

7.

Vacunas contra el neumococo

GENERALIDADES SOBRE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

La enfermedad neumocócica es una de las causas mundiales más frecuentes de morbilidad y mortalidad en niños y personas mayores de 65 años, especialmente en países subdesarrollados, donde ocasiona anualmente la muerte de más de un millón de niños. El *Streptococcus pneumoniae* puede pasar desde la nasofaringe, región que coloniza habitualmente, a la sangre, y dar lugar a enfermedades denominadas invasoras, o irrumpir en las mucosas adyacentes y producir enfermedades no invasoras (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades neumocócicas.

Enfermedades invasoras	Enfermedades no invasoras
Bacteriemia	Neumonía no bacteriémica
Septicemia	Otitis media aguda
Meningitis	Sinusitis
Neumonía bacteriémica	Mastoiditis
Osteoartritis	Conjuntivitis
Celulitis	Vulvovaginitis
Endocarditis y pericarditis	Meningitis no bacteriémica
Peritonitis	

EL GERMEN: STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Son cocos grampositivos, anaerobios facultativos, que se disponen en parejas. Se caracteriza por ser productor de neumolisinas, ser un patógeno extracelular, y que se puede encontrar colonizando la nasofaringe en el ser humano.

Antígenos de superficie. Las sustancias capsulares son polisacáridos complejos, antigénicos, que permiten la clasificación del neumococo por serotipos. Existen 84 serotipos conocidos. Pueden aparecer reacciones cruzadas de estos polisacáridos entre ellos y entre los de otros microorganismos. La patogenicidad del neumococo se relaciona con su polisacárido capsular, debido a su propiedad antifagocítica.

El polisacárido C es un ácido teicoico que forma parte de la pared celular, representa una porción del antígeno de Forssman o F, inhibidor específico de la autolisina homóloga.

Otros factores de virulencia. Las neumolisinas, con actividad citotóxica e inductora de la producción de factor de necrosis tumoral e interleucina-1. Las autolisinas, enzimas que producen una liberación de componentes peptidoglicanos. La neuraminidasa, que contribuye a la adherencia y a la capacidad de invasión tisular por parte de los neumococos.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente como consecuencia de la enfermedad neumocócica. La incidencia anual de la enfermedad invasora en Estados Unidos en niños menores de 6 años oscila entre 72 y 103 casos por 100.000, y en los menores de 2 años existe una media de enfermedad invasora de 166 casos por 100.000. La forma clínica más frecuente es la bacteriemia oculta, que representa el 70% en menores de 2 años, seguida de la neumonía con el 12-16%. En Europa, la incidencia de la enfermedad invasora oscila entre 11 y 45,3 casos por 100.000, probablemente por el escaso número de hemocultivos que se realizan en el medio extrahospitalario.

Los siete serogrupos/serotipos más frecuentes en los casos de enfermedad invasora en Estados Unidos y Europa son el 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Se han encontrado diferencias de distribución de los serotipos con relación a la edad, sexo y localización geográfica.

Incidencia en España. Datos recientes muestran que en España existe una incidencia de enfermedad neumocócica global entre 59,9 y 166 casos por 100.000, y de meningitis neumocócica de 13,13 por 100.000 en niños menores de 2 años (Figuras 1 y 2). Los serogrupos/serotipos más frecuentes encontrados en España en niños menores de 2 años son el 19, 6, 14, 23, 9, 3, 18 y 4, que causan el 80% de las

infecciones neumocócicas, y, a excepción del 3 y del 5, están todos incluidos en la vacuna conjugada heptavalente. Por encima de los 5 años de edad se amplía hasta 16 el número de serogrupos/serotipos que producen el 80% de las infecciones neumocócicas.

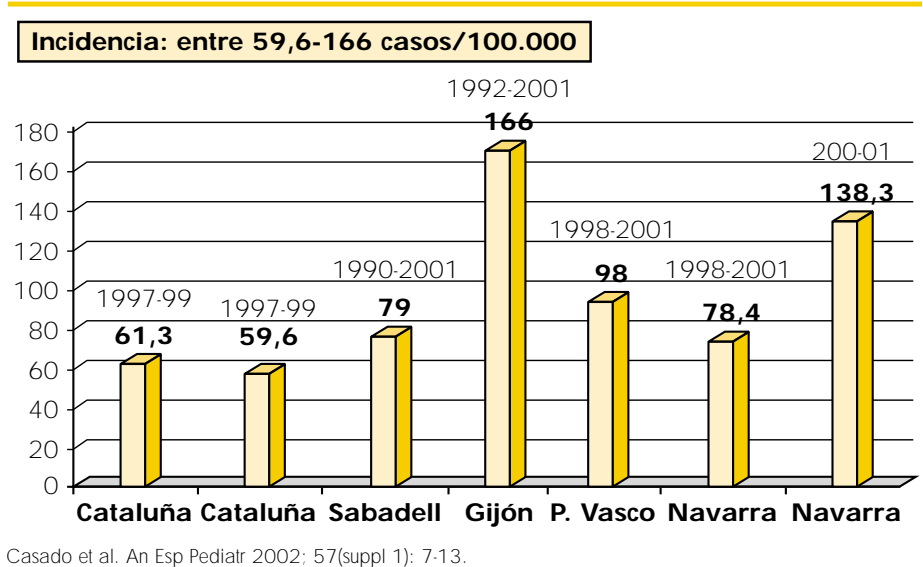


Figura 1. Enfermedad neumocócica invasora. Niños menores de 2 años. España 1990-2001.

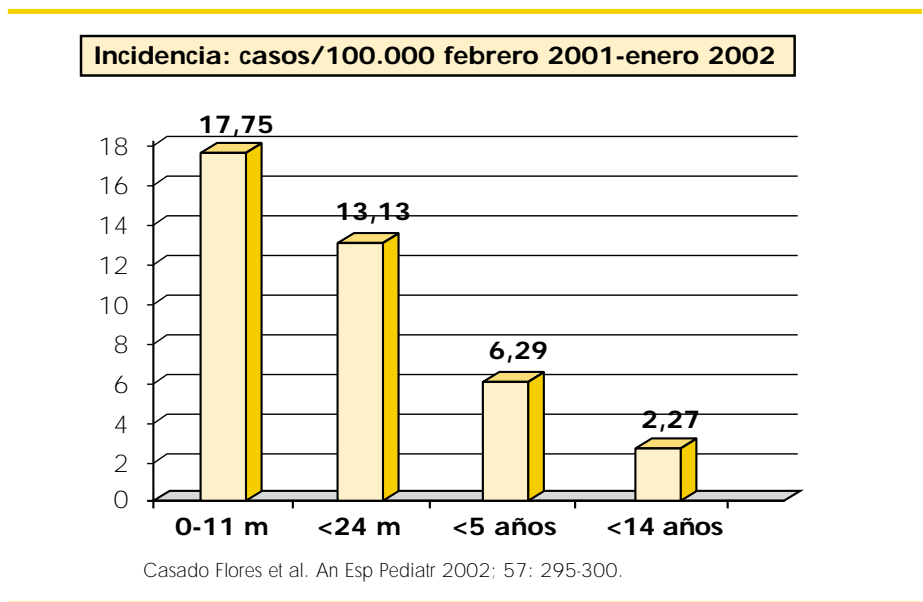


Figura 2. Meningitis neumocócica (Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco, Navarra).

Mecanismo de transmisión. *S. pneumoniae* forma parte de la flora habitual de la nasofaringe en individuos sanos. La transmisión del neumococo se lleva a cabo de persona a persona a través de las secreciones. El estado de portador es frecuente en la población infantil, variando entre el 30 y el 62% en los niños menores de 2 años de edad, el 30 y el 35% en los comprendidos entre 6 y 11 años y el 18 y el 19% en los adultos sanos. Los factores de riesgo para ser portador nasofaríngeo incluyen: edad inferior a 2 años, presencia de hermanos menores de 2 años en casa, consumo previo de antibióticos y asistencia a guardería.

No se conoce cuánto dura el periodo de transmisión; probablemente sea capaz de contagiar mientras se mantenga el estado de portador. Es posible que desaparezca a las 24 o 48 y ocho horas de recibir el tratamiento antibiótico adecuado.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA NO CONJUGADA 23-VALENTE (VN 23-v)

DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN

Es una vacuna polivalente, formada por los polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo, que evoca una respuesta T-independiente. Fue comercializada en Estados Unidos en 1983 y en España en 1999, aunque podía

Tabla 2. Diferencia entre la vacuna neumocócica polisacárida (VN 23-v) y conjugada (VCN 7-v).

VN 23-v	VCN 7-v
T-independiente	T-dependiente
No eficaz en <2 años	Eficaz en <2 años
Síntesis moderada de Ac	Síntesis adecuada de Ac
Ac de poca especificidad	Ac de alta especificidad
No inmunidad de recuerdo	Inmunidad de recuerdo
No inmunidad de mucosas	Inmunidad de mucosas
No inmunidad de grupo	Inmunidad de grupo

obtenerse a través de la petición de medicamentos extranjeros (Tabla 2).

La vacuna está compuesta por 25 µg/ml de cada uno de los polisacáridos de

los siguientes serogrupos/serotipos de neumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. En total son 575 µg disueltos en solución salina isotónica. En función del laboratorio fabricante contiene como conservante fenol o tiomersal.

INDICACIONES

Niños mayores de 5 años afectados de enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica (excluyendo el asma), diabetes mellitus, drepanocitosis, asplenia anatómica o funcional, fístula del líquido cefalorraquídeo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por el VIH sintomática o asintomática, inmunodeficiencias, neoplasias sólidas y hematológicas, y trasplantados de órganos sólidos y progenitores hematopoyéticos.

Niños de riesgo entre 24 y 59 meses de edad que están previamente vacunados con vacuna conjugada heptavalente, para ampliar la cobertura de serotipos (ver vacunación secuencial).

INMUNOGENICIDAD

La vacuna produce una buena respuesta inmunitaria en más del 80% de los adultos jóvenes sanos. El principal inconveniente de esta vacuna es que es T-independiente, lo que se traduce en una nula respuesta inmunógena en los niños menores de 2 años, en una producción escasa de anticuerpos y en que no genera memoria inmunológica. Los pacientes con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y mayores de 65 años tienen una respuesta disminuida. La duración de la inmunidad en los adultos sanos se mantiene durante más de 5 años, sin embargo, la duración del efecto en niños menores de 10 años se estima entre 3 a 5 años. Por encima de los 10 años, la respuesta es similar a la del adulto.

EFICACIA

La eficacia en la prevención de enfermedad invasora oscila entre el 49 y el 81% y sobre la neumonía no bacteriémica entre la falta de eficacia y el 70%.

PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se administra en dosis única, un vial de 0,5 ml, por vía intramuscular en el deltoides o subcutánea. La revacunación está indicada en pacientes con riesgo

muy elevado de padecer enfermedad neumocócica grave: a los 3 años de la vacunación en menores de 10 años y a los 5 años en mayores de 5 años.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Son las generales de todas las vacunas:

- a) Reacción anafiláctica con dosis previa.
- b) En la embarazada durante el primer trimestre.
- c) No indicada en niños menores de 2 años por su escaso poder inmunógeno.

REACCIONES ADVERSAS

Es una vacuna bien tolerada. Las reacciones locales (eritema, induración y dolor) son de escasa intensidad y aparecen en el 50% de los vacunados. Las reacciones sistémicas (fiebre, mialgias y cefaleas) se han observado en menos del 1%.

Se han descrito algunos casos de púrpura trombopénica, alteraciones neurológicas y síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación, pero parece que sean asociaciones temporales más que la causa de dichos procesos.

Las reacciones locales han sido más frecuentes en la revacunación.

CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La vacuna debe conservarse entre + 2 °C y + 8 °C, y no puede congelarse.

PRESENTACIONES COMERCIALES EN ESPAÑA

Existen dos preparados comerciales:

Pnu-Inmune® (Wyeth). Presentación líquida, con una jeringa precargada de 0,5 ml. Contiene tiomersal al 0,01% como conservante.

Pneumo-23® (Aventis Pasteur MSD). Presentación líquida, con una jeringa precargada de 0,5 ml. Contiene fenol \leq 1,25 mg como conservante.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA CONJUGADA HEPTAVALENTE (VCN 7-v)

DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN

Es una vacuna polivalente formada por los polisacáridos capsulares de siete serotipos distintos de neumococos, asociados cada uno de ellos a una proteína transportadora o *carrier* que los transforma de T independiente en T dependiente. Se ha utilizado como proteína transportadora la CRM₁₉₇ (componente no tóxico de la toxina diftérica), el toxoide tetánico, la membrana externa del meningococo B y la proteína D del *Haemophilus influenzae*. La vacuna con la proteína CRM₁₉₇ fue comercializada en Estados Unidos en febrero de 2000 y en España en junio de 2001.

La vacuna comercializada en España presenta dosis de 0,5 ml, cada una contiene 2 µg de polisacárido capsular de cada uno de los serotipos neumocócicos 4, 9V, 14, 19F y 23F y 2 µg/ml del oligosacárido capsular del serotipo 18C, y 4 µg/ml del polisacárido capsular del serotipo 6B; conjugado a 20 µg/ml de la proteína transportadora CRM197; y absorbida a 0,5 mg de fosfato de aluminio. No contiene tiomersal.

INDICACIONES DE LA VCN 7-v

En función de los serotipos incluidos en la VCN 7-v y los estudios realizados en España, la vacuna alcanzaría una cobertura del 83% en los serogrupos/serotipos que producen enfermedad invasora y del 85,4% sobre los responsables de OMA

Tabla 3. Conclusiones sobre la VCN 7-v.

Seguridad

- Presenta escasas y leves reacciones adversas.

Inmunogenicidad

- Induce buena respuesta de anticuerpos específicos.
- Genera memoria inmunológica.

Eficacia

- Reduce frecuencia de enfermedades invasoras y neumonías.
 - Eficaz sobre OMA recurrentes y graves.
 - Disminuye el estado de portador nasofaríngeo y las infecciones por neumococos resistentes.
 - Crea "inmunidad de grupo".
 - No aumenta el riesgo de enfermedades neumocócicas invasoras producidas por serotipos no incluidos en la vacuna.
 - Es útil en nuestro medio por los serotipos que contiene.
-

Tabla 4. Indicaciones de la VCN 7-v (Comité Asesor de Vacunas de la AEP).

Todos los niños menores de 2 años (inclusión en el Calendario Vacunal Español)

Niños entre 24-59 meses en las siguientes situaciones:

Hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección VIH, inmunodeficiencias congénitas humorales o celulares, déficit del complemento, trastornos de la fagocitosis. Insuficiencia renal y síndrome nefrótico. Tratamiento inmunosupresor en leucemias, neoplasias malignas y trasplantes de órgano. Enfermedades crónicas: cardiopatías congénitas especialmente cianógenas, enfermedad pulmonar crónica (excluyendo el asma) y fistulas del LCR.

Indicaciones opcionales en niños entre 24-36 meses:

Los que acuden a guarderías, los que presentan otitis media de repetición y los que tienen especial riesgo de padecer enfermedad neumocócica.

(otitis media aguda) en niños entre 2 meses y 2 años de edad.

La incidencia y la gravedad de la enfermedad neumocócica y las conclusiones obtenidas después del análisis de las características de la VCN 7-v (Tabla 3), así como las escasas reacciones adversas (que se abordarán posteriormente), justifican que el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría la recomiende en los siguientes casos y en su inclusión en el Calendario Vacunal Español (Tabla 4).

INMUNOGENICIDAD

La valoración de la capacidad de la vacuna para despertar una respuesta inmune se realiza midiendo el nivel de anticuerpos específicos dirigidos contra cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna.

En los estudios de inmunogenicidad realizados por el Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study después de la dosis de recuerdo o *booster*, administrada entre los 12 a 15 meses, se asiste a una respuesta potenciada, y todos los serotipos habían inducido niveles de anticuerpos específicos considerados como suficientes para una protección a largo plazo.

INMUNOGENICIDAD A NIVEL DE LAS MUCOSAS

La vacuna VCN 7-v genera también inmunidad a nivel de mucosas. Los anticuerpos locales juegan un papel muy importante en la prevención de las otitis y en la disminución de portadores nasofaríngeos al erradicar el neumococo de las superficies mucosas del tracto respiratorio superior.

EFICACIA

Diferentes trabajos han valorado la eficacia de la VCN 7-v sobre diferentes aspectos de la infección neumocócica y han demostrado su utilidad en prevenir la enfermedad invasora y no invasora, así como en disminuir el estado de portador nasofaríngeo, especialmente de serotipos resistentes a penicilina.

EFICACIA SOBRE LA ENFERMEDAD INVASORA

El primer estudio de eficacia es el realizado por el Kaiser Permanente, que valora la efectividad de la VCN 7-v sobre la enfermedad invasora en niños que recibieron 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, y una dosis de recuerdo entre los 12-15 meses, y los comparan con un grupo control. En el grupo que recibió todas las dosis se estimó una eficacia del 97,4% para los serotipos incluidos en la vacuna. En el análisis de intención de tratar (aquellos que recibieron por lo menos una dosis de vacuna), la efectividad fue del 93,9%. Se estudió la posible repercusión de la vacunación sobre la enfermedad invasora neumocócica global, independientemente de que el serotipo estuviera o no incluido en la vacuna, valorando todos los casos que habían recibido por lo menos alguna dosis de vacuna; se estimó una eficacia del 89,1%.

EFICACIA SOBRE LA OTITIS MEDIA

En el estudio Kaiser Permanente, la vacuna tuvo una eficacia del 7% en prevenir el número de otitis media, y del 8,9% en disminuir las consultas por este motivo. Valoran la capacidad de la vacuna en reducir el número de episodios en los niños que tenían otitis media de repetición. La eficacia fue del 9,3% en los que presentaba 3 episodios en 6 meses o 4 en un año, del 11,9% cuando tenían 4 en 6 meses o 5 en un año y del 22,8% si era de 5 episodios en 6 meses o 6 en un año. Se comparó la necesidad de tubos de timpanostomía en niños vacunados en relación con el grupo control. Se redujo en un 20,1% la colocación de estos tubos en los niños que habían recibido la VCN 7-v. En los casos con otorrea espontánea se estimó una eficacia específica del 66,7%. Los que más se beneficiaron de la vacunación fueron los que presentaban formas más graves y que requerían más consultas por episodio, y los que tenían con más frecuencia episodios repetidos de otitis media.

EFICACIA SOBRE LA NEUMONÍA

En el estudio Kaiser Permanente observan una reducción en el número de

neumonías en el grupo vacunado con VCN 7-v. La eficacia es del 11,4% en la neumonía clínica, del 33% en la neumonía confirmada por radiografía y del 73,1% cuando la imagen radiológica era de consolidación. Sobre la neumonía neumocócica bacteriémica, la eficacia fue del 85,7%. La eficacia en prevenir el primer episodio de neumonía en niños con radiografía de tórax positiva fue del 23% en niños menores de 2 años y del 32,2% en edades inferiores a un año.

EFICACIA SOBRE PORTADORES NASOFARÍNGEOS

Diferentes trabajos han demostrado en niños inmunizados con vacunas conjugadas neumocócicas una disminución significativa del número de portadores nasofaríngeos por serotipos incluidos en la vacuna. En niños que iban a guarderías, la reducción fue del 68% para el grupo de 15 a 23 meses de edad, del 60% en el de 24 a 35 meses, del 43% en el de 36 a 47 meses y del 29% en el grupo mayor de 36 meses de edad.

INMUNIDAD DE GRUPO

La evaluación postcomercialización de la VCN 7-v por el grupo Kaiser Permanente muestra un importante descenso de la incidencia de la enfermedad neumocócica debida a serotipos vacunales en la población general, especialmente en niños menores de un año de edad. La disminución de la enfermedad invasora en menores de un año de edad fue del 87,3%, cuando a esa edad el porcentaje de niños vacunados con una o más dosis era del 67,3% y totalmente vacunados del 29,8%. Llama la atención que esta reducción es superior al porcentaje de niños que habían recibido una o más dosis de vacuna o que habían sido totalmente vacunados. Estos resultados sugieren que la vacunación puede ir asociada a una inmunidad de grupo, que confiere protección a los niños no vacunados, debido a la disminución del estado de portador.

EFICACIA SOBRE NEUMOCOCOS RESISTENTES

Los serotipos de neumococos asociados con cepas resistentes a diferentes antibióticos están incluidos en la VCN 7-v. El 98% de los neumococos resistentes aislados en los casos de otitis media están incluidos en la vacuna heptavalente. En España, con la vacunación masiva con VCN 7-v, se pasaría teóricamente de un porcentaje del 62,4% al 7,5% de cepas resistentes a penicilina y del 35,8% al 4,3% con respecto a eritromicina. Se ha observado en Sudáfrica un descenso de la tasa de neumococos resistentes a la penicilina (41% frente a 21%) y al cotrimoxazol (35% frente a 23%) 9 meses después de la vacunación con VCN 9-v al compararlos con el

Tabla 5. Posología de la VCN 7-v.

Inicio vacunación (edad en meses)	Serie primaria	Dosis de recuerdo (12-23 meses)
2-6	3 dosis (intervalo 4-8 semanas)	1 dosis
7-11	2 dosis (intervalo 4-8 semanas)	1 dosis (separada 8 semanas)
12-23	2 dosis (intervalo 4-8 semanas)	
24-59 (sanos)	1 dosis	
24-59 (riesgo)	2 dosis (intervalo 8 semanas)	

grupo control.

Tabla 6. Vacunación secuencial (VCN 7-v y VN 23-v).

Secuencia de vacunación	Dosis y tipo de vacuna	Intervalo entre dosis	Observaciones
Vacunación con la VCN 7-v de un niño previamente vacunado con la VN 23-v	2 dosis VCN 7-v	2 meses	La administración de la VCN 7-v se ha de iniciar al menos 2 meses después de la VN 23-v
Vacunación con la VN 23-v de un niño previamente vacunado con la VCN 7-v	1 dosis VN 23-v		Intervalo mínimo de 2 meses entre la última dosis de la VCN 7-v y la VN 23-v

PAUTAS DE VÍAS Y ADMINISTRACIÓN

Las pautas de administración están en función de la edad de inicio de la vacunación (Tabla 5). La vacuna debe ser administrada por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o en el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños.

VACUNACIÓN SECUENCIAL

Es la administración de la VN 23-v o de la VCN 7-v en niños de riesgo previamente vacunados con alguna de estas vacunas (Tabla 6).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos de la vacuna, a algunos de sus

excipientes o al toxoide diftérico. El resto de las contraindicaciones son las generales de todas las vacunas.

Puede administrarse concomitantemente con el resto de las vacunas; no se ha demostrado por el momento interferencia inmunológica que tenga trascendencia clínica.

REACCIONES ADVERSAS

Manifestaciones locales en forma de eritema e induración superior a 3 cm han sido observadas hasta en el 0,6% de los vacunados, especialmente después de la dosis de recuerdo. El dolor en el lugar de la inyección aparece hasta en el 23%, también, y sobre todo, después de la dosis de recuerdo. Reacciones generales graves no han sido descritas. La fiebre superior a 39 °C sólo se presentó en el 3% de los vacunados. Otro tipo de reacciones como la disminución del apetito, los vómitos y las deposiciones diarreicas también han sido observadas.

Las reacciones locales y generales, así como la presencia de convulsiones, han sido más frecuentes cuando se vacunaba conjuntamente con la DTPe que con la DTPa.

CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

La vacuna debe conservarse entre +2 °C y +8 °C (en nevera) y no se puede congelar.

PRESENTACIONES COMERCIALES EN ESPAÑA

La única vacuna neumocócica conjugada existente en el mercado es el Prevenar®. Se presenta en un vial (de vidrio tipo I) con tapón de goma que contiene 0,5 ml de suspensión inyectable. El formato de un vial con jeringa se acompaña de dos agujas, una para su eliminación y la otra para inyección.

Prevenar® contiene polisacáridos de los serotipos neumocócicos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F conjugados a la proteína transportadora CMR197 (variante no tóxica de la toxina diftérica) 20 mcg y fosfato de aluminio 0,125 mg.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. An Esp Pediatr 2002; 56:79-90.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. An Esp Pediatr 2002; 57:287-89.

Casado A, García Calvo C, Pérez A, Rodríguez Créixems M. Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 1): 7-13.

Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000; 435:44-50.

De Juan F. Impacto de la inmunización frente a las enfermedades por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 1):24-30.

Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-95.

Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1105-07.

Moraga FA, Camping M, De Juan F. Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. En: Moraga FA, editor. *La enfermedad neumocócica en el niño*. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 105-35.