

Vacunas conjugadas frente a neumococo

J. Ruiz Contreras

Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.
Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Complutense. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP y del Comité Asesor de la Comunidad de Madrid



Resumen

Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han supuesto un hito en la prevención de las enfermedades neumocócicas. Son capaces de inducir memoria inmunológica e inmunidad en las mucosas, reduciendo la colonización nasofaríngea por los serotipos contenidos en la vacuna en los niños vacunados. Este hecho es fundamental, ya que se disminuye la transmisión de la bacteria a otras personas, que de forma indirecta quedan protegidas (inmunidad de grupo o de rebaño). Se ha estimado que la protección indirecta evita el doble de casos de enfermedad neumocócica que la protección directa en las personas vacunadas. Las VNC tienen un gran impacto en la población disminuyendo significativamente todas las formas de enfermedad neumocócica invasora (ENI). La efectividad frente a las formas no invasoras como neumonía, otitis media aguda y sinusitis es menor que frente a la ENI, pero supone una marcada reducción de: hospitalizaciones por neumonía, visitas médicas, uso de antibióticos y costo económico. Adicionalmente, la inmunidad de grupo frente a la neumonía evita un gran número de muertes asociadas a esta entidad en los adultos. Por último, la eliminación de la nasofaringe de algunos serotipos neumocócicos ha dado lugar a un descenso de las resistencias a antibióticos.

Abstract

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) represent a milestone in the prevention of pneumococcal disease. They induce immunological memory and mucosal immunity, thereby reducing nasopharyngeal colonization by pneumococci serotypes contained in the vaccine. This is a crucial fact, since non-vaccinated people are also protected as a consequence of a decreased transmission of this bacterium (herd immunity). PCVs significantly reduce the burden of invasive pneumococcal disease (IPD) in general population. PCVs effectiveness against non-invasive pneumococcal such as pneumonia and acute otitis media (AOM) is lower than effectiveness against IPD, but universal vaccination with PCVs causes a marked decrease of pneumonia associated hospitalizations, outpatient medical visits, antibiotic consumption and economic costs. Besides, herd protection against pneumonia avoids a great number of pneumonia associated deaths in adults. Finally, removal of some pneumococcal serotypes from nasopharynx has caused a decline of pneumococcal antibiotic resistance.

Palabras clave: Infecciones neumocócicas; Enfermedades neumocócicas invasivas; Vacunas neumocócicas conjugadas; Inmunidad de grupo; Colonización nasofaríngea.

Key words: *Pneumococcal infections; Invasive pneumococcal infections; Pneumococcal conjugate vaccines; Herd immunity; Nasopharyngeal colonization.*

Pediatr Integral 2015; XIX (10): 676–683

Introducción

S *treptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo, que forma cadenas cortas, del que se conocen, actualmente, 92 serotipos que difieren según la estructura de su cápsula de polisacáridos. Esta bacteria produce dos grupos de enfermedades: la enfermedad invasora (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bac-

teriémica, empiema, artritis y otras), definida, como el aislamiento de neumococo desde sitios del organismo que normalmente son estériles; y la enfermedad no invasora (otitis, neumonía no bacteriémica y sinusitis). Las infecciones invasoras son casi siempre graves, pero mucho menos frecuentes que las infecciones no invasoras, que, sin embargo, suponen un elevado consumo de antibióticos –con el con-

siguiente impacto en la selección de resistencias bacterianas–, un número significativo de visitas médicas y, como consecuencia, un costo económico alto.

En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas afectan, sobre todo, a las edades extremas de la vida. En los dos primeros años de edad, la incidencia de las infecciones neumocócicas es mayor que en cualquier otra época de la vida, probablemente por la

inmadurez del sistema inmunológico. Sin embargo, la letalidad es relativamente baja y se asocia casi exclusivamente a la meningitis. Por el contrario, en los adultos, la mortalidad se debe, sobre todo, a neumonía y alcanza cifras cercanas al 20% en adultos mayores de 85 años.

En los países pobres, acontecen más de 150 millones de episodios de neumonías infantiles cada año y unos 2 millones de niños fallecen cada año por esta causa. La OMS ha estimado que un millón de niños muere por neumonía neumocócica cada año en los países en vías de desarrollo.

Epidemiología

La colonización nasofaríngea de los niños por el neumococo juega un papel central en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, ya que es el único reservorio y el punto de partida de la infección. Para que una vacuna neumocócica sea capaz de inducir inmunidad de grupo o de rebaño es necesario que reduzca la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales.

En los primeros meses de vida, se inicia la colonización nasofaríngea por diferentes bacterias, entre ellas neumococo⁽¹⁾, fenómeno que alcanza el nadir hacia los tres años de edad. Un porcentaje variable, que oscila entre el 30% y el 90% de los niños menores de 4 años, está colonizado de forma asintomática por el neumococo^(2,3). Entre los factores que incrementan la colonización nasofaríngea, se cuentan: el hacinamiento, la existencia de muchos hermanos en la familia, la renta baja, el tabaquismo activo o pasivo, la asistencia a guardería y la ausencia de lactancia materna^(1,2).

La colonización nasofaríngea juega un papel determinante en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, ya que es el único reservorio de la bacteria y el primer paso para el desarrollo de enfermedad^(1,2). La infección a partir de la colonización se ve favorecida cuando hay inflamación de la mucosa nasofaríngea, con aumento de interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), como sucede en las infecciones víricas de las vías respiratorias. La colonización facilita, además, la

selección de resistencias bacterianas cuando las bacterias de la nasofaringe reciben la exposición a los tratamientos antibióticos, y contribuye a la diseminación de las cepas resistentes en la comunidad^(1,2).

Antes del advenimiento de las vacunas neumocócicas, el 80% de las resistencias se debía a los llamados serotipos pediátricos: 6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F^(2,4), que son eficaces colonizadores de las vías respiratorias altas. Los serotipos que casi nunca colonizan la nasofaringe, como el 1 y el 5, a pesar de poseer una capacidad invasiva elevada, son susceptibles a penicilina, lo que demuestra el papel de la colonización nasofaríngea en la selección de resistencias a antibióticos.

El estado de portador nasofaríngeo representa, además, la conexión entre la enfermedad neumocócica del niño y los adultos a través de la transmisión intrafamiliar. Los adultos que conviven con niños están colonizados por neumococo con más frecuencia que aquellos que no tienen niños en su domicilio. La importancia de los niños como reservorio del neumococo queda reflejada en el hecho de que la convivencia con un niño que asiste a guardería es un factor de riesgo de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en los adultos.

De todo lo anterior, se deduce que para que una vacuna neumocócica tenga un impacto relevante en las infecciones neumocócicas de la comunidad, debe ser capaz de reducir la colonización por los serotipos patógenos, lo que se traduce en una disminución del reservorio y de la transmisión y, en definitiva, en la protección de las personas no vacunadas (inmunidad de grupo o de rebaño).

Vacunas neumocócicas

Todas las vacunas neumocócicas contienen los polisacáridos capsulares de los neumococos frente a los que se quiere inmunizar e inducen anticuerpos anti-polisacáridos específicos que protegen frente a la infección. En las vacunas neumocócicas conjugadas, el polisacárido se une a un transportador proteico para que sea capaz de inducir memoria inmunológica y respuestas humorales secundarias.

La resistencia a la infección por bacterias que contienen una cápsula de polisacáridos (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo y otras) depende del desarrollo de anticuerpos específicos antipolisacáridos, que favorecen la opsonofagocitosis de la bacteria. La mayor incidencia de las infecciones neumocócicas en los lactantes menores de 2 años está en relación con su inmadurez fisiológica para responder a los antígenos polisacáridos.

Todas las vacunas neumocócicas desarrolladas hasta el momento se han basado en utilizar como antígenos los polisacáridos capsulares para inducir anticuerpos específicos en el suero. A través de diferentes estudios poblacionales, la OMS ha determinado que un dintel de 0,35 $\mu\text{g/ml}$ de IgG específica frente a los polisacáridos capsulares en el suero significa protección frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que hay serotipos como el 3 y el 19A, que necesitan títulos más altos, mientras que para otros serotipos son suficientes títulos más bajos.

Desde el punto de vista estructural, existen dos tipos de vacunas frente a neumococo: las que contienen los polisacáridos puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados a un *carrier* o transportador proteico (Tabla I).

Los polisacáridos son antígenos T-independientes; esto es, en su reconocimiento no intervienen las células T, lo que supone que no generan memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos. Además, son poco inmunógenos por debajo de los dos años de edad, cuando la capacidad para responder a este tipo de antígenos no se ha desarrollado de forma completa. Por otra parte, la administración repetida de vacunas de polisacáridos puros da lugar a una respuesta menor de anticuerpos a medida que aumenta el número de dosis administradas (tolerancia), aunque este fenómeno ha sido cuestionado recientemente.

En las vacunas conjugadas (Tabla I), el polisacárido capsular se conjuga con una proteína, lo que condiciona que aquél se convierta en

Tabla I. Vacunas neumocócicas disponibles en España

Vacuna	Composición antigénica
Pneumo 23®	<i>Polisacáridos capsulares simples</i> 25 µg del polisacárido capsular 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
Synflorix®	<i>Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras</i> 1 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos: 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F; 3 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos: 4, 18C y 19F Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de <i>H. influenzae</i> no tipable El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el serotipo 19F con el toxoide diftérico
Prevenar 13®	<i>Polisacáridos capsulares conjugados a la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica)</i> 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B

un antígeno T-dependiente. Esto se traduce en la inducción de memoria inmunológica y respuestas secundarias de anticuerpos (mucho más rápidas, con títulos mucho más elevados y con mayor avidez por el antígeno que las respuestas primarias). Además, las vacunas conjugadas son inmunógenas desde los primeros meses de vida y, lo que es primordial, generan inmunidad en las mucosas, reduciendo la colonización nasofaríngea.

En la actualidad, existe en nuestro país una sola vacuna de polisacáridos puros (VNP23) y 2 vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tri-decavalente (VNC13), toda vez que la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) ha sido abandonada en beneficio de las anteriores.

Vacuna neumocócica de 23 polisacáridos puros (VNP23)

La VNP23 no afecta a la colonización nasofaríngea y, por tanto, no induce inmunidad de grupo.

Esta vacuna contiene los polisacáridos capsulares de los 23 serotipos que en su conjunto producen alrededor del 80% de las infecciones neumocócicas invasoras del adulto.

Inmunogenicidad. En casi todos los sujetos vacunados, se produce un incremento de los títulos de anticuer-

pos frente a los polisacáridos capsulares, aunque en algunos serotipos, como el 19F el 23F y el 3, pueden ser insuficientes. En la mayoría de los casos en los que esta vacuna está indicada, solo se administra una dosis o a lo sumo dos (esto último, sobre todo, en pacientes inmunodeprimidos), con los intervalos que se indican más adelante. Más de dos dosis podrían dar lugar al fenómeno de “tolerancia”. La inmunogenicidad y la capacidad funcional de los anticuerpos tras la vacunación con la VNP23 es notablemente menor en las personas inmunodeprimidas, con enfermedades subyacentes y en los niños menores de 2 años.

Un dato que merece la pena mencionar es que esta vacuna no induce inmunidad en las mucosas, lo que condiciona que no afecte a la colonización nasofaríngea. Esto explica la menor efectividad de la vacuna, especialmente frente a las formas no invasoras y la incapacidad de la misma para inducir inmunidad de grupo o de rebaño.

No se dispone de mucha información sobre la inmunogenicidad de la VNP23 en niños que han sido vacunados previamente con la VNC10 o la VNC13, pero en niños previamente vacunados con la VNC7 es capaz de inducir respuestas de memoria.

Eficacia y efectividad. No hay consenso sobre la efectividad de la

VNP23. En los pacientes inmunodeprimidos o con asplenia, cuyas pautas de vacunación antineumocócica incluyen esta vacuna, no se ha demostrado eficacia frente a la enfermedad neumocócica invasora o frente a la neumonía. Tampoco en las personas mayores de 65 o adultos con enfermedades crónicas, la VNP23 ha demostrado protección frente a la neumonía neumocócica o frente a la neumonía de todas las causas⁽⁵⁾. Sin embargo, su eficacia para reducir la ENI es evidente. Una revisión de la Cochrane ha demostrado que previene el 74% de los casos de ENI y casi la mitad de las neumonías de todas las causas en los países en vías de desarrollo, pero no en los desarrollados, sin que tenga ningún efecto en la mortalidad^(5,6). Sin embargo, estos efectos son menos claros si solo se analizan los estudios controlados y aleatorizados de la misma revisión. Por último, otros estudios, por el contrario, han demostrado una reducción del 40% de la neumonía neumocócica y del 60% de las muertes asociadas a neumonía.

Vacunas conjugadas frente a neumococo: neumocócica conjugada heptavalente (VNC7), neumocócica decavalente (VNC10) y neumocócica trecevalente (VNC13)

Inmunogenicidad

Como se ha dicho más arriba, el dintel de anticuerpos IgG frente a los polisacáridos capsulares que define la protección global frente a la infección neumocócica invasora es $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, aunque varían de unos serotipos a otros.

Los dinteles protectores frente a la neumonía y la OMA son notablemente más altos, aunque no están tan bien definidos como en la ENI. Esto significa que un individuo bien vacunado puede estar protegido frente a la ENI y, sin embargo, ser susceptible a las formas no invasoras de la enfermedad. Por último, los niveles de anticuerpos en suero necesarios para reducir la colonización nasofaríngea son todavía más altos, incluso decenas de veces superior-

res. En cualquier caso, la reducción de la colonización nasofaríngea está más directamente relacionada con la inmunidad de mucosas, representada por la IgA e IgG de la saliva, que aumentan, sobre todo, tras las dosis de refuerzo de las vacunas.

Después de dos dosis de cualquiera de las tres vacunas conjugadas, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos antipolisacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ para todos los serotipos, excepto para el 6B y el 23F, para los que no se logra alcanzar el dintel protector en un 20%-45% de los niños. Esto justifica que algunos niños, en ausencia de vacunación universal y, por ende, de la protección de rebaño, padezcan infecciones por estos serotipos, incluso después de haber recibido dos dosis de la vacuna. Después de una tercera dosis o la dosis de refuerzo, los niveles de todos los serotipos, incluidos el 6B y 23F, superan varias veces los niveles protectores.

El serotipo 3 es también menos inmunógeno que otros serotipos, lo que, unido a una necesidad de un mayor dintel protector de anticuerpos, explica la menor efectividad de las vacunas conjugadas frente a él.

No existen estudios que comparen directamente la inmunogenicidad de la VNC10 y VCN13, ya que la aprobación y licencia de ambas se han basado en estudios comparativos con la PCV7. Sin embargo, estos estudios muestran, por lo general, que la media geométrica de los títulos de anticuerpos frente a los 7 serotipos comunes en las tres vacunas es más alta en los niños que reciben la VNC7 y la VNC13, que en aquellos que reciben la VNC10. Este hecho podría ser significativo en la protección frente a neumonía, OMA y en la reducción de la colonización nasofaríngea, para la que se necesitan títulos más altos que para la ENI. Un hallazgo característico es que la VNC13 produce títulos específicos de IgG más altos que la VNC7 frente al serotipo 19F, a pesar de que ambas vacunas contienen el polisacárido de este serotipo. Este hecho ha sido atribuido al diferente método de conjugación del serotipo 19F en ambas vacunas.

En general, la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas

es menor en los sujetos inmunodeprimidos y una proporción variable de ellos no alcanza el dintel de los títulos protectores.

Eficacia, efectividad e impacto poblacional

Las vacunas neumocócicas conjugadas han demostrado una extraordinaria efectividad frente a todas las formas de enfermedad neumocócica invasora (ENI). Aunque son menos efectivas frente a la neumonía y la otitis media aguda, dada la elevada frecuencia de estas entidades, las VNC tienen un gran impacto en la población.

Eficacia y efectividad de la VNC7

La extraordinaria efectividad de la VNC7 frente a los serotipos vacunales se ha traducido, en los países donde se ha incluido en los calendarios de vacunación, en una disminución de más del 95% en la incidencia de ENI producida por los serotipos vacunales y una reducción de la incidencia global de ENI (producida por cualquier serotipo) que ha oscilado entre el 45% y el 75%^(2,7,8). La efectividad final de la vacuna se ha basado no solo en su efecto directo en las personas vacunadas, sino en la protección indirecta en las personas no vacunadas de todas las edades, incluidas aquellas mayores de 65 años de edad, en las que las infecciones neumocócicas tienen una morbimortalidad muy elevada^(7,8). De hecho, hay evidencia de que la VNC7 ha evitado el doble de casos de ENI por el efecto de inmunidad de grupo que por la protección directa de las personas vacunadas. La protección es desigual para los distintos serotipos: más baja para los serotipos 19F y 6B.

La efectividad se ha extendido a todas las formas de ENI, aunque variando de unas a otras, dado los diferentes serotipos implicados en las distintas formas clínicas. En el caso de la meningitis, la efectividad final para reducir esta forma clínica producida por cualquier serotipo ha oscilado entre el 30% y el 50%; dado que, aunque la efectividad frente a los casos producidos por los serotipos vacunales es tan alta como el 73%, hay otros muchos serotipos implicados no contenidos en la vacuna⁽⁹⁾.

En los países subdesarrollados, la efectividad es menor: un 80% frente a ENI producida por serotipos vacunales y del 60% para la ENI causada por cualquier serotipo. También, es menor en las personas inmunodeprimidas.

El impacto de la VNC7 también ha sido muy notable en la enfermedad neumocócica no invasora, ya que previene el 6-9% de cualquier forma de otitis media (OMA) y un 20% de las otitis más graves que precisan tubos de timpanostomía⁽²⁾.

El impacto comunitario de la VNC7 en la neumonía ha sido mayor que el previsto por los estudios de eficacia. La reducción de las admisiones por neumonía neumocócica en niños menores de 2 años ha oscilado, dependiendo de los diferentes estudios, entre el 20% y el 65%. En esa misma edad, las hospitalizaciones por neumonía de cualquier causa han disminuido entre el 30% y el 50%. El mayor impacto poblacional de lo esperado según los estudios de eficacia, se debe a la inmunidad de grupo o de rebaño. En los EE.UU., se ha estimado que la VNC7 ha evitado 168.000 hospitalizaciones cada año en todas las edades, reducción que ha afectado a todas las edades, incluidos ancianos⁽¹⁰⁾.

Otro dato que podría explicar un impacto poblacional mayor que el esperado por la efectividad es que la VNC7 parece tener un efecto protector frente a neumonías víricas. Se ha postulado que, algunas veces, para que se produzca neumonía, es necesaria la coinfección simultánea por varios agentes. Por tanto, la protección de la VNC7 frente a neumococo podría evitar la neumonía por otros microorganismos.

La disminución de los casos de enfermedad neumocócica invasora o no invasora producida por los serotipos contenidos en esta vacuna se ha acompañado del aumento de enfermedad neumocócica por serotipos no vacunales, fundamentalmente los serotipos: 19A, 1, 7F, 12F, 22F, 24 F y 15 B/C 2. En Madrid, en 2007-2009, más de la mitad de los casos de ENI estaban producidos por los serotipos 1, 19A y 7F⁽¹¹⁾. La emergencia de estos nuevos serotipos condujo al desarrollo de nuevas vacunas conjugadas que contienen un mayor número de serotipos.

Eficacia y efectividad de las nuevas vacunas conjugadas: VNC13 y VNC10

Enfermedad neumocócica invasora (ENI). No existen estudios de eficacia de ambas vacunas, que han sido aprobadas por las agencias según criterios inmunológicos de no inferioridad con respecto a la VNC7. Sin embargo, cada vez, van apareciendo más estudios sobre la efectividad y el impacto en las infecciones neumocócicas invasoras y no invasoras. Los estudios de ambas vacunas difieren no solo en que se han llevado a cabo en diferentes países con epidemiología dispar, sino que también la metodología ha sido distinta. La mayoría de los estudios sobre la VNC10 son estudios de casos o controles y de efectividad, mientras que los estudios sobre la VNC13 son estudios de impacto poblacional. Estos hechos dificultan la comparación del impacto comunitario de ambas vacunas.

En todos los países donde se ha utilizado la VNC13, se ha producido una marcada reducción de la ENI por cualquier serotipo, que oscila entre el 30 y el 50%, siendo más alta en los niños vacunados o en edades cercanas a la vacunación. La reducción de los casos de ENI causada por los serotipos de la VNC13 no contenidos en la VNC7 (1, 5, 19A, 7F, 3 y 6A) oscila entre el 60% y más del 70%. La efectividad frente al serotipo 19A ha sido superior al 70%, en todos los estudios. La reducción de los casos de ENI se produce en todas edades, incluidos los adultos mayores de 65 años, lo que demuestra que esta vacuna produce inmunidad de grupo para todos sus serotipos, incluidos los serotipos 19A y 7F, a cuyo descenso se debe, en gran medida, la caída de ENI tras el uso de esta vacuna^(2,12,13). Se ha estimado que en los EE.UU., después de 3 años de la introducción de la VNC13, se han evitado 30.000 casos de ENI (20.000 de ellos en adultos no vacunados) y 3.000 muertes, 75% de ellas en adultos. La efectividad de la VNC13 frente al serotipo 3 es controvertida y varía de unos estudios a otros^(12,13).

También varía el fenómeno de reemplazamiento o emergencia de nuevos serotipos en la ENI. En algunos países como los EE.UU., no se

ha constatado aumento evidente de serotipos no vacunales⁽¹²⁾, pero en otros, como el Reino Unido, es evidente⁽¹³⁾. En cualquier caso, el efecto neto sobre la reducción global de ENI por la VNC13 es, hasta ahora, muy marcado, independientemente de que el fenómeno de emergencia de nuevos serotipos esté o no presente.

En Madrid, se inició la vacunación universal con la VNC13 en el calendario sistemático en junio de 2010, con pauta 2+1, sustituyendo a la pauta 3+1 con la VNC7. Pese a que en julio de 2012 se suspendió la vacunación universal con VNC13, la disminución de la incidencia de ENI ha continuado hasta alcanzar un 68% y un 84%, respectivamente, con respecto al periodo anterior al uso de esta vacuna. La reducción de la incidencia de los serotipos 1, 19A y 7F ha sido del 81%, 95% y 86%, respectivamente. La protección se ha extendido a los niños no vacunados, lo que demuestra que la vacuna induce protección de grupo. Es interesante remarcar que, durante el periodo VNC13, no se ha producido incremento significativo de serotipos no-VNC13. La VNC13 proporciona en el momento actual la mejor cobertura de todas las vacunas conjugadas en nuestro medio.

La información sobre el impacto poblacional de la VNC10 es más escasa, ya que la mayoría de los estudios realizados con esta vacuna son estudios de efectividad. Los diferentes trabajos muestran que la efectividad oscila entre más del 80% y el 100% frente a la ENI por serotipos vacunales y del 65-80% frente a la ENI producida por cualquier serotipo. En los niños con edades cercanas a la edad de vacunación, existe inmunidad de grupo frente a los serotipos vacunales, pero hay escasa información sobre la inmunidad de grupo en los adultos. Los niños vacunados tienen un alto grado de protección frente al 19A, pero esta protección parece mantenerse solo durante un corto espacio de tiempo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El seguimiento de los casos de ENI por los Servicios de Salud Pública en Finlandia, donde se utiliza la VNC10, demuestra claramente estos hechos, ya que más allá de los 5 años, se cons-

tata un aumento de los casos de ENI por 19A que es muy marcado en los adultos de todas las edades. También aumenta de forma significativa el serotipo 3.

Enfermedades neumocócicas no invasoras: neumonía y otitis media aguda. Ambas vacunas conjugadas protegen frente a la neumonía, aunque las diferencias en la metodología de los estudios y en la epidemiología de los países donde se han llevado a cabo impiden una comparación precisa.

La VNC13 disminuye la incidencia de neumonía en los niños vacunados entre un 25% y un 40%, y reduce las hospitalizaciones por neumonía no solo en los niños vacunados, sino también, en los no vacunados y en los adultos de todas las edades^(17,18).

El impacto de la VNC10 sobre la neumonía también se basa más en estudios de efectividad que en estudios de impacto poblacional. En general, en los niños vacunados disminuye la incidencia de neumonía entre el 20 y el 30%^(16,19). Sin embargo, existen pocos datos en cuanto al impacto de la VNC10 en la incidencia de neumonía en los adultos no vacunados. En el único estudio en que se comparan directamente la VNC10 y la VNC13, en diferentes regiones de Suecia en las que utilizan una u otra vacuna, la eficacia frente a la neumonía fue mayor con la VNC13. Los autores atribuyen este hecho a la cobertura frente los serotipos 19A y 3, contenidos en esta última vacuna⁽²⁰⁾.

Ambas vacunas conjugadas disminuyen la incidencia de OMA por cualquier etiología entre un 6% y un 15%. El impacto en la comunidad puede ser, sin embargo, mucho mayor que el anticipado por los estudios de eficacia, ya que al evitar un primer episodio de OMA en lactantes pequeños, se reduce el riesgo de episodios ulteriores. En un estudio llevado a cabo en Israel, la VNC13 redujo la incidencia de OMA neumocócica y de OMA por cualquier causa, un 77% y un 60%, respectivamente en niños menores de 2 años que necesitaron drenaje y cultivo, y prácticamente eliminó todos los casos de OMA por los serotipos contenidos en la vacuna⁽²¹⁾.

Colonización nasofaríngea⁽²²⁻²⁴⁾

La reducción de la colonización nasofaríngea frente a los serotipos vacunales es el pilar sobre el que asienta la inmunidad de grupo. La reducción de la colonización nasofaríngea por el serotipo 19A ha dado lugar a una disminución de las resistencias bacterianas de neumococo.

Ambas vacunas reducen en los niños vacunados la colonización por los serotipos que contiene. Numerosos estudios han demostrado la reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos: 6A, 7F, 19A y 19F en los niños vacunados con la VNC13 en comparación con la VNC7. La reducción del 19F parece deberse a una mayor inmunogenicidad de este serotipo en la VNC13 que en la VNC7, probablemente por el diferente método de conjugación del polisacárido capsular en ambas vacunas. Hay dudas en cuanto a la reducción de la colonización por el serotipo 3. La mayor reducción de las tasas de colonización se produce en el serotipo 19A, lo que explica la excelente efectividad que la VNC13 ha mostrado frente a este serotipo. Por el contrario, la VNC10 no disminuye la tasa de colonización por el 19A, que por el contrario aumenta tras la vacunación con esta vacuna, lo que puede explicar su aumento como causa de ENI en algunos países donde se ha utilizado esta vacuna.

La reducción de la colonización en las personas no vacunadas (inmunidad de grupo) se consigue cuando se alcanzan coberturas vacunales superiores al 70% en los niños objeto de la vacunación, que sería la cobertura mínima necesaria si se quiere lograr el efecto de protección indirecta. No se sabe qué esquema vacunal logra mejor reducción de la colonización, pero parece ser que mantener la dosis de refuerzo es importante, aunque después de tres dosis de primovacuna también se produce.

Un beneficio adicional de la VNC13 es que al disminuir la colonización nasofaríngea por el serotipo 19A, que frecuentemente se asocia a multirresistencias a antibióticos y resis-

tencia de alto nivel a cefotaxima, ha disminuido los casos de enfermedad neumocócica y no invasora producidos por cepas resistentes.

El nicho ecológico creado por la desaparición de estos serotipos en la nasofaringe es ocupado por otros serotipos no vacunales, que, sin embargo, hasta ahora, parecen tener menos capacidad invasiva que los serotipos eliminados.

Pautas de vacunación

En la vacunación universal, pueden utilizarse en pautas 3+1 o 2+1, pero fuera del marco de la vacunación sistemática no se deberían utilizar pautas 2+1. Los pacientes inmunodeprimidos necesitan pautas especiales que incluyen las vacunas conjugadas y la VNP23.

Las pautas 3+1 (tres dosis de primovacuna el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) y 2+1 (dos dosis de primovacuna el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) son de efectividad similar cuando se utilizan en las vacunaciones sistemáticas. No se recomiendan esquemas vacunales en los que se suprime la dosis de refuerzo, ya que los anticuerpos frente a los polisacáridos neumocócicos se detectan en la saliva, sobre todo, tras la dosis de refuerzo y esto parece relacionarse con la disminución de la colonización nasofaríngea, y, por ende, con la inmunidad de grupo.

Sin embargo, las pautas 2+1 no deberían utilizarse fuera del marco de la vacunación universal, ya que tras las dos primeras dosis de vacuna, un porcentaje relevante de niños no alcanza títulos protectores de anticuerpos frente a algunos serotipos, por lo que en ausencia de inmunidad de grupo, pueden sufrir infecciones neumocócicas por estos serotipos.

1. *Vacunación de niños sanos.* La vacunación universal es la forma más efectiva de prevención de las infecciones neumocócicas y es probable que, también, lo sea para proteger a los pacientes inmunodeprimidos cuya respuesta a las vacunas está comprometida. Dada la epidemiología de la enfermedad

neumocócica en España, el Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la vacuna VNC13⁽²⁵⁾, habiéndose optado por una pauta 2+1 comenzando la primovacuna a los 2 meses de edad.

2. *Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes.* Algunos niños tienen un riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas y tienen necesidades especiales de vacunación frente a este agente. En los niños menores de 5 años inmunodeprimidos o con asplenia, que constituyen el grupo con mayor riesgo de infecciones graves, se recomiendan pautas vacunales 3+1 con la VNC13 cuando se inicia la vacunación sistemática a los 2 meses de edad. Por otra parte, estos pacientes deberían recibir dos dosis de VNC13 si no han recibido, al menos, dos dosis de la misma el primer año de vida. Una vez completada la vacunación con VNC13, se recomienda ampliar la protección con dos dosis de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (VNP23)^(25,26) en todos los niños mayores de 2 años de edad. Como se expone más abajo, la primera dosis de VNP23 debe estar separada, al menos, 8 semanas de la segunda dosis de VNC13. La segunda (y última) dosis de VNP23 se administra 3-5 años después de la primera dosis de esta misma vacuna.

En los niños inmunodeprimidos o con asplenia, de 5-18 años de edad, que no han sido vacunados con la VNC13, se recomienda una dosis de esta vacuna y, posteriormente, dos dosis de la VNP23, tal y como ha sido expuesto anteriormente.

En los niños con situaciones de riesgo pero sin inmunodepresión (Tabla II), puede optarse por administrar el calendario de los niños sanos o preferiblemente el de los niños inmunodeprimidos.

En general, cuando se lleva a cabo una pauta vacunal que incluya la VNP23 y una de las nuevas vacunas conjugadas, es necesario contemplar unos intervalos mínimos de administración para interferir lo menos posi-

Tabla II. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación
Niños inmunocompetentes	Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de α 1-antitripsina, bronquiectasias
	Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas
	Síndrome de Down
	Diabetes mellitus
	Hepatopatías crónicas
	Fístulas del espacio subaracnoideo
	Niños con implante coclear
	Alteraciones neurológicas con riesgo de broncoaspiración
Niños con asplenia (anatómica o funcional)	Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías
	Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños inmunodeprimidos	Infección por VIH
	Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)
	Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
	Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas: leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)

ble la inmunogenicidad de las vacunas. Independientemente de la edad, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda que, cuando se administra la VNC13 seguida de la VNP23 en personas inmunodeprimidas, con asplenia, con fístulas del LCR y con implantes cocleares, el intervalo mínimo entre ambas vacunas sea 8 semanas. En las personas sanas o con enfermedades crónicas sin inmunodepresión, de 65 o más años de edad, el intervalo mínimo recomendado es 1 año.

Cuando se ha recibido la VNP23 como primera vacuna, el intervalo mínimo para las personas mayores de 18 años, independientemente de si están sanas, inmunodeprimidas o padecen enfermedades crónicas, es un año. En los menores de 18 años, inmunodeprimidas, con asplenia, con fístulas del LCR y con implantes cocleares, el intervalo mínimo recomendado es 8 semanas.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 144-54.
- 2.*** Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am.* 2015; 29: 679-97.
- 3.** Leino T, Auranen K, Jokinen J, Leinonen M, Tervonen P, Tacala AK. Pneumococcal carriage in children during their first two years: importance role of family exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 1022-7.
- 4.** Whitney CG. Can vaccines control resistance? The example of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin Pract.* 2006; 14: S24-S30.
- 5.** Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. *CMAJ.* 2009; 180: 48-58.

- 6.** Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vacunas para prevenir la infección neumocócica en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: Jgghfohn Wiley & Sons, Ltd.).
- 7.** Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. Surveillance and reporting. <http://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
- 8.** Von Gottberg A, De Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1889-99.
- 9.** Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 244-56.
- 10.** Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia alter a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 369: 155-63.
- 11.** Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18: 89-94.
- 12.** Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 301-9.
- 13.** Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SM, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 629. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00028-6.
- 14.** Domingues CM, Verani JR, Montenegro EI, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 464-71.
- 15.** Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLOS ONE.*

- 2015; 10: e0120290. doi: 10.1371/journal.pone.0120290.
- 16.** Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Medicine* PLoS Med 11(6): e1001657. doi:10.1371/journal.pmed.1001657.
- 17.** Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben Shimol S, Bar Ziv J. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children < 5 years. *Vaccine*. 2015; 33: 4623-9.
- 18.** Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Harber M, Klugman PK. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Resp Med*. 2014; 2: 387-94.
- 19.** Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19: 589-97.
- 20.** Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children < 2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLOS ONE* 2014; e112211. doi: 10.1371/journal.pon.0112211.
- 21.** Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz R, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent vaccine. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1724-32.
- 22.** Hammit LL, Akech DO, Morpeth-SC, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health*. 2014; 2: e397-405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.
- 23.** Cohen R, Varon E, Doit C, et al. A 13 year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*. 2015; 33: 5118-26.
- 24.** Loughlin AN, Hsu K, Silverio AL, Marchan CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 504-10.
- 25.** Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Neumococo. Manual de vacunas o en línea de la AEP. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#7> (acceso en enero de 2016).
- 26.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2010; 59(RR-11); 1-18.
- pharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*. 2015; 33: 5118-26.
- Los autores revisan los cambios en la colonización nasofaríngea en Francia desde la introducción de la vacunas conjugadas, en un periodo de tiempo que se extiende una década. Imprescindible para conocer el impacto poblacional de la VNC7 y la VNC13, y la inmunidad de gremio o de rebaño.
- Loughlin AN, Hsu K, Silverio AL, Marchan CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 504-10.
- Los autores muestran como, a medida que aumenta la cobertura vacunal con la VNC13, se reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales en los niños no vacunados. A partir del 60% de cobertura, comienzan a reducirse también en los niños no vacunados y a partir del 70% de cobertura, la reducción de colonización nasofaríngea se iguala en los niños vacunados y los no vacunados, indicando que esta cobertura es la necesaria para mantener inmunidad de rebaño. El texto está complementado por figuras muy ilustrativas que ayudan a comprender el fenómeno.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Neumococo. Manual de vacunas o en línea de la AEP. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#7> (acceso en enero de 2016).
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2010; 59(RR-11); 1-18.
- Estos dos artículos contienen las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas y del ACIP sobre vacunación antineumocócica. En ellas, el lector puede encontrar cualquier información y resolver cualquier duda acerca de la vacunación frente a esta bacteria.

Bibliografía recomendada

- Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 144-54.
- Excelente revisión sobre la colonización nasofaríngea por neumococo. Contiene figuras y esquemas muy ilustrativos.
- Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am*. 2015; 29: 679-97.
- Revisión completa y actualizada, que contiene toda la información necesaria sobre la epidemiología del neumococo y sobre las vacunas conjugadas.
- Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, et al. A 13 year survey of pneumococcal naso-

Caso clínico

Después de un accidente de tráfico, un niño de 17 años, tiene que ser esplenectomizado de urgencia. Una vez superada la convalecencia de la intervención quirúrgica, su médico, considerando el riesgo elevado de sepsis fulminante que la esplenectomía frente a neumococo conlleva, decide iniciar la vacunación frente al neumococo.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunas conjugadas frente a neumococo

17. ¿Cuál de las siguientes respuestas es CIERTA con respecto a los esquemas vacunales 2+ 1 (2 dosis en primovacuna más una dosis de refuerzo) con las vacunas neumocócicas conjugadas?
- No se deben utilizar fuera del marco de la vacunación universal.
 - Las dos primeras dosis no se pueden separar más de 1 mes.
 - Son menos eficientes que los esquemas 3+1.
 - No se utilizan en ningún país europeo.
 - Las dos primeras dosis solo se pueden dar a los 2 y 4 meses.
18. ¿Cuál de las siguientes respuestas es CIERTA con respecto a la vacunación antineumocócica de los niños inmunodeprimidos?
- No es necesario administrar la vacuna de 23 polisacáridos.
 - Si son mayores de 24 meses, es aconsejable que reciban dos dosis de VNC13, si no las han recibido en la primovacuna.
 - Si están totalmente vacunados con la VNC7, solo necesitan una dosis de VNC13.
 - Por encima de los 5 años no está indicada.
 - Por encima de los 5 años solo está indicada si tienen el antecedente de haber padecido una enfermedad neumocócica invasora.
19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA con respecto a la colonización nasofaríngea por neumococo?
- Comienza a partir de los 4 años.
 - El serotipo 1 es un colonizador muy eficiente.
 - Es un fenómeno poco frecuente.
 - El serotipo 19A está raramente implicado en la colonización.
 - Es más frecuente en los niños que asisten a guardería.
20. ¿CUÁL de los siguientes serotipos se asocia con más frecuencia a resistencias a antibióticos?
- El serotipo 3.
 - El serotipo 19A.
 - El serotipo 5.
 - El serotipo 7F.
 - El serotipo 1.
21. ¿CUÁL de los siguientes efectos de las vacunas neumocócicas conjugadas está directamente relacionado con la inmunidad de grupo?
- La reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales.
 - La duración de los anticuerpos que inducen.
 - La capacidad opsonofagocítica que inducen.
 - Los títulos de anticuerpos antipolisacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$.
 - La ausencia del fenómeno de tolerancia al administrar dosis sucesivas.

Caso clínico

22. El chico no ha recibido ninguna vacuna frente a neumococo, ¿cuál sería la pauta más CORRECTA de vacunación?
- Administrar una dosis de VNC13 y después dos dosis de VNP23.
 - Administrar una dosis de VNP23 y después 2 dosis VNC13.
 - Administrar tres dosis de VNC13 y dos dosis de VNP23.
 - Administrar una dosis de VNC13 y una dosis de VNP23.
 - Administrar dos dosis de VNP23.
23. Si el niño tuviera 4 años de edad y hubiera sido vacunado con la vacuna neumocócica heptavalente, ¿CUÁL sería la pauta vacunal?
- Administrar una dosis de VNC13 y dos dosis de VNP23.
 - Administrar dos dosis de VNC13 y después dos dosis de VNP23.
 - Administrar tres dosis de VNC13 y dos de VNP23.
 - No administrar VNC13 y administrar dos dosis de VNP23.
 - Administrar dos dosis de VNP23.
24. En cualquiera de los dos casos anteriores, ¿CUÁL debe ser el intervalo mínimo que debe transcurrir entre la dosis de VNC13 y la primera dosis de VNP23?
- Un año.
 - Tres meses.
 - Ocho semanas.
 - 5 años.
 - 6 meses.