

Vacuna conjugada antineumocócica en neumonías y otitis media aguda

Neumokokoaren aurkako txerto konjugatua pneumonietan eta erdiko otitis akutuan

N. García

Pediatra del CS Delicias Sur, Zaragoza.
Profesora Asociada Universidad de Zaragoza.
Comité Asesor de Vacunas de la AEP

INTRODUCCIÓN GENERAL

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, tanto en la población infantil como en los adultos. Incluyen enfermedades invasoras y no invasoras, como meningitis, sepsis, bacteriemia, infecciones ósteo-articulares, neumonía bacteriémica y no bacteriémica, sinusitis y otitis.

Debido a la importancia de estas infecciones y al hecho de disponer de vacunas efectivas, la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos (PCV7), disponible en ese momento, para su aplicación en los programas de vacunación infantil de los diversos países en 2007⁽¹⁾. En 2012 recomendó las vacunas conjugadas de 10 y 13 serotipos (PCV10, PCV13) en un documento de posicionamiento todavía hoy vigente⁽²⁾.

La utilización de las vacunas conjugadas frente a neumococo tuvo un objetivo inicial: disminuir la enfermedad neumocócica invasora por su morbilidad y mortalidad en las edades extremas de la vida. En la actualidad las vacunas conjugadas frente a neumococo (PCVs) se han implementado en 132 países (68%)⁽³⁾.

Desde el año 2003 el Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP) recomienda la vacuna conjugada y desde el año 2016 lo hace con el esquema 2+1⁽⁴⁾, al estar la vacuna incluida en el calendario nacional infantil por disposición del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2015.

En la actualidad, a las PCVs se les pide unos objetivos adicionales, además de disminuir la enfermedad neumocócica invasora (ENI) deben disminuir las enfermedades mucosales como neumonía y otitis media aguda (OMA), disminuir la densidad de la colonización nasofaríngea, generar inmunidad de rebaño y mejorar la susceptibilidad a antimicrobianos.

PESO DE LA ENFERMEDAD

La carga de la enfermedad neumocócica en los niños es difícil de estimar, en especial en las formas no invasivas como la neumonía y la OMA, que son las formas más frecuentes.

Globalmente, se estima que 476.000 muertes en menores de 5 años en todo el mundo se deben a infecciones neumocócicas. La morbilidad y la mortalidad son mayores en los países de baja renta⁽⁵⁾.

FORMAS CLÍNICAS

Entre las formas invasoras destaca la meningitis, sepsis, bacteriemia, neumonía bacteriémica y enfermedades osteoarticulares. De las formas no invasoras o mucosales neumonía, sinusitis y OMA. *Streptococcus pneumoniae* es la etiología bacterina más frecuente en la neumonía en niños menores de 5 años. El 30% de los niños han tenido, al menos, un episodio de OMA hacia los 3 años, siendo aproximadamente en el 40% de los casos por neumococo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

El neumococo es una bacteria de reservorio humano, se aloja en la nasofaringe posterior, desde allí por extensión directa puede producir formas mucosales (neumonía, otitis y OMA) o por diseminación hematogéna formas invasoras.

La posibilidad de difusión se asocia con factores irritantes de las mucosas como las infecciones víricas del tracto respiratorio superior (gripe y virus respiratorio sincitial) o la exposición al humo del tabaco. Hay serotipos con mayor potencial invasor como son el 5,1 y 7.

Como hecho clave para comprender la fisiopatología debemos conocer que la colonización nasofaríngea asintomática, muy frecuente en niños, precede a las enfermedades neumocócicas.

LAS VACUNAS NEUMOCÓCICAS CONJUGADAS EN LAS ENFERMEDADES MUCOSALES, NEUMONÍA Y OMA, COLONIZACIÓN NASOFARÍNGEA, INMUNIDAD DE REBAÑO Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Diversos trabajos han demostrado la inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las PCVs

TABLA I. EFECTO DE LA VACUNA CONJUGADA DE 13 SEROTIPOS EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) EN NIÑOS. ESTUDIOS PROSPECTIVOS.

Emplazamiento Autor Año de publicación	Tipo de estudio Pacientes origen	Edad	Definición Modo de diagnóstico	Épocas Periodos Tipos de vacunas	Resultados principales	Resultados complementarios
Francia Anglouvant 2014	Prospectivo / observacional Urgencias hospitalarias Multicéntrico	1-15 años	NAC con radiografía	3 periodos de 1 año de junio a mayo Pre-PCV13 (2009-2010) Transición (2010-2011) Post-PCV13 (2011-2012)	Disminución: 32% neumonías <2 años 16% 2-5 años	Disminución 63% Neumonía neumocócica
Israel Greenberg 2015	Prospectivo/ observacional Centro universitario Consultas y hospital	< 5 años	NAC con radiografía	3 periodos Pre-PCV (2002-2008) PCV7 (2010-2011) PCV13 (2012-2013)	68% reducción consultas ambulatorias NAC todas las causas 32% reducción ingresos hospitalarios NAC alveolar periodo PCV13	

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad; PCV7: vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos; PCV13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos.

en la enfermedad neumocócica invasora (ENI). En 2007 se inició un estudio prospectivo de todos los casos de ENI en niños menores de 15 años ingresados en todos los hospitales de la Comunidad de Madrid (estudio HERACLES), del cual podemos conocer el efecto de la vacuna en la ENI, tras la introducción de la misma en el calendario infantil sistemático. La incidencia en el periodo 2007-2010 (PCV-7 introducida en calendario) fue de 17,09/100.000 habitantes, y descendió a 7,70/100.000 habitantes en el periodo 2011-2012, tras la inclusión de la PCV-13 en junio de 2010 sustituyendo a la PCV-7⁽⁶⁾.

En la actualidad, tras la implementación de las vacunas conjugadas en muchos países se ha podido conocer que, además de disminuir la ENI, estas vacunas tienen un importante impacto en otros objetivos como la neumonía y otitis, mucho mayor del esperado, debido a factores relevantes como la colonización nasofaríngea, la cobertura vacunal y la inmunidad de rebaño. Como valor añadido se ha detectado mejor sensibilidad a antibióticos en los neumococos que colonizan la nasofaringe tras años de implementación de las vacunas.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la que se presenta en un sujeto que no ha sido hospitalizado en los 7 días previos o bien la que aparece en una persona ingresada en las primeras 48 horas. Se estima que entre

15-23% requieren ingreso. Es una importante causa de mortalidad en niños menores de 5 años en el mundo.

La mayoría de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) (80-90%) se presenta como neumonía, pero solo el 10-20% de la neumonía neumocócica es bacteriémica, existen dificultades para monitorizar adecuadamente el efecto de las PCVs en la NAC, por ello en ocasiones se recurre a datos de ingreso hospitalario. No existe duda de que la incidencia de neumonía ha descendido en los últimos años y entre los factores que han influido tiene un papel predominante la vacunación infantil frente a neumococo.

Tras la utilización de PCV7 en Estados Unidos se observó en niños menores de 2 años una reducción de ingreso por neumonía del 43,2% (IC 95% 34,9 a 51,6), no siendo tan importante el efecto en otros grupos de edad⁽⁷⁾. En el mismo país, en Tennessee, la comparación del índice de ingresos por neumonía en menores de 2 años apuntó a una reducción del 72%⁽⁸⁾.

Recientemente dos estudios prospectivos han estudiado el efecto de la vacuna conjugada frente a neumococo en la NAC con confirmación radiológica, en niños. En Francia un estudio observacional prospectivo en niños de 1 mes a 15 años, para valorar el impacto en la reducción de la NAC, multicéntrico en 8 departamentos de urgencias pediátricas en el periodo de junio 2009-junio 2012, dividido en 3 subperiodos, encuentra, tras 2 años de la introducción de PCV13: una reducción del 32% ($p<0,001$) en el

número de casos por NAC por todas las causas en niños <2 años. Del 17% ($p<0,001$) de reducción en el número de casos por NAC por todas las causas en niños 2-5 años y 63% ($p=0,002$) de reducción de las neumonías neumocócicas en niños <16 años⁽⁹⁾. En Israel un estudio observacional prospectivo en curso para valorar el impacto de PCV7/13 en la reducción de las consultas ambulatorias y hospitalizaciones por NAC alveolar, en un centro universitario, en niños menores de 5 años, en el periodo julio 2002- junio 2013, con 3 subperiodos: demuestra una reducción global del 68% (IC al 95% 61-73) de reducción en las consultas ambulatorias por NAC por todas las causas. Y un 32% (IC al 95% 22-39) de reducción en los ingresos hospitalarios por NAC por todas las causas⁽¹⁰⁾ (Tabla I).

OMA

Es la forma clínica más frecuente de infección neumocócica en niños y el diagnóstico más frecuente asociado a la prescripción antibiótica en Pediatría de Atención Primaria.

Comparado con 5 emplazamientos, España tiene la tasa de incidencia de OMA de las más altas de Europa, con unos 387 casos por 1.000 habitantes/año, principalmente concentrada en niños de 0-2 años; además de la incidencia más alta de episodios recurrentes.

Las nuevas vacunas conjugadas son también efectivas frente a la OMA⁽¹¹⁾. En Israel, el uso de la VNC7 seguida de la VNC13 ha conseguido la casi eliminación de la OMA producida por los serotipos contenidos en ambas vacu-

nas, lo que ha conducido a una disminución de la OMA neumocócica y de todas las OMA del 77% y 60%, respectivamente.

La VNC10 ha demostrado en un estudio llevado a cabo en Finlandia una reducción del 26% de OMA en niños de 1-2 años, pero no en otras edades.

Colonización nasofaríngea y sensibilidad a antibióticos

En un estudio multicéntrico realizado en Francia⁽¹²⁾ en niños de 6 meses-2 años con OMA, se estudiaron muestras de faringe posterior, encontrándose que la portación nasofaríngea disminuye conforme se implementa la vacuna PCV, 16% reducción en portación de neumococo, 35% reducción en portación de neumococos incluidos en PCV7. La resistencia a penicilina disminuye en los 3 años del estudio: 15,4%, 10,6%, 6,7%.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007; 82: 93-104.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines; WHO position paper—2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87: 129-44.
- WHO/IVB Database, as of 05 September 2016. Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization.
- Moreno Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2016. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 60.e1-3.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374: 893-902.
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al.; HERACLES Study Group. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20: 1524-30.
- Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 369: 155-63.
- Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(44): 995-8.
- Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(7): 918-24. doi: 10.1093/cid/ciu006.
- Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv JB, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine.* 2015; 33(36): 4623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.062.
- Manual de vacunas en línea. Neumococo. Disponible en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#5> [Consultado el 21 de octubre de 2016].
- Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(3): 297-301.