

Vacuna antineumocócica: indicaciones, momento y resultados

M. Vilá^a y S. Bello^b

^aProfesor Asociado. Universitat de Lleida. Sección de Neumología. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^bProfesor Asociado. Universidad de Zaragoza. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue representando, a pesar de los importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento registrados en las últimas décadas, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, donde alcanza el primer lugar como causa de muerte por infección y el sexto en la mortalidad general. En 1998, la OMS estimó en más de 3,7 millones las muertes producidas en el mundo por infecciones del tracto respiratorio inferior¹. Aunque la incidencia real de la NAC resulta difícil de establecer, se ha estimado en nuestro país en 2-10 casos por 1.000 habitantes/año², similar a la de otros países de nuestro entorno³, con una mortalidad de 16/100.000/año⁴. La mayor parte de las NAC son tratadas con éxito fuera de los hospitales, pero aproximadamente el 20% de los casos requiere el ingreso hospitalario, y en torno al 10% de los hospitalizados necesitan tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{3,5}. La incidencia de la NAC se incrementa de forma significativa en las edades extremas, y alcanza 25-35 casos por 1.000 habitantes/año en personas mayores de 70 años. Ello se debe a que este período de la vida se caracteriza por una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y debilitantes, más frecuentes en los varones, que son importantes factores de riesgo para presentar neumonías². El incremento de la esperanza de vida, y por tanto de la proporción de personas de edad avanzada, así como del número creciente de sujetos con algún grado de inmunodeficiencia (tratados con esteroides de forma prolongada, trasplantados, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y el aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas graves han supuesto también una variación en el espectro etiológico de la NAC y en sus formas de presentación clínica⁶. La variación en la frecuencia relativa de los diferentes agentes causales de NAC objetivada en los estudios publicados al respecto ha sido en ocasiones notable, y ha dependido, entre otros factores, del área geográfica, el tipo de po-

blación explorada y la diversidad y la precisión de los métodos diagnósticos aplicados^{2,6}.

Streptococcus pneumoniae sigue siendo, sin duda, el microorganismo que con mayor frecuencia causa NAC, con independencia de la comorbilidad, la edad, e incluso la gravedad de la enfermedad. Aunque el conocimiento del germen causal de la NAC es básico para el óptimo manejo de esta afección, y mejor cuanto más precoz sea, lo cierto es que, aunque se empleen técnicas diagnósticas adecuadas, en aproximadamente el 50% no se puede establecer su etiología. Sin ninguna duda, *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente de NAC en todo el mundo, y este hecho ha sido constatado desde hace más de 100 años hasta los últimos estudios publicados⁷⁻⁹. La alta frecuencia de infecciones por este germen y el hecho de que se está produciendo en todo el mundo un aumento preocupante de la resistencia a los antibióticos nos debe hacer meditar sobre la gran importancia de este microorganismo. Además, la mortalidad tampoco es despreciable; en Estados Unidos produce 40.000 muertes al año¹⁰. Todo ello hace que las infecciones neumocócicas tengan una gran importancia, lo que obliga a buscar medidas de prevención, como la utilización de vacunas para reducir su incidencia, mortalidad, resistencia a antibióticos y consecuencias socioeconómicas.

Vacuna neumocócica. Historia

Desde los trabajos de Wrigh en 1911, que utilizó una vacuna de células muertas para prevenir la neumonía neumocócica en mineros sudafricanos, la vacuna, como la usada actualmente, fue desarrollada por primera vez a gran escala durante la Segunda Guerra Mundial en Estados Unidos. Sin embargo, con la introducción de las sulfamidas y la penicilina, la vacunación para este tipo de infección entró en desuso. No obstante, en la década de los sesenta, a pesar del uso de antibióticos, la mortalidad por bacteriemia neumocócica era del 20%. Esto llevó a algunos autores a revalorar la necesidad de la vacuna neumocócica, aunque no llegó a utilizarse de forma significativa hasta 1978, cuando un tipo de vacuna de 14 serotipos se lanzó al mercado. Esta vacuna se modificó más tarde, e incluye 23 de los serotipos más frecuentes que producían la mayor parte de las infecciones neumocócicas, y se comercializó en 1983.

Correspondencia: S. Bello Dronca.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.
P.º Sagasta, 32-38, esc. 2.ª, 6.º B. 50006 Zaragoza. España.
Correo electrónico: sbello@meditex.es

Composición

La vacuna estándar se compone de 23 de los 84 serotipos identificados 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 33F¹⁰. Estos serotipos cubren una gran proporción de enfermedades neumocócicas en niños y adultos (más del 90%). En un estudio realizado en Guipúzcoa sobre 784 cepas que produjeron enfermedad neumocócica, entre el 91 y el 98% de éstas estaban presentes en la vacuna, y más del 95% de las cepas multirresistentes y las cepas con pérdida de sensibilidad a la penicilina¹¹. Está compuesta de 25 µg de cada uno de los serotipos suspendidos en 0,5 ml, y como conservante incluye timerosal.

Indicaciones

En España, las indicaciones establecidas por el Ministerio de Sanidad para las personas mayores de 65 años de edad, en presencia de comorbilidad (enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hepatopatías, cardiopatías, asplenia, alcoholismo, asma bronquial sólo si incluye corticoides sistémicos), son las siguientes¹²:

- Leucemias, linfomas, trasplantados, nefropatías, síndrome nefrótico, enfermedades del tejido conectivo (sobre todo el lupus eritematoso sistémico).
- Anemia de células falciformes.

Para los mayores de 65 años sin comorbilidad en situaciones especiales (instituciones cerradas, residencias, factor de riesgo para infección neumocócica, etc.) son las siguientes:

- Infección por el VIH (infección en fase inicial).
- En los pacientes inmunodeprimidos graves no se recomienda.
- Fístulas cerebrospinales.

En Estados Unidos se recomienda incluir a todos los sujetos de ≥ 65 años de edad, a pesar de no tener comorbilidad.

En caso de iniciar tratamiento inmunosupresor se podría indicar 2 semanas antes del inicio del tratamiento o 3-4 semanas después, y en caso de esplenectomía electiva, se aconseja administrar la vacuna 2 semanas antes, ya que en pacientes inmunodeprimidos y en esplenectomizados los valores de protección de la vacuna pueden ser menores. También se puede administrar a los 7 meses postrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los estudios realizados en sujetos asmáticos no apoyan su uso rutinario. Sheikh A et al¹³ revisan los estudios aparecidos en la bibliografía y encuentran una escasa evidencia que apoye el uso rutinario de la vacuna neumocócica en asmáticos. Sólo un estudio realizado en 30 niños asmáticos objetiva que en los vacunados se redujeron las exacerbaciones por asma en una proporción de 10:7 (por niño y año). Se requiere un gran estudio aleatorizado de la eficacia de esta vacuna en niños y adultos asmáticos para establecer conclusiones más fidedignas.

Especial interés tienen los estudios practicados con la vacuna neumocócica en pacientes con VIH. En pacientes

VIH+, el neumococo es la bacteria más frecuente como causa de neumonía. Estos pacientes tienen 10-100 veces más riesgo de contraer una neumonía neumocócica y bacteriemia. Los estudios sobre la utilidad y la inmunogenicidad de la vacuna son contradictorios. No está claro si hay una correlación entre la respuesta y los CD4¹⁴, aunque se ha sugerido que podría producirse una buena respuesta si el recuento de CD4 está por encima de 400-500. French et al¹⁵, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, muestran que la vacuna no fue eficaz en 1.392 pacientes de 15-55 años de edad infectados por el VIH, y aun hubo más neumonías en el grupo tratado. Breiman et al¹⁶, por el contrario, indican una protección contra la infección invasiva en sujetos blancos infectados por el VIH, pero no en los afroamericanos. A pesar de los estudios contradictorios sobre su uso, se recomienda administrarla en la infección por el VIH en fase inicial o en el momento del diagnóstico.

La vacuna se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular, habitualmente en el músculo deltoides. Se puede administrar junto a la vacuna antigripal, pero con 2 vías distintas¹⁷, habitualmente una en cada brazo.

Efectos secundarios

Los estudios realizados nos indican que es una vacuna con buena seguridad, ya que los efectos secundarios graves son muy infrecuentes. Los más frecuentes son las reacciones locales leves (50%), como el eritema-pápula, el dolor local y las mialgias. La fiebre alta o las molestias locales más importantes se presentan en menos del 1% de los casos¹⁰. Los fenómenos anafilácticos han sido descritos de forma excepcional. Las reacciones adversas más graves se pueden evitar si no se llevan a cabo revacunaciones antes de los 3 años. Esto estaría relacionado con el elevado número de anticuerpos aún presentes en el suero de estos pacientes. El valor de anticuerpos prevacunación se correlaciona con el riesgo de reacciones adversas en la primera dosis¹⁸. Jackson et al¹⁹ consideran que los efectos secundarios relacionados con la revacunación están más relacionados con el valor de anticuerpos que con el tiempo transcurrido entre la primera dosis y la revacunación. No hay contraindicaciones absolutas con este tipo de vacuna, aunque se considera más adecuado no administrarla durante el embarazo, o al menos utilizarla a partir del segundo trimestre. En pacientes muy inmunodeprimidos la vacuna podría no estar indicada por su posible ineficacia, aunque una alternativa en los pacientes que siguen un tratamiento inmunosupresor sería administrar la vacuna 2 semanas antes o 3-4 semanas después del tratamiento.

Revacunación

Las indicaciones de revacunación según los Centers for Disease Control and prevention (CDC)¹⁰ son las siguientes:

- Mayores de 65 años que se vacunaron hace 5 años o más y que tenían menos de 65 años en el momento de la vacunación.

- Individuos entre 2 y 64 años esplenectomizados o con anemia de células falciformes.
- Mayores de 10 años: revacunación a los 5 años.
- Individuos de ≤ 10 años: revacunación a los 3 años.
- Inmunodeprimidos (VIH, leucosis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor, trasplantados): revacunación a los 5 años (≤ 10 años, a los 3 años).

A pesar de estas recomendaciones los estudios realizados al respecto no muestran evidencias importantes que valoren consistentemente la revacunación y, por tanto, no están muy claras las recomendaciones que deben seguirse. Es evidente que los anticuerpos generados por la vacuna declinan con el tiempo y esto debe ir unido a la pérdida de su eficacia. Hay estudios que demuestran una disminución de los anticuerpos del 30-80% 3-5 años después de la vacunación²⁰. Otros^{21,22} demuestran una disminución de la eficacia de la vacuna 6 años después de su administración, también relacionada con la edad. La magnitud sobre la respuesta de anticuerpos que produce la revacunación son contradictorios: mientras unos estudios²² muestran que el valor de anticuerpos es similar en la primera vacunación y en la revacunación, otros autores²³ en cambio encuentran una respuesta significativamente inferior en la revacunación. En el Reino Unido sólo se indica la revacunación en individuos de riesgo con una disminución de los valores de anticuerpos después de 3-10 años, y no se recomienda antes de los 3 años porque la elevada concentración de anticuerpos circulantes aumenta el riesgo de reacciones adversas²⁴. A pesar de todo lo expuesto, y como manifiesta Ortqvist, parece que lo razonable y lógico es revacunar a todos los pacientes a quienes se indicó la vacunación 5 años antes²⁵.

Inmunogenicidad

La vacuna clásica de polisacáridos desencadena en el organismo una estimulación de células B con producción de anticuerpos, que aparecen a las 2-3 semanas de la vacunación y de forma no uniforme para los distintos serotipos. Probablemente, los factores genéticos con transmisión autosómica dominante pueden contribuir a este tipo de respuesta²⁶. En la estimulación antigénica de esta vacuna no hay participación de linfocitos T, por lo que la respuesta de anticuerpos es más limitada (ausencia de colaboración T-B), y además no provocan efecto memoria; por tanto, no se puede considerar un inmunógeno ideal. El estímulo inmunológico de la vacuna varía, además, con la edad de los pacientes y las enfermedades de base. Este tipo de vacuna no puede utilizarse en niños menores de 2 años porque no induce inmunidad, y es menos inmunógena en pacientes mayores de 65 años o con enfermedades de base. En pacientes con una notable inmunodepresión, la vacuna no induce ninguna respuesta o ésta es escasa²⁷. Una buena respuesta sería la que induciría un aumento del doble de anticuerpos prevacuna o valores de 250-300 ng/ml, aunque quizá sería más aceptable valorar como buena res-

puesta la calidad de los anticuerpos y su capacidad fagocítica¹⁷. Aunque se considera que la primera respuesta de anticuerpos es de tipo IgM y posteriormente IgG, la realidad es que a los pocos días de la vacunación se encuentran anticuerpos específicos IgG e IgM, aunque sólo persisten los de tipo IgG durante un promedio de 5 años²³. Estos anticuerpos parece que protegen contra infecciones por neumococo, fundamentalmente invasivas, pero no lo hacen frente a infecciones no bacteriémicas ni a la colonización de la vía aérea ni a las reagudizaciones neumocócicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²⁸.

Eficacia

Los estudios sobre la eficacia de esta vacuna en prevenir la neumonía neumocócica parten con los inconvenientes derivados de la dificultad en identificar la neumonía de causa neumocócica y también de la menor incidencia de las enfermedades pulmonares neumocócicas invasivas. Las conclusiones de los muchos estudios presentes en la bibliografía sobre la eficacia de la vacuna de polisacáridos son controvertidos: algunos muestran eficacia^{29,30} y otros no^{31,32}. Aunque es probable que la eficacia media según los diferentes estudios sea del 40-50%, hay que diferenciar la protección frente a la neumonía neumocócica (escasamente establecida) de la inducida frente a la infección invasiva, que sí parece existir, incluso en ancianos²⁵. En un estudio publicado recientemente sobre la eficacia de la vacuna polisacárida de 23 serotipos en adultos de países desarrollados, se indica que no se pueden extrapolar a estos países los estudios llevados a cabo en países subdesarrollados porque los serotipos y el índice de ataque de la infección pueden ser diferentes. Cuando se han valorado meta-análisis de estudios realizados en los países desarrollados, éstos no han demostrado protección contra la neumonía neumocócica y, aunque tampoco lo han hecho de forma unánime respecto a las formas invasivas, la mayoría de estudios observacionales confirman un efecto protector contra las bacteriémicas²⁵. Sin embargo, aún resta por demostrar el efecto protector sobre la mortalidad en los países desarrollados³³.

Los estudios de coste-eficacia realizados en ancianos y en pacientes con EPOC han resultado beneficiosos, ya que han propiciado un ahorro económico³⁴; aunque en un ensayo realizado en Cataluña en personas menores de 65 años no se constató este efecto de ahorro de recursos³⁵. Por último, se ha objetivado un índice de coste-eficacia más favorable en la vacuna aplicada en áreas como la nuestra, con una alta prevalencia de cepas de neumococos resistentes a los antibióticos³⁶.

Neumonía neumocócica

El primer estudio realizado con la vacuna inicial de 14 serotipos se llevó a cabo en sujetos jóvenes y sanos que trabajaban en la minería del oro en Sudáfrica³⁷, en el que participaron 9.000 trabajadores y se concluyó con una protección significativa de ésta. Sin embargo, la misma vacuna no demostró protección contra la neumo-

nía en 12.000 sujetos de Papúa-Nueva Guinea, aunque sí redujo la mortalidad en otra serie³⁸. Otros estudios realizados más tarde aportan resultados contradictorios, con unos efectos positivos en ciertos casos^{39,40} y en otros una ausencia de protección^{41,42}. Sin embargo, estos estudios presentan diferencias metodológicas y, en algunos, deficiencias, como la falta de placebo controlado o doble ciego, lo cual dificulta su interpretación y la comparación entre ellos. Dos de estos estudios se realizaron en personas mayores: Koivula et al⁴⁰ estudiaron 2.800 personas de más de 60 años a quienes se aplicó la vacuna de 14 serotipos, y Honkanen et al⁴² incluyeron a 27.000 personas de más de 65 años a quienes se administró la vacuna de 23 valentes, y ninguno de los 2 encontraron datos que indicaran protección contra la neumonía neumocócica u otro tipo de neumonía. Otro estudio³², realizado con la vacuna de 23 serotipos en cerca de 700 pacientes de 50-85 años de edad, tampoco encontró protección para la neumonía, especialmente en ancianos, y se indicó, al igual que en 2 metaanálisis^{28,43}, que no hay datos concluyentes sobre la eficacia de la vacuna neumocócica para prevenir la neumonía.

Sin embargo, Nichol et al⁴⁴ encontraron que la utilización de la vacuna neumocócica se asoció en personas mayores de 65 años y con enfermedades crónicas a una disminución significativa del riesgo de hospitalización para la neumonía y la influenza. No obstante, hay que tener en cuenta que a una gran parte de estos pacientes se les administró también la vacuna antigripal que por sí sola reduce la necesidad de hospitalización por gripe o neumonía, así como la mortalidad⁴⁵. De la misma forma, Christenson et al⁴⁶, en un estudio a gran escala realizado en Suecia durante 3 años con 250.000 personas de más de 65 años, valoraron los efectos que sobre la salud tenía asociar la vacuna neumocócica de 23 serotipos y la antigripal. La incidencia de tratamiento hospitalario fue menor en los vacunados que en los no vacunados: 263 frente a 484 para la influenza (46%), 2.199 frente a 3.097 (29%) para la neumonía, 64 frente a 100 (46%) para la neumonía neumocócica, y 20 frente a 40 (50%) para la enfermedad neumocócica invasiva. El total de mortalidad fue un 57% menor en los vacunados (15,1 frente a 34,7/100.000 habitantes/año). Aunque estos hallazgos muestran que la vacunación produce sustanciales efectos beneficiosos sobre la salud y una reducción de la mortalidad en este grupo de edad, debemos preguntarnos si estos datos tan favorables serían similares en los meses del año en que no hay epidemia gripal y el papel exacto que cumple cada una de las vacunas por separado.

Enfermedad invasiva neumocócica

Al contrario que con la neumonía neumocócica, la gran mayoría de estudios muestran que la vacuna neumocócica es efectiva para prevenir la enfermedad invasiva por neumococo. En los estudios de Sudáfrica y Nueva Guinea se indicó una protección del 80%^{29,30,38} para prevenir la neumonía bacteriémica en adultos jóvenes, y estos resultados se confirmaron en un metaanálisis²⁸ que incluía más de 40.000 personas reclutadas

durante más de 20 años y se observó una reducción de la neumonía bacteriémica en adultos de bajo riesgo (sanos y de menos de 55 años). Otras series que estudiaron a personas de edad avanzada muestran una eficacia del 50-80% para prevenir la enfermedad invasiva neumocócica^{21,42,47}. Uno de ellos⁴⁷, realizado en Estados Unidos por los CDC, concluye que la vacuna polisacárida puede ser efectiva en pacientes inmunodeprimidos. El neumococo es también, con mucho, el agente productor de neumonías en los pacientes infectados por el VIH, con un riesgo hasta 100 veces mayor de presentar neumonía neumocócica y bacteriemia. Los resultados sobre su eficacia son controvertidos, aunque, en general, inducen menos respuesta inmunológica que en los adultos jóvenes. Se considera que esta respuesta sería aceptable si el valor de CD4 es superior a 400-500/ μ l, aunque hay discrepancias sobre la relación significativa entre el valor de CD4 y la magnitud de ésta⁴⁸. Un estudio realizado en Uganda¹⁵ con más de 1.000 pacientes VIH+ de 15-55 años de edad, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, no indica una protección frente a la neumonía neumocócica y, por el contrario, el grupo vacunado presentaba más incidencia de neumonía. En cambio, en otro ensayo norteamericano los resultados fueron positivos respecto a la disminución de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes VIH+, pero sólo en sujetos de raza blanca, no así en los de raza negra¹⁶. Los datos positivos que tiene la vacuna sobre la enfermedad neumocócica invasiva son corroborados en una serie muy reciente⁴⁹ realizada en una población de 47.365 sujetos de 65 años o más durante 3 años, en los que se observó que la vacuna polisacárida disminuía significativamente el riesgo de experimentar neumonía neumocócica bacteriémica. Sin embargo, no redujo el riesgo de presentar cualquier tipo de neumonía neumocócica, con requerimiento de ingreso o tratada de forma ambulatoria. Los autores del estudio concluyen que la vacuna polisacárida, aunque redujo el riesgo de bacteriemia, no tuvo ninguna influencia para disminuir las neumonías neumocócicas no bacteriémicas, por lo cual hay que buscar otras estrategias para reducir la causa más frecuente de neumonía en este tipo de población.

Vacuna conjugada

El hecho de que la vacuna polisacárida clásica no sea efectiva en niños menores de 2 años, ha inducido a buscar alternativas en esta población especialmente vulnerable a las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*, incluida la meningitis. Se ha conseguido introducir una vacuna conjugada contra el neumococo y se ha logrado que su antígeno sea T-dependiente mediante un transportador proteico asociado a los polisacáridos capsulares. Esta vacuna induce una respuesta de células T helper 2, la estimulación de células B específicas de polisacárido con producción de anticuerpos IgG por células plasmáticas y células memoria. No se ha conseguido la proteína ideal que se pueda unir a los 23 polisacáridos y se han usado varios péptidos, incluidas las proteínas de la membrana externa del meningococo, el

toxide tetánico y la toxina diftérica, que solamente consiguen unirse a unos pocos antígenos. Una vacuna conjugada de 7 serotipos ha sido autorizada en algunos países —en Estados Unidos ya lo fue en el año 2000— y cubre el 50-80% de los serotipos que causan infección neumocócica invasiva en niños: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F⁵⁰. También se han estudiado formulaciones conjugadas monovalentes con serotipo 6B, y este tipo de vacuna en los pacientes de 55-75 años con EPOC, en una serie la vacuna mostró protección contra la infección neumocócica⁵¹. Sin embargo, otros estudios realizados en adultos no han conseguido tan buenos resultados, atribuyéndose a que éstos pueden tener más anticuerpos prevacunación por infecciones previas, en quienes la vacunación provocaría un estímulo menor, y también por el hecho de que la vacuna conjugada tenga muchos menos serotipos que la clásica. Sin embargo, es evidente que hacen falta más estudios en adultos para esclarecer estos hechos^{52,53}. También se han empleado vacunas de 9 serotipos (añadiendo el 1 y el 5) y de 11 serotipos (añadiendo además el 3 y el 7V) con una cobertura del 70-90% en muchos países⁵⁴.

Las vacunas conjugadas producen anticuerpos anticapsulares en la saliva de los niños y reducen el estado de los portadores nasofaríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna, que son los que más frecuentemente se asocian con la resistencia a la penicilina, aunque paralelamente se ha observado un aumento de portadores de otros serotipos no incluidos en la vacuna⁵². Dagan et al⁵⁵ demuestran su utilidad en la reducción del estado de portador en niños menores de 2 años y concluyen su estudio afirmando que la vacuna disminuiría la incidencia, la morbilidad y la mortalidad de la infección neumocócica, además de los portadores y la resistencia a los antibióticos. King et al⁵⁶ refieren otro resultado interesante, al observar una buena respuesta de los anticuerpos IgG en niños inmunodeprimidos VIH+.

Eskola et al⁵⁷ valoraron la eficacia de la vacuna heptavalente en 1.662 niños para reducir la otitis aguda media, cuya causa bacteriana más frecuente es de tipo neumocócica. Durante el estudio se produjeron 2.596 episodios de otitis aguda; los vacunados presentaron un 6% menos de otitis de cualquier etiología y un 57% menos de otitis neumocócica con serotipos incluidos en la vacuna; también se observó una disminución del 34% de neumonías neumocócicas. Sin embargo, en contraposición hubo un aumento del 33% del número de otitis de otros serotipos no incluidos en la vacuna.

La vacuna conjugada necesita dosis repetidas: se recomienda en principio 3 dosis con un mínimo de 6 semanas entre dosis a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 12-15 meses⁵⁸.

Como podemos observar en los distintos estudios publicados en la bibliografía sobre la vacuna conjugada, parece que puede ser efectiva para prevenir en los niños menores de 2 años la neumonía neumocócica (fundamentalmente grave), la enfermedad invasiva neumocócica, la otitis de los serotipos incluidos en la vacuna, la disminución del estado de portador y las resistencias a antibióticos. Sin embargo, hay varias circunstancias que aún no quedan claras, como la dosis óptima y la dura-

ción de la protección, y es preciso realizar más estudios en adultos y enfermos inmunodeprimidos para valorar su eficacia en estas poblaciones diana. Además, la necesidad de dosis repetidas, su alto precio y el menor número de serotipos que técnicamente se pueden introducir dificulta su amplio uso por el momento. No obstante, muy recientemente han aparecido publicaciones prometedoras. Whintey et al⁵⁹ han estudiado la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva después de la introducción de la vacuna conjugada en 7 áreas geográficas de Estados Unidos, que abarcaban unos 16 millones de habitantes. El estudio se realizó desde 1998 a 2001, teniendo en cuenta que esta vacuna se introdujo en este país en 2000. El índice de enfermedad invasiva neumocócica descendió, de media, de 24,3/100.000 habitantes en 1998-2000 a 17,3/100.000 habitantes en 2001. Esta disminución fue superior en niños menores de 2 años, y en este grupo el índice de enfermedad invasiva era un 69% menor en 2001. También disminuyó la incidencia de enfermedad invasiva en adultos: un 32% menos en adultos de 20-39 años, un 8% en adultos de 40-65 años y un 18% en mayores de 65 años. Es muy interesante resaltar que las infecciones causadas por cepas resistentes a la penicilina fueron un 35% menores en 2001 que en 1999 (4,1/100.000 frente a 6,3/100.000; $p < 0,001$). Los autores concluyen su estudio afirmando que la vacuna conjugada previene la enfermedad invasiva en los niños pequeños (en quienes la vacuna está especialmente indicada) y reduce también el índice de enfermedad en los adultos. Además, estos autores indican que es una herramienta efectiva para reducir la enfermedad causada por cepas resistentes.

En otro estudio⁶⁰, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en Sudáfrica con una vacuna conjugada de 9 serotipos en vez de los 7 clásicos, se llevó a cabo la vacunación de 19.922 niños. Los resultados indican que se redujo en un 20-25% la incidencia de neumonía confirmada radiológicamente. La enfermedad neumocócica invasiva disminuyó un 83% para los serotipos de la vacuna en pacientes VIH- y en un 65% en VIH+. También disminuyó la incidencia de enfermedad invasiva causada por cepas resistentes a la penicilina en un 67%, y en un 56% al cotrimoxazol.

Nuevas directrices en la vacunación antineumocócica

Se están estudiando nuevos modelos de vacunación para mejorar los resultados actuales. Buchanan et al⁶¹, de forma experimental, asociaron IL-12 a la vacuna neumocócica y consiguieron una mayor respuesta de anticuerpos y de células T y *natural killer*. Sin embargo, los estudios realizados en humanos no han sido positivos en principio⁶². Otras líneas de trabajo muy prometedoras buscan utilizar como vacunas los antígenos proteicos comunes para todos los serotipos, lo que solucionaría el problema de las vacunas actuales, en que el número de serotipos es limitado, e indicarían respuestas inmunológicas potentes. Diferentes proteínas se han barajado como candidatas a estas novedosas vacunas, como son: PspA (proteína A de superficie), PsaA (adhe-

sina A de superficie), Cbp A (colina unida a proteína A), Sps A (IgA secretada por neumococo unida a proteína), neumolisina y neuraminidasa⁶³⁻⁶⁸. La proteína que parece tener más futuro es la proteína A de superficie del neumococo (PspA), ya que los estudios realizados en animales y humanos demuestran que el hecho de presentar en suero anticuerpos contra esta proteína protege contra infecciones neumocócicas y su disminución en exceso se asocia con una mayor frecuencia de infección neumocócica invasiva⁶⁹. Bosarge et al⁷⁰, en un estudio practicado en ratones con PspA, observaron que los animales vacunados presentaban un aumento significativo de la supervivencia en relación con placebo al inducirles infección por neumococo. A los 7 meses, todos los animales inmunizados sobrevivieron a una dosis letal de neumococo en comparación con uno de 9 de casos control (lo cual fue estadísticamente significativo). Esta protección fue observada también cuando los animales fueron expuestos a cepas diferentes de las de la vacuna, lo cual sugiere que hay protección cruzada entre cepas. Otro estudio realizado en animales, a los que se administró la vacuna PspA nasal, ha demostrado que ésta puede prevenir el estado de portador intranasal, la infección pulmonar y la sepsis por *S. pneumoniae*, y también la reactividad cruzada⁷¹. De forma muy interesante, Nabors et al⁷² demuestran la efectividad y la seguridad de la vacuna PspA en adultos jóvenes. Mediante el empleo de fragmentos de PspA tomados de la región alfa-helicoidal del neumococo, estos autores objetivaron un incremento significativo de anticuerpos y una reactividad cruzada con una amplia y duradera protección. A pesar de las buenas perspectivas que puede ofrecer esta vacuna, es necesario realizar más estudios en humanos que demuestren la eficacia clínica.

Las vacunas de ADN, aprovechando el conocimiento del genoma del neumococo, son una importante alternativa de futuro. Wizemann et al⁷³ identificaron moléculas que pueden ser usadas en vacunas contra infecciones neumocócicas; 97 genes y sus fragmentos fueron estudiados como potenciales vacunas; se identificaron 6 nuevos antígenos que protegían contra dosis letales de neumococo, y se demostró una buena inmunogenicidad durante la infección humana. Las vacunas de ADN son una buena perspectiva de futuro porque, además de ofrecer una protección amplia para los distintos serotipos de neumococo, ofrecen otras ventajas a tener en cuenta: *a*) las vacunas de ADN son más fáciles de producir y purificar, con un bajo coste de producción y un uso potencial más amplio, y *b*) son más estables al calor que las vacunas clásicas y su almacenamiento es menos problemático. Estas características son muy importantes para su utilización en países en vías de desarrollo.

Como resumen, podríamos establecer las siguientes conclusiones:

– La alta frecuencia, la mortalidad y la resistencia a los antibióticos de la infección neumocócica obligan a utilizar la vacuna neumocócica y a buscar una nueva vacuna más efectiva, con independencia de realizar una política sanitaria enérgica con educación de la población y de los profesionales para utilizar adecuadamente los antibióticos. Ya algunos estudios, como los realizados en el área

de Memphis, en Estados Unidos, o en Islandia, han demostrado que es posible luchar contra la resistencia al neumococo con una política sanitaria adecuada^{74,75}.

– La efectividad de la vacuna clásica polisacárida de 23 serotipos en la prevención de la neumonía está poco definida, pero es claramente eficaz en la prevención de la enfermedad invasiva en pacientes inmunocompetentes, incluidos los ancianos, y también puede ser efectiva en algunos grupos de sujetos inmunodeprimidos.

– La vacuna polisacárida se recomienda en personas entre 2 y 64 años de edad con un alto riesgo de presentar una enfermedad neumocócica y en todas las personas ≥ 65 años, a pesar de que en algunos países sólo se han recomendado a las personas ancianas con enfermedades de base o en situaciones especiales.

– Las indicaciones de revacunación no están claras, y a pesar de las restricciones que incluyen las recomendaciones de los CDC en Estados Unidos, parece lógico recomendarla, tras 5 años, a todos los que se les indicó la vacuna previamente.

– Las vacunas conjugadas son efectivas para prevenir la enfermedad invasiva, la neumonía grave y las otitis específicas del serotipo en niños menores de 2 años. Puede ser efectiva para prevenir el estado de portador y la resistencia a los antibióticos. Su uso en otros grupos (adultos, ancianos, inmunodeprimidos, etc.) precisa más estudios, aunque hay referencias de buenos resultados en adultos con EPOC.

– Las vacunas de proteínas de neumococo, en especial de PspA son prometedoras porque protegerían contra más serotipos que la clásica y con una enérgica respuesta inmunitaria.

– Las vacunas de ADN son un gran esperanza de futuro, pero deben demostrar su eficacia.

– En definitiva, la vacuna ideal estaría basada en un antígeno común a todos los serotipos, y debería ser segura y altamente inmunógena en todos los grupos de edad y en pacientes inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Causes of annual deaths worldwide-1998. Geneva: World Health Organization, 1998.
2. Pachon J, Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Disponible en: <http://www.seimc.es/protocolos/clinicos/proto1.htm>
3. Baudouin SV. Critical care management of community acquired pneumonia. Thorax 2002;57:267-71.
4. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de sanidad y consumo. Boletín Epidemiológico Semanal 1996;4:393-404.
5. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999;20:575-86.
6. Torres A, Soler N. Etiología y manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc) 2001;116:161-6.
7. Weichselbaum A. Ueber die aetiologie der acuten lungen und rippenfellentzündungen. Mede Jahrb 1886;1:484-554.
8. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J 2000;15:757-63.
9. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;20 (Suppl 36):20-7.

10. Centres for disease control and prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee of immunization practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1-24.
11. García-Arenzana JM, Alcorta M, Díaz de Tuesta JL, Idígoras P, Pérez-Trallero E. Indicaciones de la vacuna antineumocócica en España. *An Med Interna* 1993;10:116-8.
12. Conferencias de consenso. Informe sobre vacuna neumocócica. Subdirección General de prestaciones y evaluación de tecnologías sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Med Clin (Barc)* 1994;102:383-6.
13. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.
14. Kroon FP, Van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. *Vaccine* 2000;19:886-94.
15. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-11.
16. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633-8.
17. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patient with chronic respiratory disease. *BMJ* 1997;314:1663-5.
18. Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, Leinonen M. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine* 1997;15:1133-7.
19. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243-8.
20. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270-5.
21. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
22. Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2209-14.
23. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993;17:66-73.
24. F Horwood, J Macfarlane. Pneumococcal and influenza vaccination: current situation and future prospects. *Thorax* 2002;57(Suppl 2):24-30.
25. Ortvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001;18:184-95.
26. Musher DM, Groover JE, Watson DA, et al. Genetic regulation of the capacity to make immunoglobulin G pneumococcal capsular polysaccharides. *J Invest Med* 1997;45:57-68.
27. Perry FE, Caterrall JR. The pneumococcus: host organism interactions and their implications for immunotherapy and immunoprophylaxis. *Thorax* 1994;49:946-50.
28. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
29. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Phys* 1976;89:247-57.
30. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
31. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002;20:2166-73.
32. Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;351:399-403.
33. Mangtani P, Cutts F, Hall A. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:71-8.
34. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
35. Plans P, Garrido P, Salleras L. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. *Rev Esp Salud Pub* 1995;69:409-17.
36. Herman CM, Chen GJ, High KP. Pneumococcal penicillin resistance and the cost-effectiveness of pneumococcal vaccine. *Infect Med* 1998;15:233-44.
37. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Phys* 1976;89:184-194.
38. Riley ID, Tarr PI, Andrews M, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1997;1:1338-41.
39. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1985;33:437-44.
40. Koivula I, Sten M, Leinonen M, Makela PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.
41. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.
42. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-500.
43. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Phys* 1999;45:2381-93.
44. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
45. Foster DA, Talsma AN, Furumoto-Dawson A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;136:296-307.
46. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örtqvist Å. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1008-11.
47. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
48. Nielsen H, Kvinesdal B, Benfield TL, Lundgren JD, Konradsen HB. Rapid loss of specific antibodies after pneumococcal vaccination in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Scand J Infect Dis* 1998;30:597-601.
49. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
50. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-11.
51. Jonsson S, Vidarsson G, Valdimarsson H, Schiffman G, Schneerson R, Jonsdotti I. Vaccination of COPD patients with a pneumococcus type 6B tetanus toxoid conjugate vaccine. *Eur Respir J* 2002;20:813-8.
52. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999;38:543-51.
53. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, Mink CM. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996;173:1014-8.
54. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use (II). *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.
55. Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.

56. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, Smilie M, Parks M, Lichenstein R. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1997;99:575-80.
57. Eskola J, Kilpi T, Palma A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-9.
58. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory comité of immunization practices (ACIP). *MMWR* 2000;49:1-35.
59. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
60. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8.
61. Buchanan RM, Arulanandam BP, Metzger DW. IL-12 enhances antibody responses to T-independent polysaccharide vaccines in the absence of T and NK cells. *J Immunol* 1998;161:5525-33.
62. Hedlund J, Örtqvist Å, Langer B, Konradsen HB. Safety and efficacy of s.c. recombinant human interleukin-12 administered with i.m. pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 55-65 years. 2nd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Sun City, South Africa, 19-23 de marzo de 2000; p. 21.
63. Paton JC, Berry AM, Lock RA. Molecular analysis of putative pneumococcal virulence proteins. *Microbial Drug Resist* 1997;3: 1-10.
64. Nayak AR, Tinge RC, MacDaniel LS, Briles DE, Curtis R. A live recombinant avirulent oral Salmonella vaccine expressing pneumococcal surface protein A induces protective responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1998;66:3744-51.
65. Sampson JS, O'Connor SP, Stinson AR, Tharpe JA, Russel H. Cloning and nucleotide sequence analysis of *psaA*, the *Streptococcus pneumoniae* gene encoding a 37-kilodalton protein homologous to previously reported *Streptococcus* sp. Adhesins *Infect Immun* 1994;62:319-24.
66. Hammerschmidt S, Talay SR, Brandtzaeg P, Chhatwal GS. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory immunoglobulin A and secretory component. *Mol Microbiol* 1997;25:1113-24.
67. Rosenow C, Ryan P, Weiser JN, et al. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1997;25:819-28.
68. Rubins JB, Charbonneau D, Paton JC, Mitchell TJ, Andrew PW. Dual function of pneumolysin in the early pathogenesis of murine pneumococcal pneumonia. *J Clin Invest* 1995;95:142-50.
69. Virolainen A, Russell W, Crain MJ, Rapola S, Kayhty H, Briles DE. Human antibodies to pneumococcal surface protein A in health and disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:134-8.
70. Bosarge JR, Watt JM, McDaniel DO, et al. Genetic immunization with the region encoding the alpha-helical domain of PspA elicits protective immunity against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2001;69:5456-63.
71. Wu H-Y, Nahm MH, Guo Y, et al. Intranasal immunisation of mice with PspA Pneumococcal surface protein A. *J Infect Dis* 1997;175:839-46.
72. Nabors GS, Braun PA, Herrmann DJ, et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. *Vaccine* 2000;18:1743-54.
73. Wizemann TM, Heinrichs JH, Adamou JE, et al. Use of a whole-genome approach to identify vaccine molecules affording protection against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2001;69:1593-8.
74. Waterer GW, Steven C. Buckingham SC, et al. Decreasing Lactam resistance in pneumococci from the Memphis Region. *Chest* 2003;124:519-25.
75. Stephenson J. Icelandic researchers are showing the way to bring down rates of antibiotic-resistant bacteria. *JAMA* 1996;275:175.