



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



EDITORIAL

Vacuna antineumocócica

Antipneumococcal vaccine

Streptococcus pneumoniae es un diplococo grampositivo, inmóvil y que no forma esporas; posee una gruesa pared celular que sustenta a una gran variedad de componentes de naturaleza proteica y glicoproteica de gran importancia en la patogénesis del proceso infeccioso, en la respuesta inflamatoria reactiva a la infección y en la respuesta serológica cruzada entre distintos serotipos de neumococos (y entre estos y otros estreptococos). Rodeando a la pared bacteriana se encuentra la cápsula polisacárida, principal factor de virulencia del neumococo, que actúa como antígeno específico, pudiendo distinguirse hasta noventa serotipos, aunque no todos producen enfermedad: el 85% de los serotipos aislados procedente de muestras de enfermos con patología se concentra en 17 serotipos y de estos, 6 producen el 60% de las enfermedades neumocócicas (19, 6, 3, 23, 14 y 9).

Streptococcus pneumoniae causa infección del oído medio (otitis media), senos paranasales (sinusitis), meningitis, infecciones de la vía aérea y parénquima pulmonar (es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización) y enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Se define como ENI a cualquier infección en la que se aísla *S. pneumoniae* de la sangre o de otra zona normalmente estéril. Este tipo de infecciones neumocócicas son menos frecuentes que la otitis media o la neumonía. Las entidades clínicas más frecuentes entre los casos con hemocultivo positivo son: bacteriemia sin foco de infección aparente (30-40%), neumonía (17-34%), y meningitis (14-34%). La morbimortalidad es alta (16-36% entre todos los adultos; 28-51% en los mayores de 65 años y en la infancia 1,3-6,6%).¹

Vacunas frente a neumococo

Vacuna polisacárida (clásica)

Las vacunas de polisacáridos se probaron por primera vez en 1911, pero hasta 1977 no se aprobó la primera vacuna 14 valente en EE.UU., donde en 1983 se aprobó la primera vacuna de 23 valencias frente a *S. pneumoniae* que contiene los polisacáridos capsulares de los siguientes serotipos: 1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9U,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F y 33F.

Las vacunas autorizadas comercialmente son: Neumo-23, Pneu-inmuney y Pneumovax 23.

La evaluación de su eficacia en adultos demostró que ésta disminuye con la edad y tan solo mantiene cierto nivel de intensidad en personas mayores de 65 años inmunocompetentes.

Precisamente, en el año 2008 un metaanálisis de la Cochrane² concluyó lo siguiente con respecto a su utilización para prevenir la infección neumocócica en adultos: existe gran evidencia de su eficacia frente a enfermedad neumocócica invasiva (OR 0,26; 95% CI 0,15-0,46), pero no existe evidencia científica concluyente con respecto a su eficacia frente a todas las causas de neumonía. Su utilización no ha demostrado reducción de todas las causas de mortalidad.

Por su parte, en niños, su eficacia es controvertida y los determinantes de su efectividad en la prevención han sido claramente menores.

Las limitaciones reconocidas de esta vacuna son las siguientes³:

- 1) Algunos de los serotipos incluidos en las vacunas son poco inmunógenos. Los polisacáridos del grupo 6 (6A y 6B), 14, 19F y 23F son incapaces de producir anticuerpos en niños menores de dos años (que son los serotipos más frecuentemente aislados en niños con infecciones sistémicas). En adultos presenta una pobre capacidad inmunógena.
- 2) Los niveles de anticuerpos específicos para los diferentes serotipos disminuyen sustancialmente después de 5 a 10 años de la vacunación.
- 3) La respuesta inmunológica producida por los antígenos de esta vacuna es independiente de las células T, por lo que no inducen memoria inmunológica. La respuesta que se induce es principalmente de tipo IgM.

Vacunas conjugadas frente a neumococo

Las vacunas antineumocócicas conjugadas fueron desarrolladas para intentar responder a varios temas pendientes⁴:

- 1) Aumentar la inmunogenicidad en niños menores de dos años.

- 2) Intentar buscar un efecto “booster” con la reinmunización.
- 3) Erradicar la enfermedad neumocócica invasiva.
- 4) Eliminar la fase de transmisión.

La idea de la unión de polisacáridos capsulares a una proteína se originó tras conocer que su unión covalente aumentaba la inmunogenicidad de los polisacáridos, especialmente, tras comprobar el éxito obtenido con la utilización de las vacunas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Las proteínas transportadoras utilizadas en las vacunas conjugadas de neumococos son las mismas que se utilizan en la vacuna de Hib: las toxoides de tétanos (T) y difteria (D), la toxina mutada no tóxica de difteria (proteína CRM₁₉₇) y el complejo de proteínas de membrana externa (OMPC) de *Neisseria meningitidis* del grupo B.

La única vacuna conjugada autorizada por la FDA y por la EMEA es la vacuna denominada “Prevenar”.

En definitiva, con esta vacuna se consigue un mecanismo de inducción favorecedor de memoria inmunológica que acompaña a una respuesta con mayor producción de anticuerpos, maduración de la respuesta de estos con alta avidéz y respuesta de clase IgG en su mayoría; pudiendo observar, además, que esta respuesta está presente en los primeros meses de vida.

Vacuna heptavalente

Está formada por el oligosacárido capsular del serotipo 18C y de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 6B, 9U, 14, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*, conjugadas de manera individual a la proteína CRM₁₉₇.

Tal y como se comenta en la discusión del interesante artículo contenido en este número de la revista y firmado por Villalobos Pinto E.⁵ su introducción supuso un avance en la prevención y tratamiento general de las infecciones bacterianas graves, observando un descenso de las mismas, según se confirma en la literatura científica, lo que supuso una modificación de los protocolos de actuación de determinados centros hospitalarios y sociedades científicas. Dado que la respuesta inmunológica se puede observar desde los primeros meses de vida, con sustento de evidencia científica suficiente, su introducción también marcó las modificaciones del protocolo de manejo en pediatría del síndrome febril sin foco.

Por otro lado, es de destacar un aspecto comentado por los mismos autores⁵: en un trabajo prospectivo de diez años de duración publicado en 2008⁶, se observa un incremento de la infección bacteriana grave a expensa de neumonías graves con derrame pleural complicado y disminución de los porcentajes de meningitis y sepsis en los grupos etáreos inferior a dos años y de 5 a 17 años; pues bien, la explicación que se atribuye a estos datos es la no inclusión de algunos serotipos en la vacuna heptavalente (principalmente serotipos 3 y 9), lo que podría suponer una justificación importante para el estudio e incorporación, en la práctica clínica habitual, de nuevas vacunas.

Vacuna conjugada trecevalente

Desarrollada sobre los fundamentos científicos de su antecesora (la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente), la vacuna trecevalente recibió la autorización europea

(EMA) para su uso en lactantes y niños pequeños en diciembre de 2009, encontrándose disponible en España desde junio de 2010. En la actualidad está aprobada en más de 100 países de todo el mundo (en diciembre de 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso en pacientes mayores de 50 años para prevenir neumonía y enfermedad neumocócica invasiva). Esta vacuna incluye los siete serotipos de la heptavalente (4,6B, 9U, 14, 18C, 19F y 23F) a los que se añaden otros 6 adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, y 19A) que son actualmente los responsables de la mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica. Utiliza la proteína transportadora CRM₁₉₇⁷.

Los trece serotipos de neumococo que cubre la vacuna conjugada trecevalente son los responsables de causar la mayoría de las ENI en adultos de 50 o más años de edad, incluyendo aquellas causas atribuibles a los serotipos más resistentes a los antibióticos.

Vacuna antineumocócica y tabaco

Un aspecto novedoso que queremos destacar en este editorial es la relación entre tabaquismo y vacuna antineumocócica. Tal y como se expresa en el artículo de la revista “Prevención de tabaquismo”, firmado por miembros del grupo TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) y del grupo de “Tabaco” (Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del tabaquismo) de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)⁸: existe suficiente evidencia sobre la eficacia de la vacuna antineumocócica así como del papel del consumo de tabaco como factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía neumocócica. En EE.UU. se recomienda incluir en el programa de vacunación a toda la población mayor de 65 años a pesar de no tener comorbilidad.

Los programas de vacunación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan, en su revisión de 2011⁹, la vacunación antineumocócica para los fumadores activos en la población entre 19-64 años independientemente de la comorbilidad o situación de riesgo.

Como conclusión, los autores españoles⁸ proponen, en base a la evidencia científica actual, incluir a la población fumadora (fumadores activos de ≥ 20 cigarrillos/día) o exfumadora (de al menos 20 cigarrillos/día o IPA ≥ 10) que han dejado de fumar en los 10 años previos, como nuevo grupo de riesgo subsidiario de vacunación antineumocócica.

A modo de recordatorio, sabemos que en la actualidad las recomendaciones de vacunación antineumocócica en España son algo heterogéneas en cuanto a su introducción en los calendarios vacunales de edad pediátrica tanto en la obligatoriedad de la misma como en la edad de su indicación.

El Ministerio de Sanidad establece las siguientes indicaciones para la vacuna antineumocócica:

- 1) Personas mayores de 65 años de edad con diversas comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC–, diabetes, hepatopatías, cardiopatías, asplenia, alcoholismo, paciente con asma bronquial tratados con corticoides sistémicos).
- 2) Leucemias, linfomas, receptores de trasplantes, nefropatías, síndrome nefrótico, enfermedades del tejido conectivo (sobre todo el lupus eritematoso sistémico).
- 3) Anemia de células falciformes.

- 4) Mayores de 65 años sin comorbilidad, en situaciones especiales de riesgo de sufrir infecciones neumocócicas (instituciones cerradas, residencias, etc).
- 5) Infección por el VIH (en fase inicial). Por el contrario en pacientes inmunodeprimidos graves no se recomienda.

Para finalizar nuestro artículo, y como conclusión del mismo, creemos que es recomendable, en función de la evidencia científica disponible, realizar estudios epidemiológicos prospectivos para conocer el verdadero impacto en la enfermedad neumocócica en la población infantil y adulta española. Y además, es necesario recomendar la vacunación en los grupos de riesgo y proponer nuevas estrategias de valoración de vacunación después de conocer los resultados del impacto de los citados estudios epidemiológicos.

J.A. Riesco Miranda*, M. Torres González
y D. del Puerto García
*Servicio de Neumología del Hospital
San Pedro de Alcántara, Cáceres.*

*CIBERES (Centro de Investigación Biomédica
de Enfermedades Respiratorias)
Correo electrónico: jantonio.riesco@gmail.com

Bibliografía

1. Fedson D, Musher D, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 553-608.
2. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD 000422.
3. Tuomanen E, Hibber P. Pneumococcal Vaccination in adults. En: Barlett JG, Thorner AR, editors. Up to date 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Jackowska T, Pluta J. Routine infant immunization with the 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: current perspective on reduced-dosage regimens. Arch Med Sci. 2012;3.
5. Villalobos Pinto E, Pérez Pérez A, Cano Fernández J, et al. Derrame pleural en pacientes hospitalizados en la era de la vacuna antineumocócica heptavalente. Revista de Patología Respiratoria. 2012 (en prensa).
6. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of the 7-valent conjugate vaccine. CID. 2008;46:174-82.
7. CDC. Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. MMWR. 2012;61(21).
8. Almirall J, Bello S, Riesco JA, Romero P, Jiménez C, Blanquer J, et al. Vacuna neumocócica en fumadores. Prev Tab. 2012;14(1):8-10.
9. CDC. Invasive pneumococcal disease and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 13) coverage among children aged ≤ 59 months-selected US regions, 2010-2011. MMWR. 2011;60:43.