto sugiere que tanto el estado inmune del huésped en el momento de la colonización como la virulencia de la cepa particular, determina si el neumococo permanecerá confinado a la nasofaringe o se convertirá en invasor.

El fracaso de las defensas específicas (IgA secretora) y no específicas (reflejo de tos, secreción mucosa, y transporte ciliar) del tracto respiratorio, pueden facilitar el acceso del neumococo a los bronquios y pulmones<sup>102</sup>. Los efectos de la neumolisina que desnaturaliza el epitelio ciliar, junto con los efectos de la proteasa IgA1 secretada por la bacteria, podrían afectar estos mecanismos de defensa.

Al mismo tiempo, el daño de la monocapa epitelial por el peróxido de hidrógeno (producido por el *S. pneumoniae*) y por la neumolisina, pueden facilitar el acceso directo de éste a la sangre. El daño epitelial causado por previas infecciones (virales) del tracto respiratorio superior, también aumenta la oportunidad de la bacteria para alcanzar el torrente sanguíneo. De la sangre pueden migrar a las meninges y, después de interrumpir el endotelio, llegar al espacio subaracnoideo. Sin embargo, pueden existir vías alternas para llegar a las meninges, como directamente desde la nasofaringe<sup>103</sup>.

La multiplicación desenfrenada del diplococo en los pulmones, las meninges, o el oído medio se traducirá en lisis del mismo con la liberación de los productos de la pared celular y la neumolisina. La presencia de lisozima en la secreción de los sitios de infección puede contribuir a la lisis neumocócica a través de la activación de la autolisina<sup>104</sup>. La lisis neumocócica, a su vez desencadena un proceso

---

<sup>98</sup>KRIVAN, H; ROBERTS, D y GINSBURG, V. Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNAcB1-4Gal found in some glycolipids. En: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. vol. 85, p. 6157-6161.

<sup>99</sup>BOULNOIS, G. Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Gen. Microbiol. 1992. vol. 138, p. 249-259.

<sup>100</sup>JOHNSTON, R. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. En: Rev. Infect. Dis. 1991. vol. 13, p. 509-517.

<sup>101</sup>GRAY, B, *et al.* Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. En: J. Infect. Dis. 1980. vol. 142, p. 923-933.

<sup>102</sup>MUSHER, D. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 801-809.

<sup>103</sup>BOULNOIS, G. Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Gen. Microbiol. 1992. vol. 138, p. 249-259.

<sup>104</sup>COTTAGNOUD, P y TOMASZ, A. Triggering of pneumococcal autolysis by lysozyme. En: J. Infect. Dis. 1993. vol. 167, p. 684-690.

inflamatorio, directamente por la atracción y activación de fagocitos e indirectamente a través de la activación del complemento y la formación de anafilotoxina.

Existe un apoyo creciente a la hipótesis de la inflamación como responsable de la morbilidad y mortalidad de la infección neumocócica<sup>105</sup>, lo que puede explicar el hecho de que la eliminación del neumococo en los sitios de infección por el tratamiento antibiótico, con frecuencia no mejora el desarrollo o resultado de la enfermedad<sup>106</sup>. Por otra parte, mediante inducción de la lisis bacteriana por antibióticos bactericidas como los b-lactámicos (especialmente cuando son administrados en etapas tardías de la infección), se podrían incluso aumentar los efectos nocivos de la enfermedad neumocócica<sup>107</sup>

## 5.5 RESPUESTA INMUNE CONTRA EL NEUMOCOCO

Aunque la respuesta inmune contra los varios componentes del neumococo es diferente, tradicionalmente a los polisacáridos capsulares se les ha considerado antígenos timo independientes del tipo 2 (Ti-2)<sup>108</sup>; esto significa que estos antígenos no son presentados en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y también que la ayuda requerida por parte de las células T para la producción de anticuerpos es mínima. Estudios en animales han desafiado este concepto mostrando que la expresión del CD40L en los linfocitos T CD4+ es esencial para la síntesis de IgM e IgG contra los polisacáridos<sup>109</sup>. La expresión de CD40L y la síntesis de IL-4 determinadas por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en células mononucleares de sangre periférica se incrementaron luego de la vacunación con la vacuna 23-valente<sup>110</sup>. Al parecer, la presentación de estos polisacáridos por moléculas CD1 es posible y se ha visto que células dendríticas estimuladas con la bacteria completa pueden promover la síntesis de ciertos isotipos de IgG contra los polisacáridos cuando son transferidas

---

<sup>105</sup>MUSHER, D. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 801–809.

<sup>106</sup>BOULNOIS, G. Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Gen. Microbiol. 1992. vol. 138, p. 249–259.

<sup>107</sup>BRUYN, G, et al. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 251–262.

<sup>108</sup>PECANHA, L, et al. Dextran-conjugated anti-Ig antibodies as a model for T cell-independent type 2 antigen-mediated stimulation of Ig secretion in vitro. I. Lymphokine dependence. En: J Immunol. 1991. Vol. 146, p. 833-9.

<sup>109</sup>JEURISSEN, A, et al. Essential role for CD40 ligand interactions in T lymphocyte-mediated modulation of the murine immune response to pneumococcal capsular polysaccharides. En: J Immunol. 2002. Vol. 168, p. 2773-81.

<sup>110</sup>LEIVA, L, et al. Up-regulation of CD40 ligand and induction of a Th2 response in children immunized with pneumococcal polysaccharide vaccines. En: Clin Diag Lab Immun. 2001. Vol. 8, p. 233-40.

a otros ratones<sup>111</sup>. CD40L es también expresado por células dendríticas<sup>112</sup> y es posible que este sea un mecanismo para no depender totalmente de la presencia de células T<sup>113</sup>.

Se conoce que los anticuerpos IgG contra los polisacáridos confieren protección contra infecciones invasoras por el neumococo. Anticuerpos IgG1 e IgG2 confieren protección contra serotipos específicos del neumococo<sup>114</sup><sup>115</sup> opsonizando el microorganismo y facilitando la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos<sup>116</sup>. Individuos que presentan inmunodeficiencia de IgG2 o de anticuerpos específicos anti-polisacáridos son susceptibles de padecer infección neumocócica<sup>117</sup>, también niños que presentan una mayor respuesta de IgG1 que de IgG2 tienen más tendencia a padecer de infecciones frecuentes por esta bacteria<sup>118</sup>.

Por otra parte, anticuerpos IgA anti-polisacáridos pueden ser efectivos a nivel de las mucosas y por tanto tener actividad contra los serotipos causantes de otitis media. La IgA en combinación con componentes del complemento ayuda a la opsonización y a la fagocitosis del neumococo<sup>119</sup>. Más aún, fragmentos de C3d del complemento asociados a polisacáridos se ha encontrado que fijan CD21 (receptor CR2) en las células B<sup>120</sup>. El CD21 se expresa en los linfocitos B y en las células dendríticas foliculares en la zona marginal del bazo<sup>121</sup>, células que están ausentes en pacientes que sufren de anemia de células falciformes o de esplenectomía, condiciones que predisponen a las infecciones neumocócicas.

La pared celular del *S. pneumoniae* consiste de peptidoglicano y de ácido teicoico. El peptidoglicano lo conforman cadenas largas alternantes de ácido N-acetil-murámico y de N-acetilglucosamina de la cual se extienden cadenas de 4 a 6 aminoácidos llamados péptidos madre. El polisacárido C consta de dos partes, el

---

<sup>111</sup>COLINO, J, *et al.* Dendritic cells pulsed with intact *Streptococcus pneumoniae* elicit both protein- and polysaccharide-specific immunoglobulin isotype responses in vivo through distinct mechanisms. *En: J Exp Med.* 2002. vol. 195, p. 1-13.

<sup>112</sup>PINCHUK, LM, *et al.* Functional CD40 ligand expressed by human blood dendritic cells is upregulated by CD40 ligation. *En: J Immunol.* 1996. vol. 157, p. 4363 – 4370.

<sup>113</sup>WYKES, M, *et al.* Dendritic cell-B-cell interaction: dendritic cells provide B cells with CD40-independent proliferation signals and CD40-dependent survival signals. *En: Immunology.* 2002. Vol. 100, p. 1-3.

<sup>114</sup>FREIJ, A, *et al.* Plasma pneumococcal antibody of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *En: Clin. Exp. Immunol.* 1984. vol. 56, p. 233–38.

<sup>115</sup>BARRET, D, *et al.* IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. *En: Clin. Exp. Immunol.* 1986. vol. 63, p. 127–34.

<sup>116</sup>GORDON, S, *et al.* Intracellular trafficking and killing of *Streptococcus pneumoniae* by human alveolar macrophages are influenced by opsonins. *En: Infect Immun.* 2000. vol. 68, p. 2286-93.

<sup>117</sup>SORENSEN, R, *et al.* Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *En: Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998a. vol. 17, p. 685–91.

<sup>118</sup>RODRIGUEZ, JA, *et al.* Specific pneumococcal antibodies in a population of children with recurrent infections from Neiva, Huila, Colombia. *En: J Trop Pediatr.* 2004. vol. 50, p. 309-11.

<sup>119</sup>JANOFF, E, *et al.* Killing of *Streptococcus pneumoniae* by capsular polysaccharide-specific polymeric IgA, complement, and phagocytes. *En: J Clin Invest.* 1999. vol. 104, p. 1139–47.

<sup>120</sup>GRIFFIOEN, A, *et al.* Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2. *En: Infect Immun.* 1991. vol. 59, p. 1839-45.

<sup>121</sup>PESET LLOPIS, L, *et al.* Human immune response to pneumococcal polysaccharides: complement-mediated localization preferentially on CD21-positive splenic marginal zone B cells and follicular dendritic cells. *En: J Allergy Clin Immunol.* 1996. vol. 97, p. 1015-24.

ácido teicoico, el cual es una fosforilcolina con polímeros de bajo peso molecular como N-acetil-glucosamina unido a residuos de ribitol fosfato, capaz de protruir dentro de la cápsula<sup>122</sup> y fragmentos de peptidoglicano<sup>123</sup>. La presencia de la fosforilcolina en la superficie le confiere la posibilidad de unirse a la proteína C reactiva (CRP)<sup>124</sup> circulante en el suero humano y cuyo nombre deriva de su capacidad de unirse al polisacárido C.

5.5.1 Respuesta temprana del huésped. La proliferación incontrolada del neumococo en el lugar de la infección, afortunadamente, no es probable que ocurra en individuos sanos. Los macrófagos alveolares y PMN eliminarán la bacterias siempre que existan anticuerpos específicos y sistema de complemento activado<sup>125</sup>. La importancia de la opsonización para la eliminación de los neumococos es fuertemente apoyada por el hecho de que el deterioro de, ya sea el sistema fagocítico o la producción opsonina, predispone a la infección neumocócica<sup>126</sup>. Ejemplos de tales defectos son: la falta de anticuerpos (hipogammaglobulinemia, la incapacidad de producir anticuerpos anti-PS en los niños, el déficit de IgA, etc<sup>127</sup>), la ausencia de opsoninas inespecíficas (deficiencias del complemento), y los defectos del sistema fagocítico (asplenia, neutropenia, enfermedad de Hodgkin, y otros<sup>128</sup>). Una vez ingeridos y atrapados en un fago (lisosoma), algunos neumococos son fácilmente eliminados incluso cuando el PMN es incapaz de producir una cascada de oxidación normal, por ejemplo en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Esto parece ser debido a la incapacidad de los neumococos a resistir la toxicidad de su propio peróxido de hidrógeno<sup>129</sup>.

El aclaramiento de los neumococos en ausencia de anticuerpos específicos puede ser facilitado por la activación del complemento mediada por CRP (Proteína C Reactiva). Sin embargo, los efectos de la CRP anti-neumocócica no implican la capacidad de inducir fagocitosis, a excepción de los serotipos que poseen

---

<sup>122</sup>MUSHER, D, *et al.* *Streptococcus pneumoniae*. Principles and practice of infectious diseases. GL Mandell, JE Benett and R Dolin. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000. Vol. 2, p. 2128–2148.

<sup>123</sup>SORENSEN, UB, *et al.* Pneumococcal polysaccharide antigens: capsules and C-polysaccharide. An immunochemical study. *En: Dan Med Bull.* 1995. vol. 42, p. 47-53.

<sup>124</sup>BRUYN, GA, *et al.* Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *En: Clin Infect Dis.* 1992. vol. 14, p. 251-62.

<sup>125</sup>HOF, D, *et al.* Productions of opsonins that facilitate phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* by human alveolar macrophages or neutrophils after vaccination with pneumococcal polysaccharide. *En: Am. Rev. Respir. Dis.* 1981. vol. 124, p. 193–195.

<sup>126</sup>JOHNSTON, R. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *En: Rev. Infect. Dis.* 1991. vol. 13, p. 509–517.

<sup>127</sup>BRUYN, G, *et al.* Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *En: Clin. Infect. Dis.* 1992. vol. 14, p. 251–262.

<sup>128</sup>GILLESPIE, S. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. *En: J. Med. Microbiol.* 1999. vol. 28, p. 237–248.

<sup>129</sup>JOHNSTON, R y NEWMAN, S. Chronic granulomatous disease. *En: Pediatr. Clin. N. Am.* 1977. vol. 24, p. 365–376.



fosforilcolina en su polisacárido capsular<sup>130131132</sup>. Además, se ha sugerido que la neumolisina puede contrarrestar los efectos protectores de la CRP. Otro mecanismo no mediado por anticuerpos es la fagocitosis mediada por lectinas, proteínas abundantes en los macrófagos del hígado y del bazo que reconocen específicamente las estructuras de los hidratos de carbono<sup>133134</sup>.

Sin embargo, la lectinofagocitosis probablemente no es un mecanismo generalizado sino que depende del serotipo, es decir, la estructura del polisacárido capsular<sup>135136</sup>. Ya sea la fagocitosis mediada por lectina o no, el uso de conejillos de indias no inmunes como modelo ha demostrado que el hígado y el bazo juegan un papel importante en el secuestro de neumococo independiente de anticuerpos y que un sistema del complemento intacto es fundamental para su eliminación. La tasa de secuestro hepático y esplénico se incrementó tanto por un sistema de complemento funcional, como por la presencia de anticuerpos específicos anti-neumocócicos<sup>137</sup>.

5.5.2 Aclaramiento mediado por anticuerpos. En presencia de anticuerpos anticapsulares, el neumococo es rápidamente eliminado de la sangre, principalmente por el hígado y en menor medida por el bazo, sin embargo, el complemento es necesario para lograr un aclaramiento efectivo.

Ya sea activado por la vía clásica o alternativa, CRP, anticuerpos, o el polisacárido capsular en sí, el complemento se deposita en la cápsula, no en la pared celular, lo cual es esencial para la fagocitosis y el aclaramiento bacteriano<sup>138</sup>. Esto soporta la noción que los efectos protectores de los anticuerpos anti-CWPS (Polisacáridos de la Pared Celular) probablemente no están mediados por la fagocitosis neumocócica. El mecanismo más probable por el cual los anticuerpos anti-CWPS

---

<sup>130</sup>CHUDWIN, D, *et al.* Correlation of serum opsonins with in vitro phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. En: Infect. Immun. 1985. vol. 50, p. 213–217.

<sup>131</sup>GILLESPIE, S. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. En: J. Med. Microbiol. 1989. vol. 28, p. 237–248.

<sup>132</sup>HOLZER, T, *et al.* Binding of C-reactive protein to the pneumococcal capsule or cell wall results in differential localization of C3 and stimulation of phagocytosis. En: J. Immunol. 1984. vol. 133, p. 1424–1430.

<sup>133</sup>CHAO, D y MACPHERSON, G. Analysis of thymus-independent type 2 antigen uptake by marginal zone macrophages in thin slices of viable lymphoid tissue *in vitro*. En: Eur. J. Immunol. 1990. vol. 20, p. 1451–1455.

<sup>134</sup>OFEK, I y SHARON, N. Lectinophagocytosis: a molecular mechanism of recognition between cell surface sugars and lectins in the phagocytosis of bacteria. En: Infect. Immun. 1988. vol. 56, p. 539–547.

<sup>135</sup>ALONSO DE VELASCO, E, *et al.* Epitope specificity of rabbit immunoglobulin G (IgG) elicited by pneumococcal type 23F synthetic oligosaccharide -and native polysaccharide- protein conjugate vaccines: comparison with human anti-polysaccharide 23F IgG. En: Infect. Immun. 1994. vol. 62, p. 799–808.

<sup>136</sup>VIO'ARSSON, G, *et al.* Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Infect. Dis. 1994. vol. 170, p. 592–599.

<sup>137</sup>BROWN, E; HOSEA, S y FRANK, M. The role of antibody and complement in the reticuloendothelial clearance of pneumococci from the bloodstream. En: Rev. Infect. Dis. 1983. vol. 5, p. 797–805.

<sup>138</sup>HOLZER, T, *et al.* Binding of C-reactive protein to the pneumococcal capsule or cell wall results in differential localization of C3 and stimulation of phagocytosis. En: J. Immunol. 1984. vol. 133, p. 1424–1430.

confieren protección a los animales<sup>139</sup>, parece ser la neutralización de los efectos inflamatorios de los CWPS<sup>140141</sup>.

Un adecuado funcionamiento del sistema del complemento y la inducción de anticuerpos anti-polisacárido capsular capaz de inducir la fagocitosis es necesario para lograr una protección completa contra el *S. pneumoniae*.

5.5.3 Respuesta inmune a antígenos neumocócicos. Una vez que un individuo inmuno competente ha sido colonizado o infectado por *S. pneumoniae*, se monta una respuesta inmune contra diferentes estructuras bacterianas. Estas estructuras incluyen: polisacáridos capsulares<sup>142</sup>, CWPS (principalmente los residuos de fosforilcolina)<sup>143144</sup>, neumolisina<sup>145</sup>, y otras proteínas neumocócicas<sup>146</sup> incluyendo la PspA (Proteína A de Superficie del neumococo). Aunque se han encontrado anticuerpos contra muchos serotipos capsulares en el suero de adultos, sus niveles reales pueden haber sido sobrestimados debido a la codetección de anticuerpos anti-CWPS en muchos inmunoensayos<sup>147148</sup>. Los anticuerpos específicos para CWPS, neumolisina, y PspA, también han demostrado conferir protección, sobre todo en los animales. Sin embargo, su capacidad de protección fue consistentemente inferior a la de anticuerpos anti-polisacárido capsular. También es probable que los anticuerpos contra la neuraminidasa y autolisina tengan por lo menos una actividad de protección. Los niveles de IgM anti-fosforilcolina, se observan con frecuencia en los niños después de la infección con *S. pneumoniae*, incluso en el primer año de vida. La carga de neumococo. La presencia de la bacteria induce IgM anti-fosforilcolina (PC) en los niños, aunque la inducción de (reacción cruzada) anticuerpos anti-PC por otros organismos no puede ser excluida.

---

<sup>139</sup>BRILES, D. *et al.* Antipneumococcal effects of C-reactive protein and monoclonal antibodies to pneumococcal cell wall and capsular antigens. *En: Infect. Immun.* 1989. vol. 57, p. 1457–1464.

<sup>140</sup>GILLESPIE, S. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. *En: J. Med. Microbiol.* 1989. vol. 28, p. 237–248.

<sup>141</sup>SORENSEN, U. *et al.* Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. *En: Infect. Immun.* 1988. vol. 56, p. 1890–1896.

<sup>142</sup>GRAY, B. *et al.* Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody response to nasopharyngeal carriage of types 3, 19, and 23. *En: J. Infect. Dis.* 1981. vol. 144, p. 312–318.

<sup>143</sup>BRILES, D. *et al.* Naturally occurring antibodies to phosphocholine as a potential index of antibody responsiveness to polysaccharides. *En: J. Infect. Dis.* 1987. vol. 155, p. 1307–1314.

<sup>144</sup>GRAY, B. *et al.* Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: development of antibody to phosphocholine. *En: J. Clin. Microbiol.* 1983. vol. 18, p. 1102–1107.

<sup>145</sup>JALONEN, E. *et al.* Measurement of antibody responses to pneumolysin—a promising method for the presumptive aetiological diagnosis of pneumococcal pneumonia. *En: J. Infect.* 1989. Vol. 19, p. 127–134

<sup>146</sup>RENNEBERG, J. *et al.* Western blot analysis of immunoglobulin G antibodies to pneumococcal protein antigens in healthy adults. *En: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991. vol. 10, p. 73–76.

<sup>147</sup>MUSHER, D. *et al.* Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *En: Clin. Infect. Dis.* 1993. vol. 17, p. 66–73.

<sup>148</sup>MUSHER, D. *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non type-specific cell wall polysaccharide. *En: J. Infect. Dis.* 1990. vol. 161, p. 728–735.

La cantidad de anticuerpos anti-PC depende de la edad: los anticuerpos están presentes en casi todos los niños mayores y adultos, pero sus niveles disminuyen después de la edad de 50 a 60 años<sup>149</sup>. Es probable que los niños puedan obtener anticuerpos anti-polisacárido capsular de clase IgG después de la infección neumocócica, aunque rara vez ocurre en caso de ser portador asintomático, con los serotipos pediátricos 19F y 23F pobremente inmunogénicos.

La respuesta de IgG anti-polisacárido capsular se ha observado en niños menores de dos años posterior a meningitis por *H. influenzae* tipo b<sup>150</sup>. La capacidad para obtener una respuesta IgG anti-PS (Polisacárido Capsular) frente a bacterias encapsuladas contrasta con la respuesta típica de los lactantes al polisacárido capsular purificado, que es débil y se limita principalmente a la producción de IgM.

Tal respuesta de IgG, también se observó después de la inmunización de ratones y conejos con neumococos muertos; Puede verse facilitada por la asociación del polisacárido capsular con componentes de la superficie proteica de la bacteria. Es más, el polisacárido neumocócica esta covalentemente unido al peptidoglicano, que también se puede anclar las proteínas neumocócicas<sup>151152</sup>.

El hallazgo de que los bebés desarrollan una clara respuesta de anticuerpos contra el polisacárido capsular tras la reinfección o readquisición del mismo serotipo, siempre y cuando el anticuerpo específico para el serotipo este presente, sugiere la presencia de un tipo de respuesta de refuerzo similar a la observada en la reinmunización con una proteína.

5.5.4 Antígenos Timo-dependientes. La respuesta inmune a antígenos proteicos requiere la cooperación de los linfocitos T y B, como lo demuestra la falta de formación de anticuerpos anti-proteínas en ratones “nude” (ratones de laboratorio de una cepa con mutación genética que causa deterioro o ausencia del timo). Por lo tanto, los antígenos proteicos se conocen como timo-dependientes o células T-dependientes (TD). Ver tabla 1.

---

<sup>149</sup>MUSHER, D, *et al.* Does naturally acquired IgG antibody to cell wall polysaccharide protect human subjects against pneumococcal infection? En: J. Infect. Dis. 1990. vol. 161, p. 736–740.

<sup>150</sup> RIJKERS, G, *et al.* Development of IgG antipolyribosylribitolphosphate antibodies in the course of *H. influenzae* type b meningitis in infants below 2 years of age. En: Monogr. Allergy. 1988. Vol. 23, p. 282–288.

<sup>151</sup>SORENSEN, U, *et al.* Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. En: Infect. Immun. 1988. vol. 56, p. 1890–1896.

<sup>152</sup>SORENSEN, U, *et al.* Covalent linkage between the capsular polysaccharide and the cell wall peptidoglycan of *Streptococcus pneumoniae* revealed by immunochemical methods. En: Microb. Pathog. 1990. vol. 8, p. 325–334.

Tabla 1 Características mayores de la respuesta de anticuerpos contra antígenos TD, TI-2 y Proteínas-PS capsular.

Characteristic	Effect for:		
	TD antigens	TI-2 antigens	PS-protein conjugates
T cells required	Yes	No	Yes/no <sup>a</sup>
Memory induction	Yes	No	Yes
Response in infants	Yes	No	Yes
Main Ab (sub)isotype <sup>b</sup>			
Humans	IgG1, IgG4	IgM, IgA, IgG2	IgG2, IgG1
Mice	IgG1, IgG2a	IgM, IgG3, IgG1	IgG1, IgG3, IgM

<sup>a</sup> PS-protein conjugates induce TI responses in nude mice, but T cells are required to induce TD responses. For further explanations and references, see text.

<sup>b</sup> Listed in decreasing order of amount induced.

Fuente: ALONSO DE VELASCO, E, et al. *Streptococcus pneumoniae*: Virulence factors, Pathogenesis and Vaccines. En: *Microbiological Reviews*. 1995. Vol. 59, p. 591-603.

Para la correcta activación y diferenciación de células B antígeno-proteína específicas a células de memoria o células plasmáticas productoras de anticuerpos, la unión de los antígenos a su receptor antigénico no es suficiente; más bien, la interacción entre células B, células T colaboradoras (Th) y eventos mediados por citocinas, es esencial<sup>153</sup>.

La respuesta TD (Timo-Dependientes) se puede provocar en los niños. Cuando los bebés sanos son colonizados o infectados por *S. pneumoniae*, montan una respuesta de anticuerpos contra las proteínas neumocócicas, similar a la producida en los adultos. Las respuestas TD se caracterizan por la inducción de memoria como lo demuestra el efecto de refuerzo de las vacunas, la maduración, la afinidad y el extenso cambio de clase de anticuerpos.

Las respuestas primarias de anticuerpos a las proteínas suelen incluir la IgM e IgG. Las respuestas secundarias de anticuerpos en los seres humanos son, en orden de mayor a menor cantidad inducida, las siguientes: IgG1 > IgG4 >> IgM > IgG2 = IgA = IgG3<sup>154</sup>. En ratones, la distribución de isotipos de respuesta TD

<sup>153</sup>NOELLE, R y SNOW, E. T helper cell-dependent B cell activation. *En: Faseb J.* 1991. vol. 5, p. 2770-2776.

<sup>154</sup>SEPPA-LA-, I, et al. The percentages of six immunoglobulin isotypes in human antibodies to tetanus toxoid: standardization of isotype-specific second antibodies in solid-phase assay. *En: Eur. J. Immunol.* 1984. vol. 14, p. 868-875.

secundaria es: IgG1 > IgG2a >> IgG2b >= IgM > IgG3<sup>155</sup>. Ver Tabla 2. Los niveles de IgA en el suero son casi indetectables<sup>156</sup>.

5.5.5 Antígenos timo-independientes. En contraste con las proteínas, la mayoría, si no todos los polisacáridos capsulares del neumococo obtienen respuesta de anticuerpos en ratones “nude” y son denominados antígenos timo-independientes (TI)<sup>157</sup>. Ver Tabla 1.

También se les clasifica como antígenos TI tipo 1 y tipo 2, basándose en su capacidad de inducir respuestas en ratones CBA/N, una cepa con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X. Los antígenos TI de tipo 2 no inducen una respuesta inmune en esta cepa de ratón, por lo que se caracterizan como antígenos TI-2<sup>158</sup>. Los antígenos TI-2, incluyendo diversos tipos de polisacáridos, polipéptidos y polinucleótidos, son polímeros de alto peso molecular pobremente metabolizados<sup>159</sup>. Estos antígenos son débilmente inmunogénicos en niños menores de 18 a 24 meses y su inmunogenicidad aumenta con la edad<sup>160161</sup>.

Aunque las células T no son necesarias para inducir una respuesta de anticuerpos contra antígenos TI-2, diferentes subconjuntos de células T están definitivamente implicados en la estimulación o supresión de esa respuesta, como se ha demostrado con enfoques diferentes<sup>162163164</sup>. Las células T pueden activarse de diferentes maneras para modular las respuestas anti-polisacáridos capsulares en antígenos específicos. La activación directa de células T a través de la estimulación del receptor de células T por polisacáridos, oligosacáridos o glucolípidos unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, es

---

<sup>155</sup>PERLMUTTER, R, *et al.* Subclass restriction of murine anti-carbohydrate antibodies. En: J. Immunol. 1978. vol. 121, p. 566–572.

<sup>156</sup>SEPPA-LA-, I, *et al.* Isotypes of antibodies induced by plain dextran or a dextran-protein conjugate. En: Eur. J. Immunol. 1985. vol. 15, p. 827–833.

<sup>157</sup>BEUVERY, E, *et al.* Comparison of the induction of immunoglobulin M and G antibodies in mice with purified pneumococcal type 3 and meningococcal group C polysaccharides and their protein conjugates. En: Infect. Immun. 1982. vol. 37, p. 15–22.

<sup>158</sup>MOSIER, D y SUBBARAO, B. Thymus-independent antigens: complexity of B-lymphocyte activation revealed. En: Immunol. Today. 1982. vol. 3, p. 217–222.

<sup>159</sup>SELA, M, *et al.* Thymus-independence of slowly metabolized immunogens. En: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1972. vol. 69, p. 2696–2700.

<sup>160</sup>BORGONÓ, J, *et al.* Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. En: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978. vol. 157, p. 148–154.

<sup>161</sup>DOUGLAS, R, *et al.* Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. En: J. Infect. Dis. 1983. vol. 148, p. 131–137.

<sup>162</sup>BAKER, P. Regulation of the magnitude of the antibody response to bacterial polysaccharide antigens by thymus-derived lymphocytes. En: Infect. Immun. 1990. vol. 58, p. 3465–3468.

<sup>163</sup>GRIFFIOEN, A, *et al.* The human in vitro anti-type 4 pneumococcal antibody response is regulated by suppressor T cells. En: Scand. J. Immunol. 1991. vol. 34, p. 229–236.

<sup>164</sup>STEIN, K. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. En: J. Infect. Dis. 1992. vol. 165, p. 49–52.

poco probable<sup>165166</sup>. Sin embargo, crece la evidencia de que el receptor de células T puede reconocer glucopéptidos unidos al MHC de clase II<sup>167</sup>. Recientemente, se demostró que las mitades sacáridas de los glucopéptidos influyen en la interacción de los péptidos con las moléculas de MHC<sup>168</sup>.

Otra forma en que las células T reguladoras pueden ser activadas es por el reconocimiento de los determinantes idiopáticos de células B sacárido-específicos, como se ha demostrado para la respuesta IgG anti-dextrano y se ha propuesto que ocurra durante la respuesta de anticuerpos contra el polisacárido neumocócico capsular<sup>169170</sup>. Las células T, así como los macrófagos, mastocitos y las células asesinas naturales, pueden influir también en la respuesta a antígenos TI-2 por medio de citocinas<sup>171</sup>.

La respuesta TI-2, en contraste con la respuesta de TD, es oligoclonal<sup>172</sup>, dependiente de la edad, y se caracteriza por falta de afinidad, maduración, pobre cambio de clase de anticuerpos y por la incapacidad para generar memoria<sup>173174175</sup>. Sin embargo, los antígenos TI-2 son capaces de activar las células de memoria preexistentes<sup>176</sup>.

El PS capsular induce principalmente IgM e IgA y las subclases de IgG que en los seres humanos son, en orden decreciente: IgG2 >> IgG1 = IgG3 > IgG4<sup>177</sup>. En algunos estudios, la IgA (principalmente IgA2) fue el isotipo más importante

---

<sup>165</sup>HARDING, C, *et al.* Effects of pH and polysaccharides on peptide binding to class II major histocompatibility complex molecules. *En: Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. vol. 88, p. 2740–2744.

<sup>166</sup>ISHIOKA, G, *et al.* MHC interaction and T cell recognition of carbohydrates and glycopeptides. *En: J. Immunol.* 1992. vol. 148, p. 2446–2451.

<sup>167</sup>HARDING, C, *et al.* Glycopeptides bind MHC molecules and elicit specific T cell responses. *En: J. Immunol.* 1993. vol. 151, p. 2419–2425.

<sup>168</sup>MOURITSEN, S, *et al.* Attachment of oligosaccharides to peptide antigen profoundly affects binding to major histocompatibility complex class II molecules and peptide immunogenicity. *En: Eur. J. Immunol.* 1994. vol. 24, p. 1066–1072.

<sup>169</sup>BAKER, P. Regulation of the magnitude of the antibody response to bacterial polysaccharide antigens by thymus-derived lymphocytes. *En: Infect. Immun.* 1990. vol. 58, p. 3465–3468.

<sup>170</sup>STAB, F; AUSTRUP, F y KÖLSCH, E. Regulation of the anti-α(1-3) dextran IgG antibody response of BALB/c mice by idiotype-specific T suppressor lymphocytes. *En: J. Immunol.* 1990. vol. 144, p. 53–59.

<sup>171</sup>SNAPPER, C y MOND, J. Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. *En: Immunol. Today.* 1993. vol. 14, p. 15–17.

<sup>172</sup>INSEL, R y ANDERSON, W. Oligosaccharide-protein conjugate vaccines induce and prime for oligoclonal IgG antibody responses to the *Haemophilus influenzae* b capsular polysaccharide in human infants. *En: J. Exp. Med.* 1986. vol. 163, p. 262–269.

<sup>173</sup>MOISER, D y SUBBARAO, B. Thymus-independent antigens: complexity of B-lymphocyte activation revealed. *En: Immunol. Today.* 1982. vol. 3, p. 217–222.

<sup>174</sup>RIVIER, D, *et al.* In vivo isotype regulation of humoral responses to dextran B1355 in BALB/c mice. *En: Scand. J. Immunol.* 1985. vol. 21, p. 173–181.

<sup>175</sup>STEIN, K. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *En: J. Infect. Dis.* 1992. vol. 165, p. 49–52.

<sup>176</sup>INSEL, R y ANDERSON, W. Oligosaccharide-protein conjugate vaccines induce and prime for oligoclonal IgG antibody responses to the *Haemophilus influenzae* b capsular polysaccharide in human infants. *En: J. Exp. Med.* 1986. vol. 163, p. 262–269.

<sup>177</sup>BARRETT, D y AYOUB, E. IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. *En: Clin. Exp. Immunol.* 1986. vol. 63, p. 127–134.

encontrado en el suero post-inmunización con polisacáridos neumococcos u otros<sup>178</sup>.

En los niños, la relación IgG1/IgG2 inducida por el PS capsular es inversamente proporcional al adulto; Los niños producen relativamente grandes cantidades de IgG1, pero pequeñas cantidades de IgG2<sup>179</sup>. En los ratones, la respuesta de IgG anti-PS capsular fue principalmente IgG3 > IgG2a<sup>180</sup>.

Los mecanismos moleculares de activación y diferenciación de células B por antígenos TI-2 se conoce sólo parcialmente<sup>181</sup>. La activación de las señales proporcionadas por las células Th en el caso de los antígenos TD se supone que son reemplazadas parcialmente por otros factores. Los enlaces cruzados del PS capsular y la inmunoglobulina de membrana en las células B<sup>182</sup> y el C3d, depositado en el PS capsular, son reconocidos por el receptor 2 del complemento (CD21, CR2) en las células B *in vitro*. Esas dos señales aumentan el número de células B secretoras de IgM anti-PS capsular<sup>183184</sup>.

Aunque el mecanismo de activación mediado por C3d definitivamente no ha sido demostrado *in vivo*, tiene potencial importancia con la conclusión de que las células B de la zona marginal del bazo en los recién nacidos tienen una baja expresión de CR2<sup>185</sup>. Las células B de la zona marginal del bazo, están involucradas en el inicio de las respuestas TI-2, que, en contraste con las TD, no ocurren con frecuencia en niños menores de 2 años de edad. El retraso en la ontogenia de la respuesta inmune contra estos antígenos, puede explicarse por la incapacidad de las células B neonatales de activarse vía CR2, señal necesaria para la activación completa. Curiosamente, ratones CBA/N que no responden a antígenos TI-2 y por lo tanto se parecen a los recién nacidos, también tienen una baja expresión de CR2 en las células B<sup>186</sup>.

---

<sup>178</sup>TARKOWSKI, A, *et al.* Immunization of humans with polysaccharide vaccines induces systemic, predominantly polymeric IgA2-subclass antibody responses. En: J. Immunol. 1990. vol. 144, p. 3770–3778.

<sup>179</sup>FREIJID, A, *et al.* Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. En: Clin. Exp. Immunol. 1984. vol. 56, p. 233–238.

<sup>180</sup>PERLMUTTER, R, *et al.* Subclass restriction of murine anti-carbohydrate antibodies. En: J. Immunol. 1978. vol. 121, p. 566–572.

<sup>181</sup>SNAPPER, C y MOND, J. Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. En: Immunol. Today. 1993. vol. 14, p. 15–17.

<sup>182</sup>GRIFFIOEN, A, *et al.* Cell biology of B lymphocyte activation by polysaccharides. En: J. Infect. Dis. 1992. vol. 165, p. 71–S73.

<sup>183</sup>GRIFFIOEN, A, *et al.* Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2. En: Infect. Immun. 1991. vol. 59, p. 1839–1845.

<sup>184</sup>GRIFFIOEN, A, *et al.* Role of CR2 in the human adult and neonatal *in vitro* antibody response to type 4 pneumococcal polysaccharide. En: Cell. Immunol. 1992. vol. 143, p. 11–22.

<sup>185</sup>TIMENS, W, *et al.* Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. Possible contribution to the deficient infant immune response. En: J. Immunol. 1989. vol. 143, p. 3200–3206.

<sup>186</sup>LINDSTEN, T y ANDERSON, B. Studies on functional subpopulations of B cells in mice. Correction of the immune defect of CBA/N mice by transfer of C3 receptor-bearing B cells. En: Cell. Immunol. 1981. vol. 61, p. 386–396.

## 5.6 RESPUESTA INMUNE EN EL EMBARAZO

El modelo de Medawar establece que el embrión-feto se presenta como un aloinjerto y que el sistema inmune es “inhibido” para evitar la activación de la respuesta local de rechazo que presentan los injertos heterólogos en un trasplante.

La influencia de los estrógenos y la progesterona sobre el sistema inmune, así como la acción del cortisol fetal en el final del segundo trimestre, son los factores bioquímicos responsables de los cambios celulares y de la proporción de la síntesis de sustancias pro-inflamatorias: anti-inflamatorias.

Los estrógenos inducen un aumento de la respuesta inmune con activación de la actividad fagocítica de los polimorfonucleares y de los monocitos-macrófagos, estimulación de las células uNK, mayor producción de radicales libres por activación de las vías que inducen el NO, y mayor capacidad de reclutamiento de la fase celular de memoria, y aumento de la síntesis de citoquinas. Con estas acciones, el ambiente de estrógenos favorece la respuesta inmune contra las infecciones pero simultáneamente induce vías opuestas mediadas por citoquinas anti-inflamatorias e inhibición de la expresión de las citoquinas de la serie Th1 (TNF-alfa, IL-1 e IFN-gamma).

Por su parte la progesterona favorece la acumulación de las células uNK en la decidua (alcanza a ser el 40-60% de las células del estroma de la decidua), induce el cambio hacia la serie Th2, y por efecto glucocorticoide que posee, modula la respuesta inflamatoria a través del sistema de regulación transcripcional NFkB.

En la serie de linfocitos T ayudadores se encuentra desviación de la relación Th1:Th2, con predominio de las citoquinas Th1 o pro-inflamatorias. Sin embargo, la citoquina IFN-gamma, considerada principalmente pro-inflamatoria, esta aumentada por producción en las células uNK específicas de la decidua.

Los linfocitos B aumentan la capacidad de síntesis, sin embargo las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM disminuyen. Las proteínas del complemento se aumentan por la síntesis hepática de proteínas, así como otras proteínas que intervienen en la respuesta inmune como las quininas, la lactoferrina, la ferritina, la eritropoyetina, además de los factores de la fibrinólisis y la coagulación.

La respuesta primaria celular se disminuye para tolerar la invasión del trofoblasto, a expensas de la alteración de la respuesta contra infecciones virales, crecimiento de células tumorales e infecciones intracelulares obligadas. Bajo estas circunstancias, la mujer gestante se vuelve susceptible a las infecciones virales, a infestaciones parasitarias como la malaria, la toxoplasmosis, la leishmania,



tripanosomiasis, infecciones bacterianas de carácter intracelular obligado como la tuberculosis, listeriosis, brucelosis, clamydias, ureaplasmas, neisseria gonorrhoeae e infecciones por espiroquetas y treponemas.

La respuesta sistémica a las infecciones bacterianas y a la sepsis es máxima durante la gestación, con expresión de citoquinas, respuesta del complemento y actividad fagocítica. Bajo estas circunstancias, los órganos de choque de la respuesta inflamatoria sistémica expresan todos los efectos del sistema inmune, y, por lo tanto, es más probable que en situaciones sépticas durante la gestación el compromiso sea mayor y la mortalidad superior a la que demuestra la población general.

5.6.1 Respuesta inmune materna contra el neumococo. En cuanto a la respuesta inmune contra el neumococo en el embarazo existen pocas referencias específicas o estudios con exclusividad hacia el análisis de los fenómenos inmunológicos desarrollados en la madre, sin embargo se han realizado diversos estudios a nivel mundial a través de los cuales se realiza medición de inmunoglobulinas en mujeres embarazadas antes y después de la vacunación anti-neumocócica.

Al final de la investigación realizada en madres de Brasil<sup>187</sup>, se encontró que hubo un alto porcentaje de población de madres no inmunizadas que tenían bajas concentraciones de anticuerpos contra serotipos severos neumococcos y se propuso que la inmunización en el embarazo podría protegerlas. Además se observó que había preponderancia de la IgG2 y que esto podía ser más pronunciado para algunos serotipos en especial.

El estudio conducido por el Baylor Collage of Medicine, Houston y la Universidad de Rochester, USA, evaluó la inmunización materna con la vacuna neumocócica polisacárida en el tercer trimestre de gestación<sup>188</sup> y observó que la IgG para los serotipos 6B, 14, 19f y 23F fue significativamente más alta en el grupo PSV que en el grupo control. Además desde el momento previo a la inmunización hasta el momento del parto se registró un incremento mayor al doble en las concentraciones de anticuerpos, siendo de 65% para el serotipo 6B, 55% serotipo 14, 50% serotipo 19F y 60% serotipo 23F. En promedio hubo un aumento en la concentración de anticuerpos para cada serotipo, de 3-10 veces, durante el parto cuando se comparó con los niveles de base pre-vacunación.

---

<sup>187</sup>COSTA CARVALHO, B, *et al.* Transplacental Transmission of Serotype-Specific Pneumococcal Antibodies in a Brazilian Population. *En: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 1999. Vol. 6, p. 50-54.

<sup>188</sup>MUNOZ, F, *et al.* Maternal immunitation with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *En: Vaccine.* 2002. vol. 20, p. 826-837.

Adicionalmente se observó un incremento en la concentración de títulos maternos de IgG a través de la inmunización con PSV, en promedio de 3-9 veces para IgG1 y 2-10 veces en la IgG2 para los serotipos 6B, 14, 19F, 23F en el momento del parto comparados con los niveles pre-inmunización.

De esta forma, las mujeres que habían sido vacunadas con la PSV lograron concentraciones más altas de IgG1 e IgG2 durante el parto para todos los serotipos estudiados frente a las del grupo control que recibieron la vacuna HbOC. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para las concentraciones IgG1 de todos los serotipos y para la IgG2 contra los serotipos 6B y 14 únicamente.

En Filipinas se evidenció que la vacunación en el embarazo con la vacuna 23 valente anti-neumológica induce buena respuesta inmune en la madre y que esta puede transferir aquellos anticuerpos al feto por el cordón umbilical, proporcionándole a este una protección aumentada principalmente en los seis primeros meses de vida<sup>189</sup>.

---

<sup>189</sup>QUIAMBAO, B, *et al.* Maternal Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Philippines. En: Vaccine. 2003. vol. 21, p. 3451-3454.

## 6. DISEÑO METODOLOGICO

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego. Es un estudio donde ni las pacientes, ni los investigadores saben quién pertenece al grupo control y quién al grupo experimental. Solamente después de haberse registrado todos los datos, los investigadores conocen qué individuos pertenecen a cada grupo.

La asignación al azar de cada sujeto al grupo experimental o al grupo de control es una parte crítica del diseño de la investigación a doble ciego. La clave que identifica a los sujetos y al grupo que pertenecen es guardada por terceros y no se les entrega a los investigadores hasta que el estudio se completa. Los métodos de doble ciego se pueden aplicar a cualquier situación experimental donde exista la posibilidad de que los resultados sean afectados por prejuicio consciente o inconsciente por parte del investigador.

### 6.2 LUGAR

En la ciudad de Neiva, Huila donde la infección respiratoria aguda ocupa uno de los cinco primeros lugares de morbilidad a nivel de consulta externa y de hospitalización y el segundo lugar de mortalidad, sobre todo en la población infantil, en los servicios de salud municipales de acuerdo con el Boletín epidemiológico emitido por la Secretaría de Salud Municipal de Neiva.

La capacitación y selección de madres, se realizó en la IPS de Comfamiliar, Huila; Estas mujeres podrían pertenecer a los usuarios de la ARS de Comfamiliar Huila, los afiliados a la Caja o público particular. Dentro de las ventajas de la sede está su ubicación en zona céntrica de la ciudad, donde el servicio de transporte público es óptimo y las instalaciones son amplias y cómodas ofreciendo calidad de servicio para satisfacción del usuario.

La práctica experimental se realizó en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana; El cual ofrece instalaciones amplias y adecuadamente equipadas para la realización de los respectivos ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).

### 6.3 TIEMPO

El tiempo destinado para el estudio fué de 2 años; Iniciando en Febrero de 2007 con la capacitación de las mujeres interesadas en ingresar al estudio. Seis meses después empezó el proceso de clasificación entre el grupo experimental y el grupo control, que se llevó a cabo contemporáneamente con la vacunación y toma de primeras muestras. Aproximadamente un mes después de la aplicación de la vacuna, se tomaron las muestras post-vacunación. El período subsiguiente comprendió el análisis y la redacción de resultados y discusión del documento.

### 6.4 POBLACION Y MUESTRA

Se seleccionaron 140 mujeres en el tercer trimestre de embarazo, el procedimiento de selección fue a través de charlas informativas abiertas al público, acerca del neumococo y la vacuna 23-valente.

La inscripción en el programa de vacunación fue de carácter voluntario. Los criterios de exclusión para el estudio fueron: Edad materna extrema, placenta previa, presentación podálica, pre-eclampsia o eclampsia, ruptura prematura de membranas, paraclínicos anormales (VIH, serología, pruebas de TORCH positivas).

Las mujeres entraban a formar parte del estudio, sólo si cumplían los dos criterios de inclusión citados a continuación; Estar cursando el tercer trimestre de embarazo y haber mantenido un embarazo de bajo riesgo, confirmado en todos los controles prenatales previos. Además fué necesaria la firma del consentimiento informado, donde se encontraban claramente explicados los posibles riesgos y beneficios de ingresar en el estudio y con el cual aceptaba continuar el seguimiento a lo largo de todo el proceso.

Estas mujeres se dividieron aleatoriamente de acuerdo con una tabla de números aleatorios en dos grupos denominados A y B, el grupo A con 91 y el grupo B con 49. A las madres del grupo A, previo consentimiento informado, se les colocó la vacuna 23-valente (Pneumo23, Aventis) intramuscular, que contiene 25µg de cada uno de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. A las madres del grupo B se les aplicó un placebo, por lo que constituyeron el grupo control.

Posteriormente se tomaron muestras de sangre pre y post-vacunación y finalmente se determinaron los títulos de anticuerpos IgG específicos anti-neumocócicos, para los serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, en siete maternas del grupo de neumococo y siete del grupo control mediante la técnica de detección de anticuerpos ELISA (Ensayo por inmovinabsorción ligado a enzimas).

## 6.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Tabla 2 Operacionalización de variables

VARIABLE	SUB-VARIABLE	DESCRIPCION	CARAC-TERIZACION	INDICE DE MEDICION
Socio demográfica	Edad	Edad en años de las mujeres en el tercer trimestre del embarazo vacunadas contra el neumococo	Razón	Años
	Estrato	Nivel de estrato socioeconómico de las madres	Ordinal	0,1,2,3, 4
	EPS	Régimen de afiliación de las madres al sistema de salud	Nominal	Subsidiado, contributivo
Patológicas	IgG	Valor de la concentración en ug/ml de IgG específica para cada serotipo de <i>S. pneumoniae</i> en las mujeres vacunadas en el tercer trimestre de embarazo con la vacuna 23-valente anti-neumocócica	Nominal	ug/ml de IgG

## 6.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION

El procedimiento para la recolección de información consistió en llenar el Formato de Vacunación y Toma de Muestras (Ver anexo A) y guardarlo junto con el Documento de Consentimiento Informado (Ver anexo B) y la Declaración de Consentimiento Informado (Ver anexo C) en los archivos de todas las pacientes.

El trabajo experimental del presente estudio se realizó determinando los títulos de anticuerpos IgG específicos anti-neumocócicos por medio de la técnica de ELISA, descrita por Koskela, de acuerdo con las modificaciones introducidas por el CDC (Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades, Estados Unidos).

El procedimiento fué el siguiente: las placas de Elisa (Nunc Maxisorb, USA) se cubrieron con 100 µl de diferentes polisacáridos neumocócicos comerciales: 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18F, 19F y 23F (ATCC, Rockville, MD, USA) diluidos en 0,01 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7,2, por cinco horas a 37°C y luego se guardaron a 4°C toda la noche.

El día siguiente se lavaron tres veces las placas con PBS-Tween. El suero estándar que se utilizó como referencia para determinar la concentración de anticuerpos específicos anti-neumocócicos es el FDA 89-SF que se obtuvo a través de Carl R. Frash (CBER; US Food and Drug administration, Rockville, Md). La concentración de IgG específica para los polisacáridos en el suero estándar ha sido ya establecida<sup>190</sup>.

Las muestras de suero obtenidas y las del suero de referencia se incubaron con el polisacárido C (Statens Serum Institute, Dinamarca) para remover anticuerpos contaminantes<sup>191</sup> antes de adicionarlos a las placas. Las muestras de las madres se diluyeron 1/200 y se hicieron diluciones seriadas hasta 1/3200, el suero 89-SF fué diluido 1/200 y se hicieron diluciones seriadas hasta 1/12.800; 50 µl de cada dilución del estándar y de las muestras se adicionó a las placas y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Luego de tres lavados con PBS-Tween se agregó un conjugado HRP- IgG de ratón anti- IgG humana diluido 1/1000 (ICN Biochemical, USA) y se incubó por una hora a 25 °C.

---

<sup>190</sup>QUATAERT, S, *et al.* Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S. En: Clin Diag Lab Immunol. 1995. vol. 2, p. 590 -597.

<sup>191</sup>MUSHER, D, *et al.* Quantitative relationship between anticapsular antibody measured by enzyme-linked immunosorbent assay or radioimmunoassay and protection of mice against challenge with *Streptococcus pneumoniae* serotype 4. En: Infect Immun. 1990. vol. 58, p. 3871-6.

Finalmente, se usaron 50 µl de tetrametilbencidina (Sigma-Aldrich, USA) como sustrato, diluido en buffer citrato pH 4,5 (ácido cítrico 0,1M y Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1M diluido en 2 volúmenes de ácido más 3 volúmenes de base) más 2 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para activar el sustrato inmediatamente antes del uso. La reacción se paró con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se leyó a 450 nm usando un filtro de referencia de 690 nm en un lector de Elisa (ELX 800, Bio-tek, USA). La concentración de los anticuerpos IgG específicos mayores a 1,2 µg/ml se consideraron como efectivas contra el serotipo analizado<sup>192193</sup>.

## 6.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCION

El instrumento de recolección fue el Formato de Vacunación y Toma de Muestras. Allí se registraron las fechas de cada consulta y se señalaron los procedimientos realizados durante la misma, ya fuera vacunación, toma de muestras u ambas en el caso de la primera consulta.

El Formato de Vacunación y Toma de Muestras (Anexo A), el Documento de Consentimiento Informado (Anexo B) y la Declaración de Consentimiento Informado (Anexo C), componían el archivo individual de cada paciente, que se guardó en un folder junto con todos los demás.

La recolección de muestras sanguíneas se hizo a través de tubos de plástico PET sin anticoagulante, tapón rojo con silicona como lubricante y activador de coagulación. Etiquetados individualmente con número de lote y fecha de caducidad, desechables, con tapón de seguridad y estériles.

En la segunda consulta, un mes después de la vacunación, se tomó la segunda muestra de sangre y se registró en el archivo de cada paciente.

---

<sup>192</sup>SORENSEN, R, *et al.* Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. En: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998(a). vol. 17, p. 685–91.

<sup>193</sup>SORENSEN, R, *et al.* Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. En: *J Allergy Clin Immunol.* 1998(b). vol. 102, p. 215 – 221.

## 6.8 PRUEBA PILOTO

El presente estudio no contó con la realización de una prueba piloto.

## 6.9 CODIFICACION Y TABULACION DE DATOS

El plan de procesamiento de datos inició una vez obtenidos los resultados de las muestras.

Primero, se procedió a la codificación y tabulación de la información, para esto se creó una base de datos en GraphPad Prism; La cual permitió almacenar los datos y organizarlos a través de tablas que indicaban los valores pre y post de Inmunoglobulina G específica para serotipo 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, para cada una de las madres del estudio, haciendo la diferenciación entre grupo experimental y grupo control.

La base de datos elaborada permite la realización de análisis estadísticos de excelente confiabilidad, presentando tablas útiles para graficar los datos de mayor interés por parte del investigador; Además tiene la ventaja de permitir adelantar consultas sobre información específica de forma rápida y precisa.

## 6.10 FUENTES DE DATOS

Las fuentes de datos correspondieron; A la base de datos de Pubmed para la búsqueda de artículos de investigación publicados en la red, artículos de investigación del archivo del Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana y a libros de Inmunología tanto en medio físico como magnético.



## 6.11 PLAN DE ANALISIS

Los datos fueron analizados con el Test de Wilcoxon por los siguientes motivos:

-Se seleccionó una prueba no paramétrica debido a que no se conocía la distribución de la población.

-Se aplicó Test de Wilcoxon -por el pequeño tamaño de muestra- ya que éste para los datos, es decir compara cada uno de los datos del pre con cada uno de los datos del post.

-Finalmente se utilizó por que tanto el grupo control como el experimental poseen igual número de muestras (7 en cada uno).

Las gráficas de Concentración de IgG para cada serotipo específico, en los dos grupos de estudio durante el periodo pre y post-vacunación, se realizaron en GraphPad Prism.

## 6.12 ASPECTOS ETICOS

Durante la realización del estudio se repartieron y recolectaron 2 formatos de consentimiento informado para todas las madres; El Documento de Consentimiento Informado (Anexo A) y la Declaración de Consentimiento Informado (Anexo B). El primero donde se explica brevemente a la materna cual es la importancia de hacer parte del estudio y los posibles beneficios que traeria para sí misma y para su bebé y el segundo donde se obtiene su firma de aprobación.

Los documentos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Surcolombiana, con el aval de la directora en ese momento, la Dra Amparo Páramo.

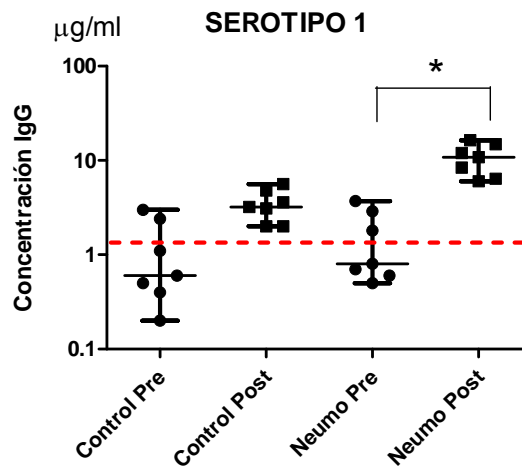
Para la realización del presente trabajo, se adoptaron las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, profundizadas en la Resolución número 8430 del 4 de Octubre de 1993 y las normas de las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos, citadas en la Resolución número 2378 del 27 de junio del 2008.

## 7. RESULTADOS

Ciento cuarenta mujeres en el tercer trimestre de embarazo fueron seleccionadas, desde Febrero a Julio del 2007, para participar en el presente estudio, sin embargo no fue posible hacer el análisis de la totalidad de las madres debido a inconvenientes en el laboratorio por falta de reactivos. Finalmente se obtuvo una muestra de 14 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos de siete, uno constituyó el grupo experimental y el otro fué el grupo control.

El Límite de Protección para todos los serotipos neumocócicos fue de 1.3 ug/ml. La mayoría de las mujeres, indiferentemente de su grupo, presentaron concentraciones protectoras de Inmunoglobulina G contra los 10 serotipos del neumococo estudiados: 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Ver figuras 1-10.

Figura 1 Concentración de IgG para el serotipo 1 del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.



\* p: 0,0078, Test de Wilcoxon

Figura 2 Concentración de IgG para el serotipo 5 del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.

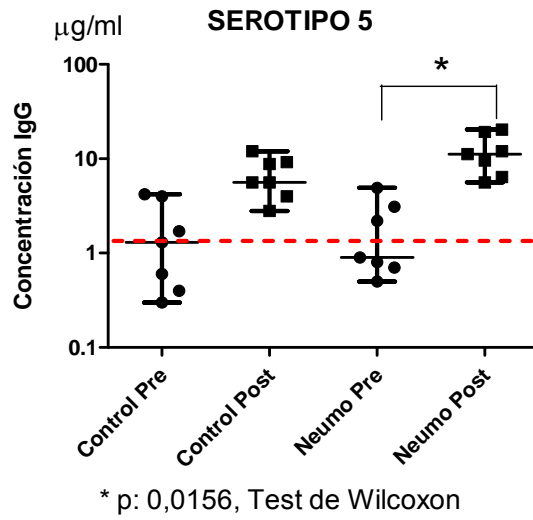


Figura 3 Concentración de IgG para el serotipo 6B del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.

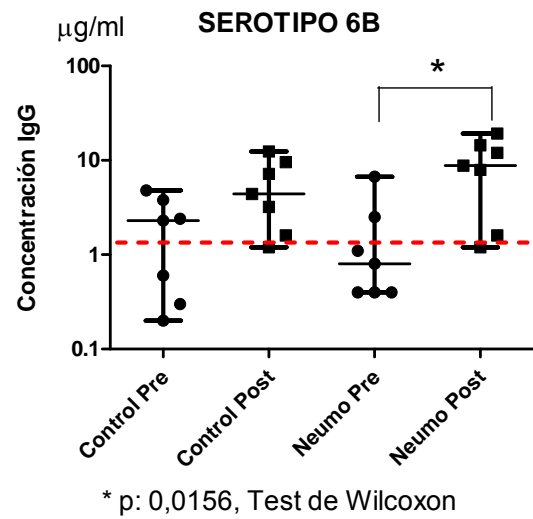


Figura 4 Concentración de IgG para el serotipo 9V del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.

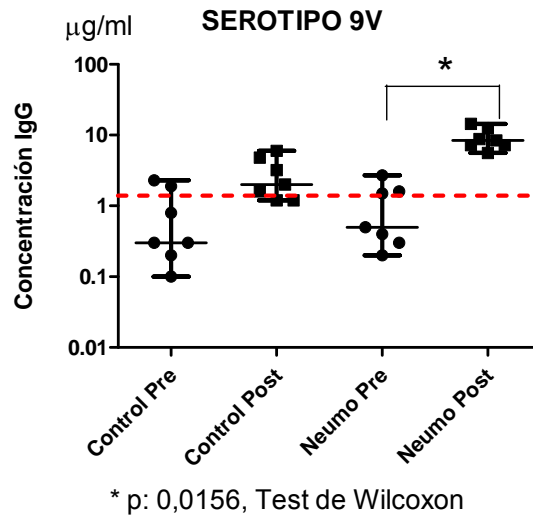


Figura 5 Concentración de IgG para el serotipo 18C del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.

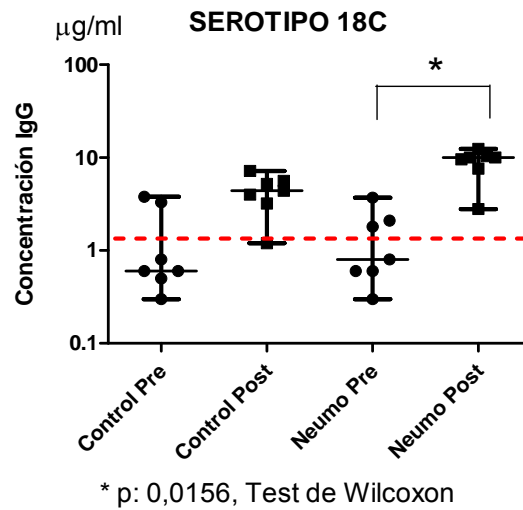
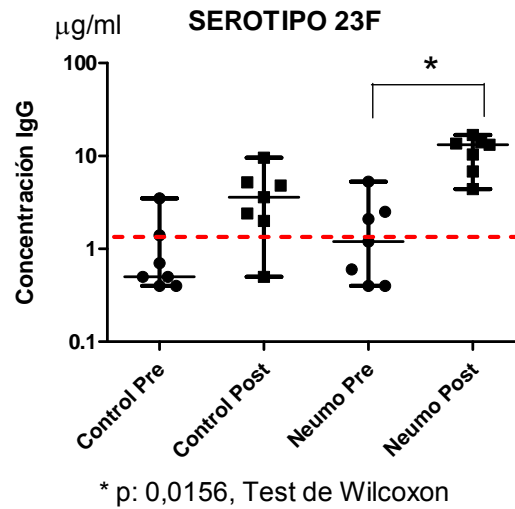
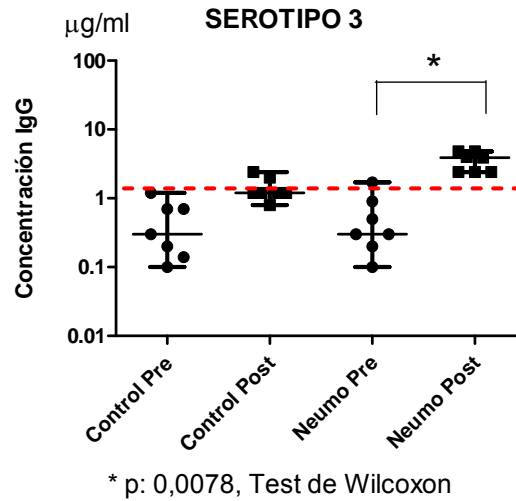


Figura 6 Concentración de IgG para el serotipo 23F del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.



La concentración de anticuerpos maternos de clase IgG para los serotipos neumocócicos 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F fue significativamente más alta en el grupo de vacunadas contra *S. pneumoniae* -cuando se comparó con los resultados prevacunación- que en el grupo control, vacunado para *H. influenzae*. Ver figura 7.

Figura 7 Concentración de IgG para el serotipo 3 del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.



Entre quienes recibieron la vacuna contra el neumococo se evidenció un incremento, mayor a tres veces, en los títulos post-vacunación comparados con los pre-vacunación. Ver figura 8. El promedio de aumento en las concentraciones de anticuerpo para cada serotipo osciló entre tres a diez veces cuando se comparó con los niveles previos a la vacunación. Ver figura 9.

Figura 8 Concentración de IgG para el serotipo 4 del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.

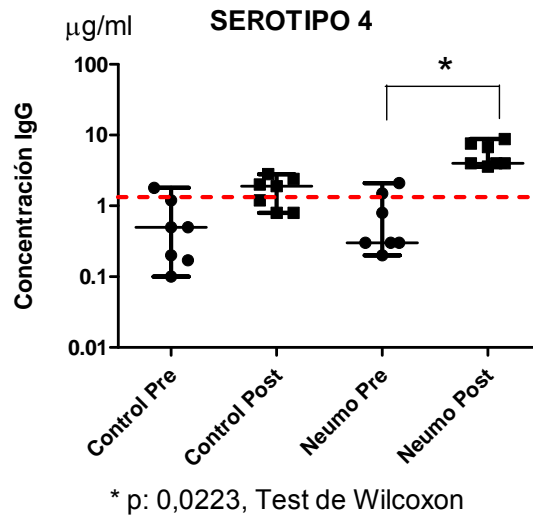
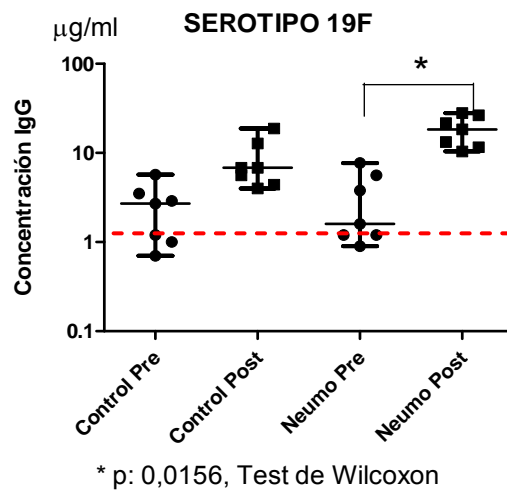


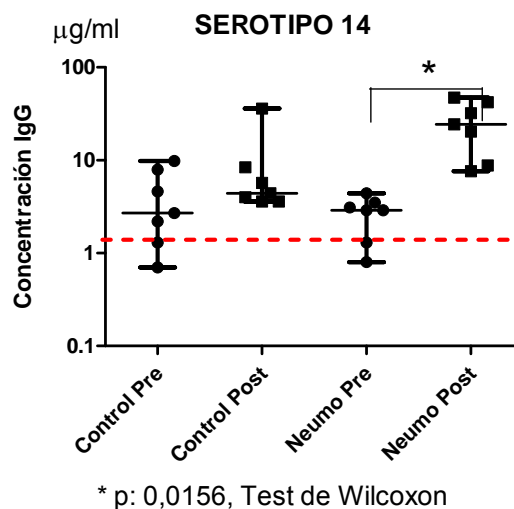
Figura 9 Concentración de IgG para el serotipo 19F del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.



La mayor respuesta se presentó en las concentraciones de Inmunoglobulina G contra el serotipo 14. El valor más alto de IgG anti-serotipo 14 pertenecía al grupo experimental, es decir, a una madre que fue vacunada con la vacuna 23 valente

polisacárida contra el *S. pneumoniae*, y la concentración que presentó pasó de ser 2.9 ug/ml pre-vacunación a 47.2 ug/ml post-vacunación. Ver figura 10.

Figura 10 Concentración de IgG para el serotipo 14 del *S. pneumoniae* en madres antes y después de la vacunación.



Además, la mediana de la concentración de IgG post-vacunación para el serotipo 14 fue mucho mayor comparada con la pre-vacunación, siendo las concentraciones de 24.4 ug/ml y 2.9 ug/ml, respectivamente. El análisis de los datos con el Test de Wilcoxon, arrojó para éste serotipo una p de 0,0156, indicando así que el incremento de los valores IgG post-vacunación es estadísticamente significativo.

En el grupo de neumococo se evidenció claramente una expansión de la respuesta IgG específica contra todos los serotipos y su diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa.

Otros serotipos que indujeron la producción de anticuerpos tipo IgG en gran cantidad fueron; El serotipo 1, 5, 19F y 23F, apreciado en las figuras 1, 2, 9 y 6 respectivamente.

Por otra parte, el serotipo que menor respuesta de anticuerpos indujo en el grupo que recibió la vacuna 23 valente anti-neumocócica, fue el 3 con una mediana de 0.3 ug/ml pre-vacunación y 3.9 ug/ml post-vacunación. Ver figura 7; Sin embargo,



la diferencia entre los valores pre y post-vacunación fue estadísticamente significativa como en los demás serotipos.

Finalmente, se evidenció que el incremento en las concentraciones de anticuerpos tipo IgG específicos para cada uno de los 10 serotipos neumocócicos estudiados, se presentó tanto en el grupo de *S. pneumoniae* como en el grupo de *H. influenzae*, aunque siempre fue menor en el grupo control.

Con respecto a la frecuencia de efectos adversos durante o posterior la vacunación, no hubo ningún reporte, lo que indica que la vacuna 23 valente polisacárida anti-neumocócica fue segura en la totalidad de madres del estudio.

## 8. DISCUSION

La inmunización durante el embarazo es una estrategia que día a día se consolida, con el fin de proteger al recién nacido y niños durante los primeros meses - años de vida contra los patógenos más agresivos, como el *S. pneumoniae*.

En el presente estudio, tras el análisis de resultados, se observó una elevación evidente de la concentración de Inmunoglobulina G específica para todos los diez serotipos estudiados. Sin embargo, el serotipo con mayores títulos de anticuerpos fue el serotipo 14, como lo reportan otros estudios similares realizados en diferentes países alrededor del mundo.

La doctora Flor M. Muñoz, del Departamento de Virología Molecular y Microbiología de la Universidad de Houston, Estados Unidos, obtuvo en el 2002 resultados muy similares en cuanto a la concentración de IgG total específica para serotipo 14<sup>194</sup>. Gracias a la protección conferida por la vacuna 23 valente polisacárida contra la colonización del tracto respiratorio superior por el neumococo, se estaría atacando directamente uno de los serotipos mayormente encontrados en la población general afectada por la bacteria y por tanto generando un impacto positivo sobre los índices de morbi-mortalidad<sup>195</sup>.

El serotipo 14 fue escogido como único serotipo neumocócico para la realización de un estudio en 1993 en el Charing Cross and Westminster Medical School de Londres. El objetivo era encontrar una relación entre la fagocitosis in vitro del serotipo 14 del *S. pneumoniae* y los niveles de anticuerpos tipo IgG específicos para el mismo en adultos sanos de la región. Su motivación para seleccionar éste serotipo fue su alta prevalencia en episodios de enfermedad neumocócica tanto en adultos como en niños.

Es de interés investigativo considerar que otros serotipos diferentes al 14 también presentaron un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones de IgG. Ver figuras 1-10. Estos son: el serotipo 1, 5, 19F y 23F, siendo de especial importancia el 19F, pues comparado con el estudio de la doctora Muñoz y colaboradores del Baylor College of Medicine, Houston, ha tenido un comportamiento muy similar, presentando un incremento mayor al doble en los niveles de anticuerpos anti-serotipo 19F.

---

<sup>194</sup>MUNOZ, F, *et al.* Maternal Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. En: Vaccine. 2002. vol. 20, p. 826-837.

<sup>195</sup>LORTAN, J, *et al.* Relationship of in vitro phagocytosis of serotype 14 Streptococcus pneumoniae to specific class and IgG subclass antibody levels in healthy adults. En: Clin. Exp. Immunol. 1993. Vol. 91, p. 54-57.

El hecho que los serotipos estudiados estuvieran todos presentes en la vacuna 23 valente puede indicar que ésta es realmente efectiva e inmunogénica en las mujeres embarazadas en el tercer trimestre de embarazo sometidas a la vacunación.

En cuanto a la seguridad de la vacuna, al igual que en otros estudios relacionados, no hubo relación directa con trastornos graves vacunales ni post-vacunales en el tercer trimestre del gestación, motivo por el cual no se contraindica en el embarazo.

Finalmente, se deja en discusión si tras un específico y detallado estudio de riesgo-beneficio, se podría brindar amplia protección al bebé a través de la inmunización materna, pues el es quien realmente está en mayor riesgo de sufrir complicaciones graves por infección neumocócica a temprana edad, cuando su sistema inmune aún es incapaz de defenderlo eficazmente contra este y otros patógenos agresivos.

## 9. CONCLUSIONES

Posterior al análisis y discusión de resultados, se pudo concluir que las vacunas utilizadas en este estudio; La vacuna 23 valente polisacárida anti-neumocóccica y vacuna contra *Haemophilus influenzae* fueron seguras y no ocasionaron ningún tipo de reatogenicidad en el embarazo ni posterior a él.

Además, se concluyó que la vacuna 23 valente anti-neumocóccica es inmunogénica en mujeres huilenses en el tercer trimestre del embarazo, pues indujo la producción de anticuerpos tipo IgG para todos los serotipos estudiados; 1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

En relación con el incremento de anticuerpos post-vacunación, se encontró que la IgG producida contra el serotipo 14 del neumococo fué significativamente más alta para el grupo vacunado contra el *S. pneumoniae* y constituyó la mayor respuesta en comparación con los otros serotipos.

La menor respuesta se presentó para el serotipo 3 del neumococo, sin embargo sí hubo incremento en la concentración de IgG post-vacunación y éste fue estadísticamente significativo por análisis de Test de Wilcoxon.

Se sugiere que gracias a la inmunogenicidad que produce la vacuna 23 valente anti-neumocóccica en mujeres en el tercer trimestre de embarazo, se podría considerar el paso trans-placentario de anticuerpos, específicos contra neumococo, como un mecanismo de inmunización pasiva en los niños menores de dos años, población directamente afectada.

## 10. RECOMENDACIONES

La recomendación principal es completar el estudio de las 140 pacientes, haciendo el análisis de las concentraciones de inmunoglobulina G en la totalidad de las madres para aportar datos de investigación con un mayor grado de confiabilidad.

## BIBLIOGRAFIA

ABBAS, AK; LICHTMAN, AH y POBER, JS. Cellular and Molecular Immunology. 4 ed. McGraw-Hill, 1995. p. 3-16.

ALONSO DE VELASCO, E, *et al.* Epitope specificity of rabbit immunoglobulin G (IgG) elicited by pneumococcal type 23F synthetic oligosaccharide -and native polysaccharide- protein conjugate vaccines: comparison with human anti-polysaccharide 23F IgG. En: Infect. Immun. 1994. vol. 62, p. 799–808.

ANDERSON, P, *et al.* Identification of an active disaccharide unit of a glycoconjugate receptor for pneumococci attaching to human pharyngeal epithelial cells. En: J. Exp. Med. 1983. vol. 158, p. 559-570.

ANNIANSO, G, *et al.* Nasopharyngeal colonization during the first year of life. En: J Infet Dis 1992. vol. 165, p38-42.

APPELBAUM, P. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. En: Clin Infect Dis. 1992. vol. 15, p. 777-83.

AUSTRIAN, R, *et al.* Some aspects of the pneumococcal carrier state. En: J Antimicrob Chemother. 1986. vol. 18, p. 35-45.

AUSTRIAN, R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. En: Mount Sinai J Med. 1976. vol. 43, p. 699-703.

BAKER, P. Regulation of the magnitude of the antibody response to bacterial polysaccharide antigens by thymus-derived lymphocytes. En: Infect. Immun. 1990. vol. 58, p. 3465–3468.

BAQUERO, F. Pneumococcal resistance to betalactam antibiotics: A global overview. En: Microb Drug Resist. 1995. vol. 1, p. 115-120.

BARRERA, D, *et al.* Papel inmunológico de la progesterona en el mantenimiento del embarazo. En: Rev. invest. clín. 2007. vol. 59, no. 2, p. 139-145.

BARRET, D, *et al.* IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. En: Clin. Exp. Immunol. 1986. vol. 63, p. 127–34.

BENGUIGUI, Y, *et al.* Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS. 1997. p. 215-249.

BEREZIN, E, *et al.* Streptococcus pneumoniae penicillin-non-suceptible strains in invasive infections in Sao Paulo, Brazil. En: Pediatr. Infect. Dis. J. 1996. vol. 15, p. 1051-1053.

BEUVERY, E, *et al.* Comparison of the induction of immunoglobulin M and G antibodies in mice with purified pneumococcal type 3 and meningococcal group C polysaccharides and their protein conjugates. En: Infect. Immun. 1982. vol. 37, p. 15–22.

BLACK, S, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. En: Pediatr Infect Dis J. 2000. vol. 19, p. 187–95.

BOGAERT, D, *et al.* Molecular epidemiology of pneumococcal carriage among children with upper respiratory tract Infections in Hanoi, Vietnam. En: J Clin Microbiol. 2002. vol. 40, p. 3903-08.

BOKEN, DJ, *et al.* Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. En: Pediatr Infect Dis J. 1996. vol. 15, p. 667-72.

BORGON˜O, J, *et al.* Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. En: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978. vol. 157, p. 148–154.

BOULNOIS, G. Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Gen. Microbiol. 1992. vol. 138, p. 249-259.

BRANDILEONE, MC, *et al.* Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. En: Microb. Drug Resist. 1997. vol. 3, p. 141–146.

BRILES, D, *et al.* Naturally occurring antibodies to phosphocholine as a potential index of antibody responsiveness to polysaccharides. En: J. Infect. Dis. 1987. vol. 155, p. 1307–1314.

BRILES, D. *et al.* Antipneumococcal effects of C-reactive protein and monoclonal antibodies to pneumococcal cell wall and capsular antigens. En: Infect. Immun. 1989. vol. 57, p. 1457–1464.

BRITO, D, *et al.* Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. En: J. Clin. Microbiol. 2003. vol. 41, p. 2378-2384.

BROWN, E; HOSEA, S y FRANK, M. The role of antibody and complement in the reticuloendothelial clearance of pneumococci from the bloodstream. En: Rev. Infect. Dis. 1983. vol. 5, p. 797–805.

BRUYN, G, *et al.* Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 251–262.

BURNET, FM, *et al.* A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. En: Australian Journal of Science. 1957. vol. 20, p. 67-69.

BUTTERY, JP, *et al.* Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. En: JAMA. 2005. vol. 293, p. 1751-8.



CAPURRO, H, *et al.* Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. En: J. Pediatr. 1978. vol. 93, p. 120-122.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumococcal disease, in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 6 ed. 2000. p. 249–263.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). En: Morb Mortal Wkly Rep. 2000. vol. 49, p. 1-35.

CHAO, D y MACPHERSON, G. Analysis of thymus-independent type 2 antigen uptake by marginal zone macrophages in thin slices of viable lymphoid tissue *in vitro*. En: Eur. J. Immunol. 1990. vol. 20, p. 1451–1455.

COLINO, J, *et al.* Dendritic cells pulsed with intact *Streptococcus pneumoniae* elicit both protein- and polysaccharide-specific immunoglobulin isotype responses *in vivo* through distinct mechanisms. En: J Exp Med. 2002. vol. 195, p. 1-13.

COSTA CARVALHO, B, *et al.* Transplacental Transmission of Serotype-Specific Pneumococcal Antibodies in a Brazilian Population. En: Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1999. vol. 6, p. 50-54.

COTTAGNOUD, P y TOMASZ, A. Triggering of pneumococcal autolysis by lysozyme. En: J. Infect. Dis. 1993. vol. 167, p. 684–690.

CUTTS, FT, *et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. En: Lancet. 2005. vol. 365, p. 1139-46.

DAGAN, R, *et al.* Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. En: Pediatr Infect Dis. 2003. vol. 22, p. 532-9.

DAGAN, R, *et al.* Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centres. En: J Infect Dis. 2002. vol. 185, p. 927:-36.

DAGAN, R, *et al.* Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finish and Israeli infants. En: Pediatr Infect Dis. 2004. vol. 23, p. 91-8.

DI FABIO, JL, *et al.* Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group.1993-1999. En: Pediatr Infect Dis J. 2001. vol. 20, p. 959-67.

DOERN, GV, *et al.* Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America 1997: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. En: Clin Infect Dis. 1998. vol 27, p. 764-70.

DU PASQUIER, L y FLAJNIK, M. Fundamental Immunology. Origin and evolution of the vertebrate immune system. 4 ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999. p. 605-650.

FENOLL, A, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. En: Acta Pediatr. 2000. vol. 435, p. 44-50.

FREIJID, A, *et al.* Plasma pneumococcal antibody of the IgG class and subclasses in otitis prone children. En: Clin. Exp. Immunol. 1984. vol. 56, p. 233-238.

GILLESPIE, S. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. En: J. Med. Microbiol. 1999. vol. 28, p. 237-248.

GORDON, S, *et al.* Intracellular trafficking and killing of *Streptococcus pneumoniae* by human alveolar macrophages are influenced by opsonins. En: Infect Immun. 2000. vol. 68, p. 2286-93.

GRAY, B, *et al.* Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. En: J. Infect. Dis. 1980. vol. 142, p. 923–933.

GRAY, B, *et al.* Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody response to nasopharyngeal carriage of types 3, 19, and 23. En: J. Infect. Dis. 1981. vol. 144, p. 312–318.

GRAY, B, *et al.* Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: development of antibody to phosphocholine. En: J. Clin. Microbiol. 1983. vol. 18, p. 1102–1107.

GRIFFIOEN, A, *et al.* Cell biology of B lymphocyte activation by polysaccharides. En: J. Infect. Dis. 1992. vol. 165, p. 71–S73.

GRIFFIOEN, A, *et al.* Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2. En: Infect Immun. 1991. vol. 59, p. 1839-45.

GRIFFIOEN, A, *et al.* The human in vitro anti-type 4 pneumococcal antibody response is regulated by suppressor T cells. En: Scand. J. Immunol. 1991. vol. 34, p. 229–236.

GUZMAN, M y SANCHEZ, P. Frecuencia y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Santafé de Bogotá. En: Rev Asociación Colombiana de Infectología. 1995. vol 1, p. 20-26.

HANSMAN, D y ANDREWS, G. A resistant Pneumococcus. En: Lancet. 1967. vol. 2, p. 264-265.

HARDING, C, *et al.* Effects of pH and polysaccharides on peptide binding to class II major histocompatibility complex molecules. En: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. vol. 88, p. 2740–2744.

HAUSDORFF, WP, *et al.* Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. En: Lancet Infect Dis. 2005. vol. 5, p. 83-93.

HAUSDORFF, WP, *et al.* The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. En: Clin. Infect. Dis. 2000. vol. 30, p. 100-21.

HEISKANEN KOSMA, T, *et al.* Etiology of childhood pneumonia. Serologic results of a prospective population – based study. En: Pediatr Infect Dis J. 1998. vol. 17, p. 986-91.

HENRICHSEN, J, *et al.* Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Clin. Microbiol. 1995. vol. 33, p. 2759-62.

HOF, D, *et al.* Productions of opsonins that facilitate phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* by human alveolar macrophages or neutrophils after vaccination with pneumococcal polysaccharide. En: Am. Rev. Respir. Dis. 1981. vol. 124, p. 193–195.

HOLZER, T, *et al.* Binding of C-reactive protein to the pneumococcal capsule or cell wall results in differential localization of C3 and stimulation of phagocytosis. En: J. Immunol. 1984. vol. 133, p. 1424–1430.

HORTAL, M, *et al.* Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. SIREVA-Vigia Group. En: Rev Panam Salud Pública. 2000. vol. 8, p. 185 –95.

HUEBNER, RE, *et al.* Lack of utility of serotyping multiple colonies for detection of simultaneous nasopharyngeal carriage of different pneumococcal serotypes. En: Pediatr Infect Dis J. 2000. vol. 19, p- 1017-9.

INSEL, R y ANDERSON, W. Oligosaccharide-protein conjugate vaccines induce and prime for oligoclonal IgG antibody responses to the *Haemophilus influenzae* b

capsular polysaccharide in human infants. En: J. Exp.Med. 1986. vol. 163, p. 262–269.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (Pagina en Internet) Datos de vigilancia epidemiológica (4 pantallas), consultado marzo 30 de 2005. Disponible en <http://www.ins.gov.co/pdf-investiga/mbi-tabla-1>.

ISHIOKA, G, *et al.* MHC interaction and T cell recognition of carbohydrates and glycopeptides. En: J. Immunol. 1992. vol. 148, p. 2446–2451.

JANOFF, E, *et al.* Killing of *Streptococcus pneumoniae* by capsular polysaccharide-specific polymeric IgA, complement, and phagocytes. En: *J Clin Invest.* 1999. vol. 104, p. 1139–47.

JERNE, NK. The natural-selection theory of antibody formation. Proceeding of the National Academy of Sciences USA. 1995. vol. 41, p. 849-857.

JEURISSEN, A, *et al.* Essential role for CD40 ligand interactions in T lymphocyte-mediated modulation of the murine immune response to pneumococcal capsular polysaccharides. En: J Immunol. 2002. Vol. 168, p. 2773-81.

JKOLHEDE, C, *et al.* Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. En: J Pediatr. 1995. vol. 126, p. 807-12.

JOHNSTON, R y NEWMAN, S. Chronic granulomatous disease. En: Pediatr. Clin. N. Am. 1977. vol. 24, p. 365–376.

JOHNSTON, R. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. En: Rev. Infect. Dis. 1991. vol. 13, p. 509-517.

KAMME, C; LUNDGREN, K y MARDH, PA. The aetiology of acute otitis media in children. En: Scand J Infect Dis. 1971. vol. 3, p. 217-23.

KLUGMAN, K. Pneumococcal resistance to antibiotics. En: Clin Microbiol Rev. 1990. vol. 3, p. 171-96.

KONG, F, *et al.* A molecular-capsular-type prediction system for 90 *Streptococcus pneumoniae* serotypes using partial cpsA–cpsB sequencing and wzy- or wzx-specific. En: J Med Microbiol 2005. vol. 54, p. 351–6.

KRISTINSON, KG, *et al.* Effect of antimicrobial use and other factors on antimicrobial resistance in pneumococci. En: Microb Drug Resist. 1997. vol. 3, p. 117-23.

KRIVAN, H; ROBERTS, D y GINSBURG, V. Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNacB1-4Gal found in some glycolipids. En: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. vol. 85, p. 6157-6161.

LAKSHMAN, R, *et al.* Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. En: Arch Dis Child. 2003. Vol. 88, p. 211-14.

LANDESMAN, SH y SCHIFFMAN, G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. En: Rev. Infect. Dis. 1981. vol. 3, p. 184–197.

LAWRENCE, E, *et al.* Evaluation of semiautomated multiplex PCR assay for determination of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and serogroups. En: J. Clin. Microbiol. 2003. vol. 41, p. 601-607.

LAWRENCE, E, *et al.* Evaluation of serotype prediction by cpsA-cpsB gene polymorphism in *Streptococcus pneumoniae*. En: J Clin Microbiol. 2000. vol. 38, p. 1319-23.

LAWRENCE, EM, *et al.* Pneumococcal vaccine in normal children. En: Am. J. Dis. Child. 1983. vol. 137, p. 846–850.

LEHMANN, D, *et al.* Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Highlands of Papua New Guinea. En: *Vaccine*. 2002. vol. 20, p. 1837–45.

LEIVA, L, *et al.* Up-regulation of CD40 ligand and induction of a Th2 response in children immunized with pneumococcal polysaccharide vaccines. En: *Clin Diag Lab Immun*. 2001. Vol. 8, p. 233-40.

LIÑARES, J; TUBAU, F y DOMINGUEZ, M. Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: An overview of the 1990s. En: TOMASZ, A. *Streptococcus pneumoniae: Molecular biology & mechanisms of disease*. N. York: Rockefeller University. 2000. p. 399-407.

LINDSTEN, T y ANDERSON, B. Studies on functional subpopulations of B cells in mice. Correction of the immune defect of CBA/N mice by transfer of C3 receptor-bearing B cells. En: *Cell. Immunol*. 1981. vol. 61, p. 386–396.

LOPEZ ANTUÑANO, FJ. Epidemiología de las Infecciones Respiratorias Agudas en Niños. Panorama Regional. En: BENGUIGUI, Y, *et al.* *Infecciones respiratorias en niños*. OPS/OMS. 1997.

LORTAN, J, *et al.* Relationship of in vitro phagocytosis of serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* to specific class and IgG subclass antibody levels in healthy adults. En: *Clin. Exp. Immunol*. 1993. Vol. 91, p. 54-57.

MORENO, J, *et al.* Detection and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from nasopharyngeal samples by PCR-based multiplex assay. En: *J Clin Microb*. 2005. vol. 43, p. 6152-4.

MOSIER, D y SUBBARAO, B. Thymus-independent antigens: complexity of B-lymphocyte activation revealed. En: *Immunol. Today*. 1982. vol. 3, p. 217–222.

MOURITSEN, S, *et al.* Attachment of oligosaccharides to peptide antigen profoundly affects binding to major histocompatibility complex class II molecules and peptide immunogenicity. En: *Eur. J. Immunol*. 1994. vol. 24, p. 1066–1072.

MUFSON, MA y LYDICK, E. Type specific antibody responses of volunteers immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. En: J Infect Dis. 1985. vol. 151, p. 749–50.

MUFSON, MA, *et al.* Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. En: Am J Med Sci. 1987. vol. 283, p. 279–89.

MULHOLLAND, K. Magnitude of the problem of chilwood pneumonia. En: Lancet. 1999. vol. 354, p. 590-2.

MUNOZ, F, *et al.* Maternal immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. En: Vaccine. 2002. vol. 20, p. 826-837.

MUSHER, D, *et al.* Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. En: Clin. Infect. Dis. 1993. vol. 17, p. 66–73.

MUSHER, D, *et al.* Does naturally acquired IgG antibody to cell wall polysaccharide protect human subjects against pneumococcal infection? En: J. Infect. Dis. 1990. vol. 161, p. 736–740.

MUSHER, D, *et al.* Quantitative relationship between anticapsular antibody measured by enzyme-linked immunosorbent assay or radioimmunoassay and protection of mice against challenge with *Streptococcus pneumoniae* serotype 4. En: Infect Immun. 1990. vol. 58, p. 3871-6.

MUSHER, D, *et al.* *Streptococcus pneumoniae*. Principles and practice of infectious diseases. GL Mandell, JE Benett and R Dolin. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000. Vol. 2, p. 2128–2148.

MUSHER, D. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. En: Clin. Infect. Dis. 1992. vol. 14, p. 801–809.



MUSHER, DM, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum non-type specific cell wall polysaccharide. En: J Infect Dis. 1990. vol. 161, p. 728–35.

NOELLE, R y SNOW, E. T helper cell-dependent B cell activation. En: Faseb J. 1991. vol. 5, p. 2770–2776.

NURKKA, A, *et al.* Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. En: Pediatr Infect Dis J. 2004. vol. 23, p. 1008-14.

O'BRIEN, K, *et al.* Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. En: Pediatr Infect Dis J. 2003. vol. 22, p. 133-40.

O'DEMPSEY, TJD, *et al.* Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. En: Vaccine. 1996. vol. 14, p. 963–70.

O'HALLORAN, DM, *et al.* Multiplex PCR for identification of seven *Streptococcus pneumoniae* serotypes targeted by a 7-valent conjugate vaccine. En: J Clin Microb. 2005. vol. 43, p. 3487-90.

OBARO, SK, *et al.* Serotype-specific pneumococcal antibodies in breast milk of Gambian women immunized with a pneumococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. En: Pediatr Infect Dis J. 2004. vol. 23, p. 1023–29.

OFEK, I y SHARON, N. Lectinophagocytosis: a molecular mechanism of recognition between cell surface sugars and lectins in the phagocytosis of bacteria. En: Infect. Immun. 1988. vol. 56, p. 539–547.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. Etiology and Clinical Signs of Serious Infections in young Infants in Developing Countries: a WHO Collaborative Study. En: Pediatr Infect Dis J. 1999b. vol. 18, p. 1–69.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. Pneumococcal vaccine: position paper. En: Can Commun Dis Rep. 1999a. vol. 25, p. 150-1.

PAI, R, *et al.* Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. En: J Clin Microb. 2006. vol. 44, p. 124-31.

PECANHA, L, *et al.* Dextran-conjugated anti-Ig antibodies as a model for T cell-independent type 2 antigen-mediated stimulation of Ig secretion in vitro. I. Lymphokine dependence. En: J Immunol. 1991. Vol. 146, p. 833-9.

PERLMUTTER, R, *et al.* Subclass restriction of murine anti-carbohydrate antibodies. En: J. Immunol. 1978. vol. 121, p. 566-572.

PESET LLOPIS, L, *et al.* Human immune response to pneumococcal polysaccharides: complement-mediated localization preferentially on CD21-positive splenic marginal zone B cells and follicular dendritic cells. En: J Allergy Clin Immunol. 1996. vol. 97, p. 1015-24.

PINCHUK, LM, *et al.* Functional CD40 ligand expressed by human blood dendritic cells is upregulated by CD40 ligation. En: J Immunol. 1996. vol. 157, p. 4363 – 4370.

PLOTKOWSKI, M, *et al.* Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR8 virus. En: Am. Rev. Respir. Dis. 1986. vol. 134, p. 1040-1044.

QUATAERT, S, *et al.* Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S. En: Clin Diag Lab Immunol. 1995. vol. 2, p. 590 -597.

QUIAMBAO, B, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. En: *Vaccine*. 2007. vol. 25, p. 4470-4477.

QUIAMBAO, B, *et al.* Maternal Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Philippines. En: *Vaccine*. 2003. vol 21, p. 3451-3454.

RENNEBERG, J, *et al.* Western blot analysis of immunoglobulin G antibodies to pneumococcal proteinantigens in healthy adults. En: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991. vol. 10, p. 73–76.

RIJKERS, G, *et al.* Development of IgG antipolyribosylribitolphosphate antibodies in the course of *H. influenzae* type b meningitis in infants below 2 years of age. En: *Monogr. Allergy*. 1988. Vol. 23, p. 282–288.

RIVIER, D, *et al.* In vivo isotype regulation of humoral responses to dextran B1355 in BALB/c mice. En: *Scand. J. Immunol.* 1985. vol. 21, p. 173–181.

RODRIGUEZ, H y LOPEZ, M. El embarazo: Su relación con la salud bucal. En: *Rev Cubana Estomatol.* Mayo-Agosto, 2003. vol. 40, no 2. ISSN 0034-7507.

RODRIGUEZ, JA, *et al.* Specific pneumococcal antibodies in a population of children with recurrent infections from Neiva, Huila, Colombia. En: *J Trop Pediatr.* 2004. vol. 50, p. 309-11.

RUVINSKY, R y BALANZAT, A. Neumonías bacterianas y virales. En: BENGUIGUI, Y, *et al.* Infecciones respiratorias en niños. OPS/OMS. 1997. p. 215-249.

SELA, M, *et al.* Thymus-independence of slowly metabolized immunogens. En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1972. vol. 69, p. 2696–2700.

SEPPA-LA-, I, *et al.* Isotypes of antibodies induced by plain dextran or a dextran-protein conjugate. En: *Eur. J. Immunol.* 1985. vol. 15, p. 827–833.

SHAHID, N, *et al.* Serum, breast milk, and infant antibody maternal immunisation with pneumococcal vaccine. En: Lancet. 1995. Vol. 346, p. 1252-7.

SMITH, A y KLUGMAN, K. Three predominant clones identified within penicillin-resistant South-African isolates of *Streptococcus pneumoniae*. En: Microb Drug Resist. 1997. vol. 3, p. 385-9.

SNAPPER, C y MOND, J. Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. En: Immunol. Today. 1993. vol. 14, p. 15–17.

SONG, JH, *et al.* Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries. En: Clin Infect Dis. 1999. vol. 28, p. 1206-11.

SORENSEN, R, *et al.* Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. En: J Allergy Clin Immunol. 1998(b). vol. 102, p. 215 – 221.

SORENSEN, R, *et al.* Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. En: Pediatr. Infect. Dis. J. 1998a. vol. 17, p. 685–91.

SORENSEN, U, *et al.* Covalent linkage between the capsular polysaccharide and the cell wall peptidoglycan of *Streptococcus pneumoniae* revealed by immunochemical methods. En: Microb. Pathog. 1990. vol. 8, p. 325–334.

SORENSEN, U, *et al.* Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. En: Infect. Immun. 1988. vol. 56, p. 1890–1896.

SORENSEN, UB, *et al.* Pneumococcal polysaccharide antigens: capsules and C-polysaccharide. An immunochemical study. En: Dan Med Bull. 1995. vol. 42, p. 47-53.

STÄB, F; AUSTRUP, F y KÖLSCH, E. Regulation of the anti-a(1-3) dextran IgG antibody response of BALB/c mice by idiotype-specific T suppressor lymphocytes. En: J. Immunol. 1990. vol. 144, p. 53–59.

STEIN, K. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. En: J. Infect. Dis. 1992. vol. 165, p. 49–52.

SYRJÄNEN, R, *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finish children younger than 2 years old. En: J Infect Dis. 2001. vol. 184, p. 451-9.

TARKOWSKI, A, *et al.* Immunization of humans with polysaccharide vaccines induces systemic, predominantly polymeric IgA2-subclass antibody responses. En: J. Immunol. 1990. vol. 144, p. 3770–3778.

TIMENS, W, *et al.* Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. Possible contribution to the deficient infant immune response. En: J. Immunol. 1989. vol. 143, p. 3200–3206.

TRUPI, J, *et al.* The incidence of penicillin-resistant pneumococci in the Slovak Republic. Pneumococcus Study Group. En: Chemotherapy. 1997. vol. 43, p. 316-22.

VIO'ARSSON, G, *et al.* Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. En: J. Infect. Dis. 1994. vol. 170, p. 592–599.

WHITNEY, CG, *et al.* Decline invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. En: N Eng J Med. 2003. vol 348, p. 1737-46.

WHO Collaborative Study. En: Pediatr Infect Dis J. 1999. vol. 18, p. 1-2.

WUBBET, L, *et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. En: Pediatr Infect Dis J. 1999. vol 18, p 98-104.

WYKES, M, *et al.* Dendritic cell-B-cell interaction: dendritic cells provide B cells with CD40-independent proliferation signals and CD40-dependent survival signals. En: Immunology. 2002. Vol. 100, p. 1-3.

YU, J, *et al.* Rapid multiplex assay for serotyping pneumococci with monoclonal and polyclonal antibodies. En: J Clin Microb. 2005. vol. 43, p. 156-62.

# ANEXOS

Anexo A FORMATO DE VACUNACION Y TOMA DE MUESTRAS

RESPUESTA INMUNE HUMORAL ADAPTATIVA CONTRA LA VACUNA DE 23 SEROTIPOS DEL S. PNEUMONIAE EN MUJERES DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO.

FECHA: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200\_.

NOMBRE DEL PROFESIONAL: \_\_\_\_\_.

CC: \_\_\_\_\_.

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_.

CC: \_\_\_\_\_.

ESTRATO SOCIOECONOMICO: \_\_\_\_\_.

CONSULTA: Primera \_\_\_\_, Segunda \_\_\_\_.

VACUNACION: Si (Si es primera consulta)\_\_\_\_, No (Si es segunda consulta) \_\_\_\_.

VACUNA APLICADA: 1 \_\_\_\_, 2\_\_\_\_.

FECHA DE TOMA DE MUESTRAS:

Primeras muestras: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200\_.

Segundas muestras: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200\_.

NOTAS:

---

---

---

Testigo 1	Testigo 2
Nombre:	Nombre:
Firma:	Firma
CC. No.	CC. No



## Anexo B DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Efecto de la vacunación de mujeres en el tercer trimestre del embarazo con la vacuna 23-valente contra el *Streptococcus pneumoniae* en la colonización nasofaríngea de sus hijos

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria que produce enfermedades en el tracto respiratorio como neumonía (pulmonía) que se caracteriza por tos a veces con expectoración con sangre, fiebre y hervidera en el pecho con dificultad respiratoria que le puede causar la muerte a los niños. Además esta bacteria puede afectar otros órganos como el cerebro (meningitis), los oídos (otitis) y los senos paranasales (sinusitis) por lo que se están diseñando estrategias que permitan la disminución de estos problemas.

Solicitamos su colaboración en el estudio para lo cual estaremos aplicando una vacuna en el brazo derecho a las mujeres embarazadas, como usted, en los últimos tres meses del embarazo, para que las defensas que se originen pasen a través de la placenta a los niños y nazcan con más defensas contra esta bacteria. Le estaremos tomando una muestra de sangre antes de aplicarle la vacuna y una muestra de sangre un mes después para analizar si las defensas contra esta bacteria han aumentado. Igualmente, tomaremos muestra de sangre del cordón umbilical en el momento del parto para analizar la cantidad de defensas que le estarán pasando al niño. Para saber que bacterias viven en su nariz y garganta y en la de su niño le tomaremos una muestra de su garganta en el momento del parto y a su niño le tomaremos dos muestras de la garganta una a los 3 y otra a los 6 meses de edad, para saber que bacterias viven en la garganta de su niño a esa edad. Igualmente a los seis meses de edad de su niño le tomaremos del antebrazo una muestra de sangre (3 ml).

### EFFECTOS ADVERSOS

Es importante mencionar que esta vacuna no se encuentra autorizada actualmente para su uso en el embarazo, pero estudios realizados hasta el momento corroboran que la vacuna no representa ningún riesgo para usted ni para su embarazo. Para mayor seguridad estaremos controlando su embarazo y el momento del parto muy atentamente

Puede presentar una ligera molestia en el brazo una vez aplicada la vacuna. La toma de la muestra de la garganta no representa ningún riesgo para usted ni para su niño

## DERECHOS

Usted tiene derecho a retirarse del estudio cuando lo considere sin dar ninguna explicación, el estudio no tendrá ningún costo para usted, la vacuna tampoco tendrá ningún costo. Los resultados y los análisis que se obtengan de usted y de su niño son confidenciales, serán divulgados en forma anónima, es decir no se revelará ni su nombre ni el de su niño.

Si usted desea hacer cualquier consulta sobre el estudio puede contactar a investigadores en la ciudad de Neiva (Huila):

Dr. Jairo Antonio Rodríguez. Universidad Surcolombiana. Tel 8742125

Dra. Doris Salgado. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Tel. 8715907

Para proteger los derechos y la seguridad de su hijo (a), este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la USCO cuya directora es la Dra Amparo Páramo.

Anexo C DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

VACUNACIÓN DE LA MADRE

Efecto de la vacunación de mujeres en el tercer trimestre del embarazo con la vacuna 23-valente contra el *Streptococcus pneumoniae* en la colonización nasofaríngea de sus hijos.

Si usted desea participar en este estudio, por favor complete los datos de siguientes y conserve una copia de este documento.

Yo, \_\_\_\_\_  
Nombre completo de la persona que entrega el consentimiento

Declaro que me explicaron los objetivos y los procedimientos de este estudio y que tuve la posibilidad de hacer preguntas para aclarar mis dudas.

Doy voluntariamente mi consentimiento para participar en este estudio

Entiendo que el personal a cargo del estudio me vacunará en los últimos tres meses de mi embarazo, que la vacuna no tiene ningún efecto sobre mi embarazo y que mis datos permanecerán confidenciales.

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que entrega el consentimiento

Fecha: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200\_

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del profesional que obtuvo el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del profesional que obtuvo el consentimiento.

Testigo 1	Testigo 2
Nombre:	Nombre:
Firma:	Firma
CC. No.	CC. No