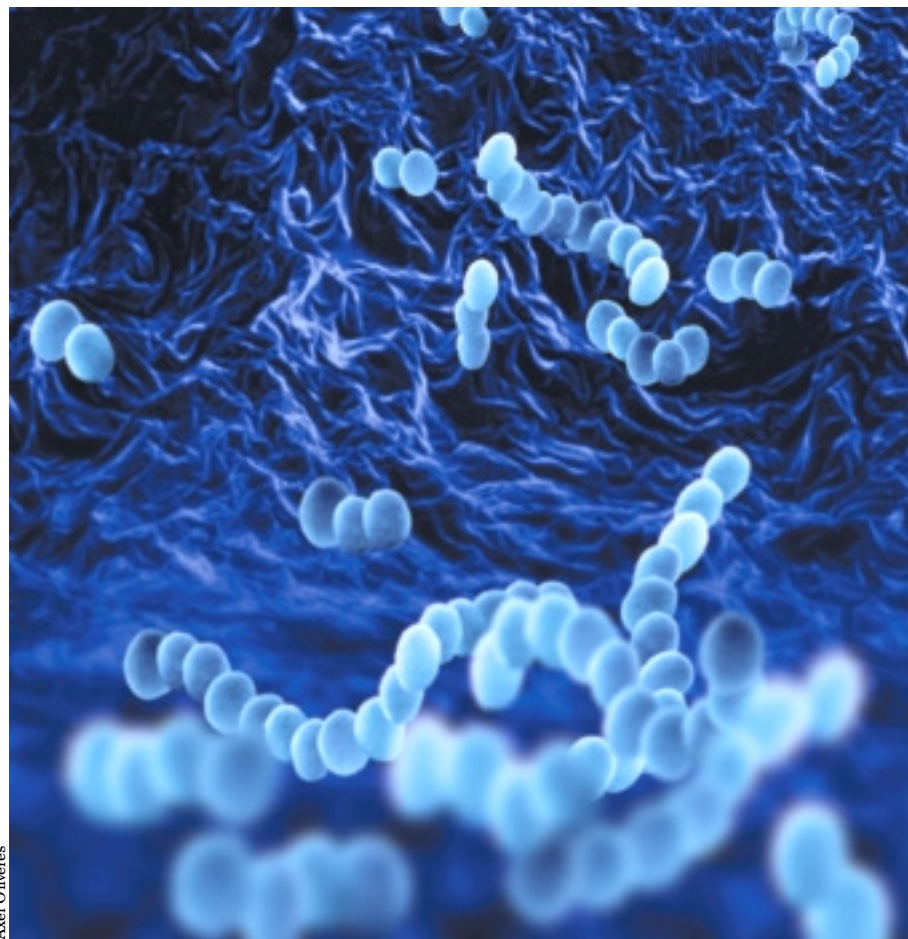


## Vacuna del neumococo

FERNANDO DE JUAN

Sección de Infecciosos. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.



Áxel Oliveres

### Puntos clave

- La incidencia de enfermedad neumocócica invasora en España es similar o superior a la de otros países europeos y a EE.UU.
- La vacuna neumocócica conjugada se caracteriza porque es eficaz en niños menores de 2 años, provoca una buena respuesta de anticuerpos específicos e induce memoria inmunológica.
- La vacuna neumocócica conjugada es muy eficaz en niños contra la enfermedad neumocócica invasora, con un índice de protección del 97% por los serotipos incluidos en la vacuna.
- El Comité Asesor de Vacunas de la AEP recomienda la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente a todos los niños sanos menores de 2 años.
- El Comité Asesor de Vacunas de la AEP aconseja la inclusión de la vacuna conjugada heptavalente en el calendario vacunal español.

La enfermedad neumocócica es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en el mundo en niños y personas mayores de 65 años, en especial en países subdesarrollados, donde ocasiona anualmente la muerte de más de un millón de niños. La aparición de cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* a diferentes antibióticos ha supuesto un grave problema terapéutico. En nuestro medio, más del 50% de las cepas presenta algún tipo de resistencia a penicilina<sup>1,2</sup>.

### Epidemiología y fisiopatología

La Organización Mundial de la Salud estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente como consecuencia de la infección neumocócica. La incidencia

anual de la enfermedad invasora en EE.UU., en niños de edad inferior a los 6 años, oscila en 72-103 casos por 100.000 y en menores de 2 años una media de 166 casos por 100.000. La forma clínica más frecuente es la bacteriemia oculta, que representa el 70% de los casos. En Europa, la enfermedad invasora oscila en 11-45,3 casos por 100.000, probablemente por el escaso número de hemocultivos que se realiza en el medio extrahospitalario. Datos recientes demuestran, en España, una incidencia de enfermedad invasora en 59,9-166 casos por 100.000 en niños menores de 2 años y de meningitis neumocócica del 13,13 por 100.000 en este mismo período de edad<sup>3,4</sup>.

*S. pneumoniae* coloniza la nasofaringe, puede pasar a sangre y dar lugar a enfermedades denominadas invasoras o acceder a las mucosas adyacentes y producir enfermedades no invasoras (tabla 1).

## Vacunas

Hay dos tipos de vacunas. La vacuna polisacárida no conjugada 23-valente y la vacuna polisacárida conjugada 7-valente.

### Vacuna polisacárida no conjugada 23-valente (VNP-23v)

Es una vacuna polivalente compuesta por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo, que evocan una respuesta T-independiente. Contiene los 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<sup>5</sup>.

#### Immunogenicidad

La vacuna produce una buena respuesta inmunitaria en más del 80% de los adultos jóvenes sanos. El principal inconveniente de la VNP-23v es que es T-independiente, lo que se traduce en una nula respuesta inmunógena en niños menores de 2 años, en una escasa producción de anticuerpos y en que no genera memoria inmunológica. La duración de la inmunidad en los adultos sanos se mantiene durante más de 5 años. Sin embargo, por debajo de los 10 años se estima en 3-5 años. Por encima de los 10 años la respuesta es similar a la del adulto<sup>6,7</sup>.

#### Eficacia

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

#### Indicaciones y administración

– Mayores de 5 años afectados de enfermedad cardiovascular y pulmonar crónica (excluyendo 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 o de progenitores hematopoyéticos.

– Niños de riesgo entre 24 y 59 meses de edad que están previamente vacunados con vacuna conjugada heptavalente (vacunación secuencial).

Se administra en dosis única, por vía intramuscular en el deltoides o subcutánea. La revacunación está indicada en pa-

cientes con riesgo muy alto de presentar enfermedad neumocócica grave: a los 3 años de la vacunación en menores de 10 años y a los 5 años en mayores de 10 años.

#### Contraindicaciones

- Las generales de todas las vacunas.
- Reacción anafiláctica con dosis previa.
- En la embarazada durante el primer trimestre.
- No indicada en menores de 2 años de edad por su escaso poder inmunógeno.

#### Reacciones adversas

Es una vacuna bien tolerada. Las reacciones locales (eritema, induración y dolor) son de poca intensidad y aparecen en el 50% de los vacunados. Reacciones sistémicas (fiebre mialgias y cefaleas) se han observado en menos del 1%. Las reacciones locales han sido más frecuentes en la revacunación<sup>8</sup>.

#### Presentaciones comerciales

Existen 2 preparados: Pnu-inmune® (Cyanamid Ibérica) y Pneumo 23® (Aventis/Pasteur MSD).

### Vacuna polisacárida conjugada heptavalente (VNC-7v)

Es una vacuna polivalente formada por polisacáridos capsulares de 7 serotipos distintos de neumococos, asociados cada uno de ellos a una proteína transportadora o *carrier* que los convierte de T-independiente en T-dependiente. Se caracteriza por ser eficaz a partir de los 2 meses de edad, producir una buena respuesta de anticuerpos de alta especificidad e inducir memoria inmunológica. La única vacuna existente en el mercado incorpora como proteína transportadora la CRM<sub>197</sub> (componente no tóxico de la toxina diftérica)<sup>9-11</sup>.

La vacuna comercializada en España contiene los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Están en estudio vacunas de 9 serotipos (adiciona los serotipos 1 y 5), de 11 serotipos (adiciona el 3 y 7F) y de 13 serotipos (adiciona el 3A y 19A).

#### Immunogenicidad

En los estudios de inmunogenicidad realizados por el Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study se observa que, después de la serie primaria, administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad, existe una buena respuesta serológica a todos y cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna. Después de la cuarta dosis o *booster*, inyectada a los 12 a 15 meses, todos los serotipos habían inducido niveles de anticuerpos específicos por encima de 1 µg/ml, cifras que indican protección a largo plazo<sup>12</sup>.

La vacuna VNC-7v induce también inmunidad en las mucosas. Los anticuerpos locales desempeñan 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<sup>13</sup>.

#### Eficacia

Diferentes trabajos han valorado la eficacia de la VNC-7v sobre diferentes aspectos de la infección neumocócica, y han demostrado su utilidad en prevenir la enfermedad invasora y no invasora, así como en la disminución de portadores nasofaríngeos, especialmente de serotipos resistentes a penicilina<sup>14</sup>.

Tabla 1. Enfermedades neumocócicas

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

### Eficacia sobre la enfermedad invasora

El primer estudio de eficacia es el realizado por el Kaiser Permanente, que valora la efectividad de la VNC-7v sobre la enfermedad invasora. En el análisis final se estimó una eficacia del 97,4% para los serotipos incluidos en la vacuna. 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 observó 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. Se valoró la capacidad de la vacuna para disminuir 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 cuatro en un año, del 11,9% cuando tenían cuatro en 6 meses o cinco en un año y del 22,8% si era de 5 episodios en 6 meses o seis en un año. Se comparó la necesidad de tubos de timpanostomía en niños vacunados en relación con el grupo control. Fueron necesarios un 20,1% menos de tubos en los niños que habían recibido la VNC-7v.

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 no respondían a los antibióticos, así como los que presentaban formas más graves que requerían un mayor número consultas por episodio y los que tenían con más frecuencia episodios repetidos de otitis media<sup>14,15</sup>.

En el trabajo finlandés de Skoda et al se obtuvo una eficacia del 57% en la prevención de otitis media debidas a los serotipos vacunales<sup>16</sup>.

### Eficacia sobre la neumonía

En el estudio Kaiser Permanente se observó una reducción en el número de neumonías en el grupo vacunado con VNC-7v. La eficacia sobre la neumonía neumocócica bacteriémica fue del 85,7%, y en la prevención del primer episodio de neumonía, en niños con radiografía de tórax sugestiva de etiología neumocócica, fue del 32,2 y del 23,4% en menores de 12 y 24 meses de edad, respectivamente<sup>17</sup>.

### Eficacia sobre portadores nasofaríngeos

Diferentes trabajos han demostrado, en niños inmunizados con vacunas conjugadas neumocócicas, una reducción significativa del número de portadores nasofaríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna<sup>21,22</sup>. En los trabajos de Dagan et al, la reducción fue del 68% para el grupo de 15-23 meses de edad, del 60% entre el de 24-35 meses, del 43% en el de 36-47 meses y del 29% en el grupo mayor de 36 meses de edad<sup>18</sup>.

### Inmunidad de grupo

La evaluación poscomercialización de la VNC-7v por el grupo Kaiser Permanente<sup>25</sup> demuestra una importante disminución de la incidencia de la enfermedad neumocócica debida a los serotipos vacunales, especialmente en niños menores de un año de edad. Llama la atención que esta reducción es superior al porcentaje de niños que había recibido una o más

**Tabla 2.** Indicaciones de la VNC 7-v. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

<b>Todos los niños sanos menores de 24 meses de edad</b>
<b>Niños sanos entre 24-36 meses en las siguientes situaciones</b>
– Asistencia a guarderías
– Otitis media de repetición
– Cualquier otra situación de riesgo
<b>Niños de cualquier edad con inmunidad comprometida.</b>
<b>En función de la edad se administrará:</b>
– VNC-7v
– VNP23v
– Vacunación secuencial

**Tabla 3.** Posología de la VNC 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
12-23	2 dosis (intervalo 4-8 semanas)	
24-59 (sanos)	1 dosis	
24-59 (riesgo)	2 dosis (intervalo 8 semanas)	

**Tabla 4.** Vacunación secuencial. Vacuna conjugada heptavalente (VNC-7v) y vacuna polisacárida 23-v (VNP-23v)

Secuencia de vacunación	N.º dosis y tipo de vacuna	Intervalo entre dosis	Observaciones
Vacunación con la VNC-7v de un niño previamente vacunado con la VN-23v	2 VNC-7v	2 meses	La administración de la VNC-7v se ha de iniciar al menos 2 meses después de la VN-23v
Vacunación con la VN-23v de un niño previamente vacunado con la VNC-7v	1 VNP23v	(-)	Intervalo mínimo de 2 meses entre la última dosis de la VNC-7v y la VN-23v

dosis de vacuna o que había sido totalmente vacunado. La disminución de la enfermedad invasora en niños menores de un año de edad fue del 87,3%, cuando a esa edad el porcentaje de niños correctamente vacunados era del 16,2%. En menores de 2 años la eficacia fue del 58,1%, cuando el por-



centaje de vacunados correctamente era del 14,1%. Estos resultados sugieren que la vacuna induce inmunidad de grupo, probablemente debido a la disminución del estado de portador nasofaríngeo<sup>19-21</sup>.

### Eficacia sobre neumococos resistentes

La mayoría de serotipos asociados con cepas resistentes a penicilina está incluida en la VNC-7v. Se ha observado, un año después de la vacunación, que el número de portadores de serotipos resistentes era más bajo en niños que habían sido inmunizados con vacuna conjugada que los que habían recibido la vacuna no conjugada<sup>22</sup>.

### Indicaciones de la VNC-7v

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>23</sup> la recomienda en los casos mencionados en la tabla 2.

No se ha documentado suficientemente la utilización de la VNC-7v por encima de los 5 años de vida, aunque en las ocasiones que se ha empleado ha demostrado efectividad. La VNC-7v debe ser utilizada preferentemente en menores de 5 años, ya que por encima de esta edad disminuye la cobertura de la vacuna al aumentar el número de serotipos.

El CAV de la AEP aconseja la introducción de la VNC-7v dentro del calendario vacunal de nuestro país.

### Pautas y vías de administración

Las pautas de vacunación varían en función de la edad (tabla 3). En el calendario vacunal de la AEP se recomienda una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 12-24 meses de edad.

La vacuna debe administrarse 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 vacuna neumocócica 23-valente o vacuna conjugada 7-valente, o viceversa, en niños de riesgo previamente vacunados (tabla 4).

### 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 significativa con ninguna<sup>24</sup>.

### Reacciones adversas

En general, esta vacuna es poco reactogénica. Se han observado manifestaciones locales en forma de eritema e induración superior a 3 cm hasta en el 0,6% de los vacunados, especialmente después de la dosis de recuerdo. No se han descrito reacciones generales graves. La fiebre superior a 39 °C sólo se presentó en el 3% de los vacunados.

### Presentaciones comerciales

La única vacuna neumocócica conjugada existente en el mercado es Prevenar® (Wyeth).

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000;89(Suppl 435): 43-50.
- Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto J, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (ERAS). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:12-9.
- 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.
- Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui J, Rodrigo C, Martín JM, Berrón S, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57:295-300.
- Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; p. 553-607.
- Mufson MA, Hughey D, Lydick E. Type-specific antibody responses of volunteers immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 1985;151:749-50.
- Samkilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leinonen M. Antibody response to pneumococcal capsula polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1996;173:387-93.
- Sánchez F, Prats G, Garau X, Salleras L. Vacuna antineumocócica. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1997; p. 259-86.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49:1-35.
- Pelton S, Klein J. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002;110:805-14.
- De Juan F. Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. *An Esp Pediatr* 2002;57(Supl 1):24-30.
- Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;757-63.
- Choo SH, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis* 2000;182:1260-3.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Fireman B, Black S, Shinefield H, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jökinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen JR, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-5.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:926-36.
- 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;20:1105-7.
- Shinefield H. Prevention of pneumococcal disease postlicensure impact of conjugate pneumococcal vaccine on invasive disease. 3rd world Congress Pediatr Infect Dis. Santiago, Chile, noviembre 2002.
- Whitney C. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:961-70.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:926-36.
- 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;57:287-9.
- Moraga FA, Campins 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.