

## VACUNA DE POLISACÁRIDOS CONJUGADOS FRENTE AL NEUMOCOCO

Javier Díez Domingo.

Centro de Salud de Nazaret e Instituto de Vacunas de Valencia, Valencia

### EPIDEMIOLOGÍA DEL NEUMOCOCO EN EL NIÑO

*Streptococcus pneumoniae* es un residente habitual en la nasofaringe de los niños, de forma que se encuentra en el 38-60% de los que están en edad preescolar y en el 29-35% de los de edad escolar. En los adultos que conviven con niños pequeños la cifra alcanza hasta el 29%, mientras que, en caso contrario, sólo el 6% son portadores. Cuando se hacen estudios longitudinales, hasta el 91% de los niños han sido portadores durante el invierno. El estado de portador provoca anticuerpos específicos frente al serotipo colonizador, lo que disminuye la probabilidad de una nueva colonización por el mismo serotipo, si bien en los niños pequeños esto no ocurre, dada la baja respuesta inmunitaria. Por mecanismos poco conocidos, el neumococo, residente habitual, provoca enfermedades invasoras (bacteriemias, meningitis, etc.) o de afectación local (otitis, sinusitis, etc.). Se consideran enfermedades invasoras cuando se aísla el microorganismo en lugares normalmente estériles, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tras el periodo neonatal, *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son los patógenos que más frecuentemente la producen en España. *Haemophilus influenzae* tipo b era un patógeno a tener en cuenta antes de la vacunación sistemática.

La incidencia publicada de la enfermedad invasora por neumococo difiere entre distintas Comunidades. Esto se debe a variaciones reales en la incidencia de la enfermedad, pero, sobre todo, a las distintas prácticas pediátricas, de forma que, en los EEUU, donde la extracción de hemocultivos es muy habitual en los niños con fiebre elevada, tanto en hospitales como en atención primaria, la incidencia descrita de bacteriemias y de neumonías bacteriémicas es muy superior a las de Europa, donde no es una práctica tan frecuente. En la tabla 1 se muestra un ejemplo de distintos estudios, tanto prospectivos como retrospectivos (Cataluña), con una variación importante en la incidencia de enfermedad invasora. La mejor comparación de la cifra de incidencia se hace con las meningitis, donde la probabilidad del diagnóstico es similar en todos los países desarrollados.

**Tabla 1. Incidencia por edades de enfermedad invasora y meningitis en distintas comunidades.**

Edad	Valencia		Cataluña		Finlandia		Israel		EEUU	
	EI	Men	EI	Men	EI	Men	EI	Men	EI	Men
<=2 años	16,8	3,8	59,6	7,3	45,3	4,7	57,0	–	167,0	7,5
3-5 años	4,3	1,1	20,5	1,4	–	–	–	–	35,2	1,0
<5 años	10,5	2,4	–	–	24,2	2,1	42,0	5,4	–	–
6-17 años	1,6 <sup>b</sup>	0,2 <sup>b</sup>	0,9	0,3	–	–	–	–	3,9	0,2

<sup>a</sup>Abreviaturas. EI: enfermedad invasora; Men: meningitis.

<sup>b</sup>6 a 15 años.

En España no hay un gran número de estudios poblacionales que analicen los serotipos de neumococo que provocan enfermedad invasora. En un estudio de tres años en la Comunidad Valenciana, el 82% de las cepas que se tiparon pertenecían a serogrupos que estaban incluidos en la vacuna. Además, el Centro de Referencia de Neumococos del

Centro Nacional de Microbiología, describe que el 78% de las cepas que recibieron de enfermedades invasoras en niños eran neumococos cuyo serogrupo estaba incluido en la vacuna heptavalente, al igual que el 81% de los aislamientos de origen ótico.

Aunque la epidemiología de las neumonías producidas por neumococo es difícil de conocer, dado los pocos casos que cursan con bacteriemia o derrame pleural, se estima que es el responsable del hasta el 63% de las neumonías adquiridas en la comunidad. En cuanto a la otitis media aguda, una de las infecciones más frecuentes del niño, el neumococo es el agente causal en, aproximadamente, la mitad de los casos. En España, el 70% de los niños cursan con alguna otitis en los primeros cinco años de vida, y aquéllos que la padecen tienen una media de tres episodios en este tiempo. Se estima que, en la Comunidad Valenciana, cada año se diagnostican 16.000 episodios de otitis en menores de cinco años, la mitad de ellos en los menores de dos. El 2% de los niños requieren tubos de ventilación por otitis de repetición y serosas.

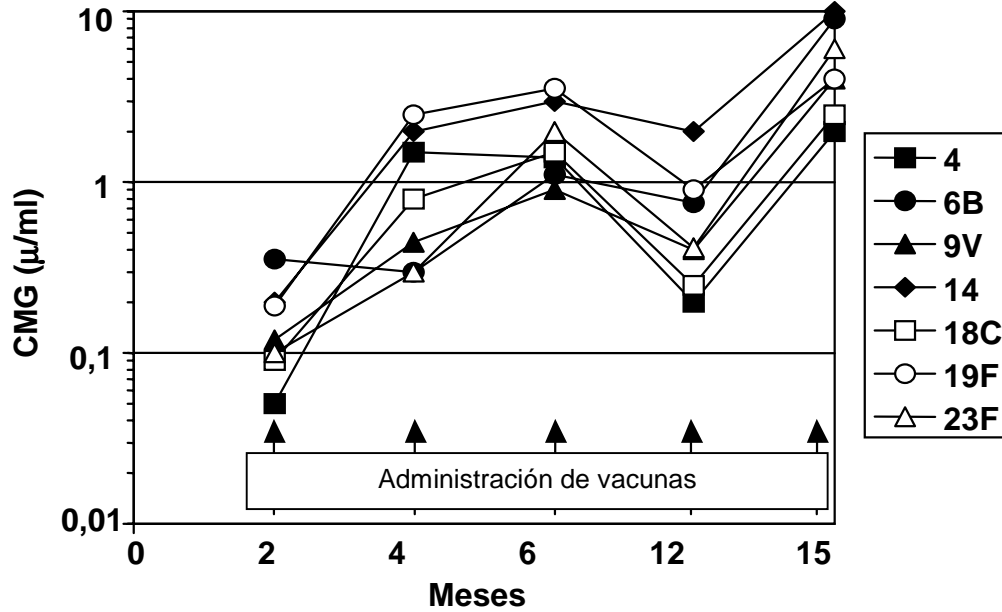
## **VACUNA DE POLISACÁRIDOS CONJUGADOS**

Las primeras vacunas de polisacáridos capsulares de neumococo consistían en poli u oligosacáridos simples, lo que generaba una respuesta inmunitaria independiente de las células T. Este tipo de respuesta requiere la maduración del sistema inmunitario, por lo que dichas vacunas no provocaban seroconversión en los niños menores de dos años, edad en la que la incidencia de infecciones invasoras por neumococo es mayor. Posteriormente, y tras los resultados obtenidos con la vacuna de *H. influenzae* tipo b, los polisacáridos de neumococo se conjugaron con proteínas que indujesen una respuesta celular T y así lograr unos buenos niveles de inmunogenicidad y una eficacia protectora en la población infantil. La vacuna disponible ahora en España (Prevenar®) posee siete polisacáridos conjugados con una variante no tóxica de la toxina diftérica, la CRM<sub>197</sub>. Los serogrupos/tipos incluidos son: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Dado el bajo número de serotipos, es importante conocer la distribución por serotipos de las infecciones invasoras producidas en cada país, para estimar el impacto potencial de la vacuna.

## **INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCÓCICA**

Se han realizado diversos estudios para analizar el cambio en la concentración de anticuerpos tras la utilización de diversas vacunas conjugadas. En general, tras la vacunación inicial con tres dosis de vacuna, se produce en los seis primeros meses un incremento en la media geométrica de la concentración de anticuerpos de 4 a 17 veces, dependiendo del serotipo (figura 1). Alguno de ellos, como es el caso del serogrupo 6B, es menos inmunógeno, de ahí que requiera el doble de concentración de polisacárido en la formulación de la vacuna.

A los 12 meses de vida, la concentración de anticuerpos disminuye pero, tras la exposición de nuevo a polisacáridos no conjugados (vacuna de polisacáridos convencional), se produce una respuesta inmunitaria secundaria, lo que demuestra la estimulación de la memoria inmunológica inducida por la vacuna conjugada ya que, en su ausencia, la vacuna de polisacáridos simples es incapaz de producir cambios significativos en la concentración de anticuerpos a esa edad. Además del incremento de anticuerpos, también se ha demostrado tras la vacunación una mayor actividad opsonizante y fagocítica del suero, hasta 59 veces superior; la avidéz de los anticuerpos también se incrementa después de la vacunación inicial con el preparado conjugado, aunque el aumento en dicha avidéz es inferior cuando se utiliza para la revacunación la vacuna convencional en lugar de hacerlo con el preparado de polisacáridos conjugados.



**Figura 1. Concentración media geométrica de los anticuerpos frente a los 7 serotipos vacunales tras cada dosis de vacuna.**

#### EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA

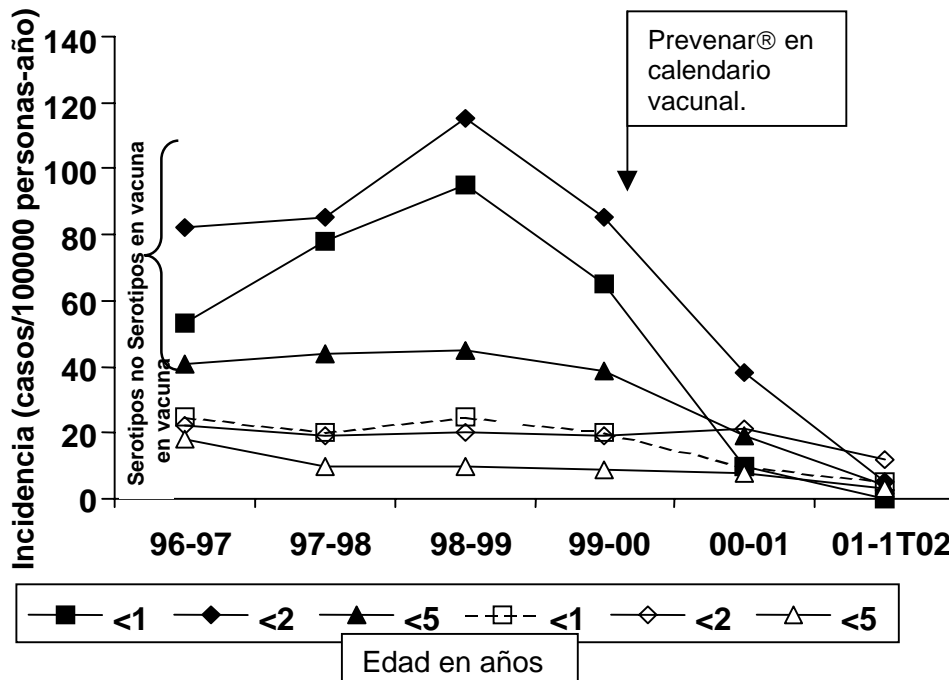
La eficacia de la vacuna de siete polisacáridos en la prevención de la enfermedad invasora se conoce por un ensayo clínico efectuado en los EEUU por Black *et al.* En éste se estudiaron casi 38.000 niños, de los cuales la mitad recibieron la vacuna neumocócica conjugada a los 2, 4, 6 y 15-18 meses, y la otra mitad recibieron vacuna conjugada del meningococo C (grupo control). La eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna fue del 93,9%, y del 89,1% para la totalidad de los neumococos. En los niños nacidos prematuramente, la eficacia era cercana al 100%. Dada la gran eficacia de la vacuna, tras el análisis intermedio de los datos, se decidió que no era ético continuar con el estudio y se interrumpió, por lo que el seguimiento de los pacientes en el ensayo fue de menos de 36 meses.

En el seguimiento poblacional tras la introducción de la vacuna en el calendario vacunal de EEUU se observó (figura 2) cómo disminuye la incidencia de las enfermedades invasoras producidas por neumococos incluidos en el estudio, mientras que no aumentaba la producida por otros serotipos. Además, el descenso de las enfermedades invasoras es superior al esperado por la cobertura vacunal, lo que sugiere que la vacunación da lugar a inmunidad de grupo y proporciona protección indirecta a los no vacunados.

La eficacia frente a neumonías durante el ensayo clínico de Black *et al.* también fue excelente, de forma que protegió al 73% frente a las neumonías con condensación (la neumonía típica producida por el neumococo). Sin embargo, en el seguimiento hasta 5 años que se llevó a cabo en el grupo que representaba los niños incluidos en el ensayo clínico, y cuando se estratificó por edades, se observó que la eficacia clínica se mantenía únicamente durante los dos primeros años de vida, y a partir del tercero la incidencia de neumonías con condensación se presentaba de forma similar en ambos vacunados y no vacunados (Figura 3).

La eficacia de la vacuna frente a la otitis media aguda se conoce por este ensayo clínico (Black *et al.*) y otro, llevado a cabo en Finlandia, cuyo único objetivo fue evaluar este hecho. En Finlandia se enrolaron casi 1.700 niños de los que la mitad recibieron la vacuna

de polisacáridos conjugados y la otra mitad la vacuna de la hepatitis B (grupo control). En ambos ensayos clínicos la eficacia de la vacuna en la prevención de la otitis fue moderada, de forma que se previno un 6-7% de todas las otitis medias, pero cuando se determinó la etiología de éstas, mediante punción transtimpánica, la eficacia frente a la otitis neumocócica fue de, aproximadamente, un 30% (34% en EEUU y 28% en Finlandia), cuando se analiza la efectividad ante las otitis producidas por los serotipos incluidos en la vacuna, ésta aumenta hasta el 60% (67% y 57%). Sin embargo, en el estudio finlandés, se observó un incremento considerable, aunque no significativo, de las infecciones producidas por los serotipos no incluidos en la vacuna. Es importante destacar que las otitis que se evitan son las que más se complican, de forma que la vacunación reduce la necesidad de la colocación de tubos de ventilación en el 20,1%.



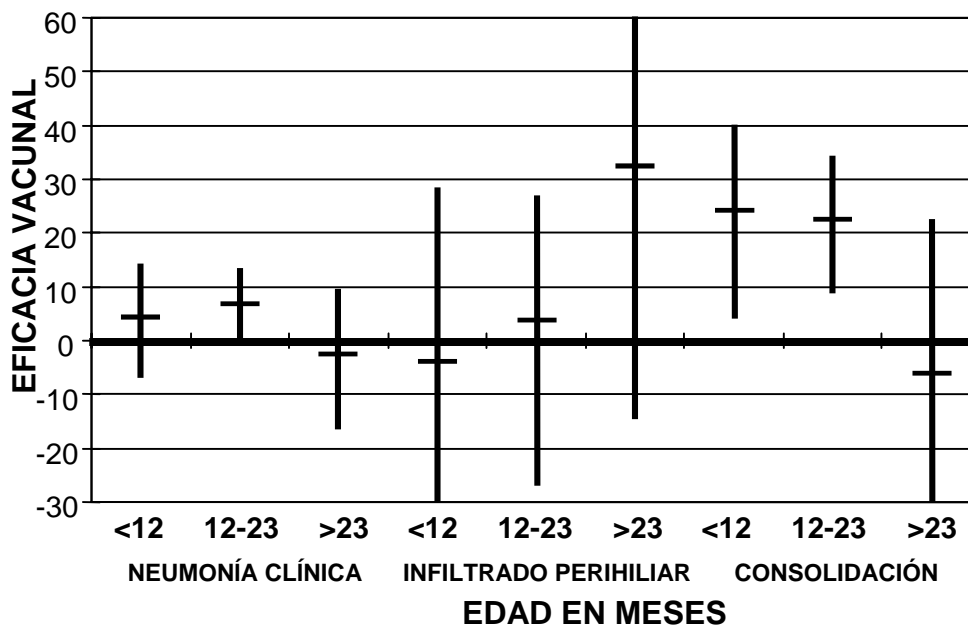
**Figura 2: Incidencia de las enfermedades invasoras en niños en EE.UU. 1996-2002. Impacto de la vacunación universal frente a las infecciones producidas por neumococos incluidos en la vacuna (marcas rellenas) y los no incluidos en las vacunas (marcas huecas).**

Finalmente, cabe comentar que la vacunación con polisacáridos conjugados frente al neumococo reduce el estado de portador por los neumococos incluidos en la vacuna, sin un claro efecto de aumento de la prevalencia por los neumococos no incluidos. Se desconoce la duración del efecto de la vacuna sobre el estado de portador. En un estudio reciente, a los tres años de haber recibido la vacunación con tres dosis de polisacáridos conjugados y la revacunación con una dosis de polisacáridos simples, la colonización en el grupo vacunado y el grupo control, sin vacuna, era similar. Esta disminución del estado de portador es la explicación del efecto comunitario de la vacuna, y además también reduciría la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en los familiares convivientes con los niños vacunados.

En cuanto a los estudios económicos de la vacunación universal a todos los niños, únicamente se ha hecho una aproximación en los EEUU. Los dos grandes factores que afectan el resultado es el coste de la vacuna y la incidencia de la enfermedad. Como se ha comentado, este segundo punto es muy difícil de conocer, y el verdadero impacto de la enfermedad neumocócica sólo se sabrá tras la vacunación universal, cuando se contabilice la reducción de las otitis y neumonías. En los EEUU la vacunación sería rentable económicamente cuando el precio de una dosis fuera de 46 dólares. A un precio de 58

dólares, un año de vida ganado costaría 80.000 dólares, la prevención de una otitis 160 dólares, de un caso de neumonía de 3.200 dólares, y de una meningitis de 280.000 dólares.

Los efectos adversos de la vacuna son escasos, leves o moderados y autolimitados en el tiempo. Se trata, fundamentalmente, de efectos locales: enrojecimiento, induración y dolor, que se presenta con una incidencia similar a la que ocurre con la vacuna DTP con fracción acelular de la tosferina, y escasa producción de efectos sistémicos tales como fiebre, etc.



**Figura 3: Eficacia de la vacuna (e intervalo de confianza) frente a las neumonías, estratificado por edad y tipo de neumonía. Se considera significativo cuando el intervalo de confianza no cruza el cero.**

## RECOMENDACIONES ACTUALES

Dada la gran efectividad de la vacuna frente a las enfermedades invasoras producida por los serotipos incluidos en ella, y que éstas suponen más del 85% de las enfermedades invasoras en los EEUU, la vacunación sistemática está recomendada en este país a todos los niños a los 2, 4, 6 y 12-18 meses de vida. En España la vacuna está financiada por el sistema sanitario público para la utilización en grupos de riesgo:

- Niños inmunocompetentes con enfermedades crónicas cardiovasculares o respiratorias, diabetes, o pérdida de LCR.
- Inmunodeprimidos: asplenia, leucemias, linfomas, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes o transplante de órganos.
- Niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Dada la alta eficacia de la vacuna, y los escasos efectos adversos, la Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas, recomienda la vacunación sistemática a todos los lactantes con la misma pauta vacunal que la descrita en los EEUU.

## BIBLIOGRAFÍA

BLACK S, SHINEFIELD H, FIREMAN B *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-195.

DÍEZ DOMINGO J, PEREIRÓ I, MORANT A *et al.* Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain (1996-1998). *J Infect* 2002; 45:139-143.

ESKOLA J, KILPY T, PALMU A *et al.* Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-409.

FENOLL A, JADO I, VICIOSO D, BERRON S, YUSTE JE, CASAL J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000; 89 (supl Dec): 44-50.

LIEU TA, RAY GT, BLACK SB *et al.* Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000; 283:1460-1468.

SALLERAS L, DOMÍNGUEZ A, NAVARRO JA. Vacuna antineumocócica conjugada. En Salleras L (ed). *Vacunaciones preventivas*. 2ª edición. Barcelona: Doyma, 2003; pp 399-420.