

# VACUNA NEUMOCOCO CONJUGADA

RECOMENDACIONES DE SALUD PÚBLICA

GRUPO DE ESTUDIO  
“AD HOC”  
12 de Junio 2001

## **GRUPO DE ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN EN ESPAÑA DE VACUNA NEUMOCOCO CONJUGADA**

- Julia González Alonso  
Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología.
- José Luis de la Torre Misiego  
Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología.
- Alfonso Rodríguez Alvarez  
Subdirección General de Asistencia y Prestacion Farmacéutica.
- Odorina Tello Anchuela  
Centro Nacional de Epidemiología.
- Salvador de Mateo Ontañón  
Centro Nacional de Epidemiología.
- Rosa Cano Portero  
Centro Nacional de Epidemiología.
- Carmen Amela Heras  
Centro Nacional de Epidemiología.
- Isabel Pachón del Amo  
Centro Nacional de Epidemiología.
- Julio Casal Lombos  
Centro Nacional de Microbiología
- Asunción Fenoll  
Centro Nacional de Microbiología
- Francisco Salmeron García  
Agencia Española del Medicamento.
- Aurora Limia Sánchez  
Agencia Española del Medicamento.

## Contenidos del Documento

	Pág.
1. El agente etiológico.....	4
2. Mecanismo de transmisión.....	4
3. Cuadro Clínico y complicaciones .....	5
4. Resistencia a antibioticos y tratamiento.....	7
5. Epidemiología de la enfermedad neumocócica en España y posible impacto de la vacunación en la misma .....	9
6. Comparación de los datos básicos de la epidemiología de la enfermedad neumocócica en España y otros paises.....	17
7. Vacunas clásicas frente a neumococo .....	23
8. Vacunas conjugadas frente a neumococo.	25
9. Serotipos de la vacuna y cobertura de los serotipos aislados en España.....	31
10. Conclusiones y Recomendaciones.....	34
11. Bibliografía .....	34

## 1. EL AGENTE ETIOLÓGICO

*Streptococcus pneumoniae* es un diplococo Gram-positivo, inmóvil y que no forma esporas. En medio de cultivo líquido los neumococos suelen crecer aislados o en cortas cadenas, y cuando se incuban en agar-sangre en condiciones de aerobiosis producen un halo de  $\alpha$ -hemólisis. Posee una gruesa pared celular formada básicamente por una rígida red de peptidoglicano y ácido teicoico que le da forma. Este armazón 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 microorganismos y otros estreptococos.

Rodeando la pared bacteriana se encuentra la cápsula polisacárida, principal factor de virulencia del neumococo. Los polisacáridos capsulares son de naturaleza química muy variada y actúan como antígenos específicos, pudiendo distinguirse en función de estas características noventa serotipos que forman la base de su clasificación. Sin embargo no todos producen enfermedad concentrándose el 85% de los aislados procedentes de muestras de patología en 17 serotipos y de entre ellos seis, los serotipos: 19, 6, 3, 23, 14 y 9 producen el 60 % de las enfermedades neumocócicas. Los distintos serotipos se comportan de manera diferente en cuanto a su capacidad antigénica (unos son más inmunógenos que otros), virulencia y capacidad colonizadora. Además varían con la edad (existen serotipos prevalentes en las primeras edades y otros en adultos), con el tiempo (algunos serotipos frecuentes hace varias décadas hoy prácticamente no se aíslan), con el área geográfica (aunque existe un núcleo de 6 ó 7 serotipos prevalentes en todo el mundo, en zonas distantes pueden aparecer serotipos particulares y diferentes entre ellas), el cuadro clínico que producen (unos neumococos producen preferentemente infecciones sistémicas y otros infecciones locales) y la sensibilidad a antibióticos (el 80% de los neumococos resistentes pertenecen a solo cinco serotipos).

## 2. MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La infección se transmite por mecanismo directo persona a persona a través de las secreciones nasofaríngeas y por "autoinoculación" en personas que portan el microorganismo en su tracto respiratorio superior. El periodo de transmisibilidad dura mientras el microorganismo se encuentra en las secreciones respiratorias. En la difusión del microorganismo entre los miembros de la familia o los convivientes, influyen factores como el hacinamiento, la estación del año, y la presencia de otras infecciones del tracto respiratorio.

La incidencia de las infecciones por neumococo es mayor durante el invierno y al comienzo de la primavera, cuando las infecciones respiratorias son más frecuentes.

Los niños menores de 2 años y las personas mayores de 65 presentan un riesgo mayor de infección, así como las personas que padecen alguna patología, como asplenia, enfermedades crónicas del corazón, pulmonares, hepáticas u otras. La susceptibilidad de las personas de edad avanzada a la neumonía neumocócica podría reflejar el envejecimiento del sistema inmune, especialmente la disminución de la producción de inmunoglobulinas (1).

### 3. CUADRO CLÍNICO Y COMPLICACIONES

*Streptococcus pneumoniae* causa infección del oído medio, senos paranasales, traquea, bronquios, y pulmones por diseminación directa de microorganismos desde la nasofaringe, que es lugar de colonización. Como consecuencia de diseminación hematógena desde el foco infeccioso puede causar infección en el sistema nervioso central, válvulas cardíacas, huesos, articulaciones, y cavidad peritoneal. La bacteriemia primaria ocurre de manera más frecuente en niños que en adultos, pero si no se instaura tratamiento suele aparecer la fuente de infección (1).

#### - **Otitis media y sinusitis**

Casi todos los niños experimentan uno o más episodios de otitis media durante los primeros años de vida, probablemente debido a factores predisponentes tanto físicos como inmunológicos. *S. pneumoniae* es la principal causa bacteriana de otitis media en niños, y supone del 30 al 60% de los episodios con cultivo positivo. Parece que la infección por un nuevo serotipo está precedida por la colonización nasofaríngea (aunque la colonización ocurre sin infección en la mayoría de los casos). La infección previa por virus respiratorios causa congestión en la apertura de la trompa de Eustaquio, favoreciendo la infección posterior por neumococo (1). Los serotipos que más frecuentemente colonizan e infectan el oído medio son 3, 6, 14, 19, y 23 (2).

La causa más frecuente de sinusitis es *S. pneumoniae*, y suele ocurrir tras obstrucción de las aperturas de los senos paranasales por congestión de las membranas que los recubren debido a infección vírica o proceso alérgico previo (3).

#### - **Meningitis**

Excepto durante una epidemia meningocócica, *S. pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de meningitis en adultos. Se puede producir como consecuencia de extensión directa desde los senos paranasales u oído medio, o más frecuentemente como resultado de una bacteriemia que alcanza los plexos coroideos. Consecuencia de extensión directa es también la meningitis producida tras traumatismo craneoencefálico, pérdida de líquido cefalorraquídeo, y/o pérdida de la integridad de la duramadre (1).

- **Neumonía neumocócica**

*S. pneumoniae* es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización. También es la causa más frecuente de neumonía en personas con enfermedad de base. En la mayor parte de los casos se presenta con tos productiva y fiebre, mostrando áreas de infiltración que afectan a menos de un segmento pulmonar en la radiografía torácica (1). Sólo un 25% de los casos de neumonía neumocócica se presentan con bacteriemia detectable por hemocultivo. La complicación más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que ocurre en un 2% de los casos (1, 3).

La mortalidad por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad es de un 5 a un 10% en personas de todas las edades, y del 10 al 30 % en mayores de 65 años. La mayor parte de los casos letales se asocian con bacteriemia. Por lo tanto, una mejor estimación de la mortalidad por neumonía neumocócica se puede obtener del análisis de la enfermedad neumocócica bacteriémica o invasora (1).

Es difícil establecer el diagnóstico bacteriano en niños con neumonía debido a que es frecuente la colonización nasofaríngea de patógenos potenciales, y es más complicada la obtención de muestra de esputo que en adultos. Además las imágenes radiológicas raramente ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre neumonía vírica y bacteriana. Las técnicas de hemocultivo o aspirado nasofaríngeo son poco sensibles en niños (3).

- **Enfermedad neumocócica invasora**

Se define así cualquier infección en la que se aísla *S. pneumoniae* de la sangre o de otra zona normalmente estéril. Las infecciones neumocócicas invasoras son mucho 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, neumonía, y meningitis. En la mayoría de los estudios, la bacteriemia sin foco de infección aparente ocurre en 30 – 40%, neumonía en 17 – 34%, y meningitis en 14 – 34% de los casos. Casi todos los niños con bacteriemia sin foco aparente se recuperan si se les trata con antibióticos por vía parenteral tras el diagnóstico. Si no se les trata, puede ocurrir meningitis en 6 a 10% de los casos y la bacteriemia puede persistir en 20 a 30 % de los casos (3).

La mortalidad por bacteriemia neumocócica es del 16 al 36% entre todos los adultos y del 28 al 51% en mayores de 65 años. En la infancia, la mortalidad es variable, entre 1,3 y 6,6% (1, 3). Las secuelas de una

meningitis neumocócica en la infancia suelen ser frecuentes y graves (retraso mental, espasticidad o paresia, convulsiones, sordera, y otras secuelas neurológicas graves). En una pequeña proporción de niños pueden ocurrir episodios repetidos de infección neumocócica invasora, sin que ello indique la presencia de inmunodeficiencia (1, 3).

El 90% de los serotipos que causan enfermedad invasora están incluidos en la vacuna polisacáridica de 23 valencias (3).

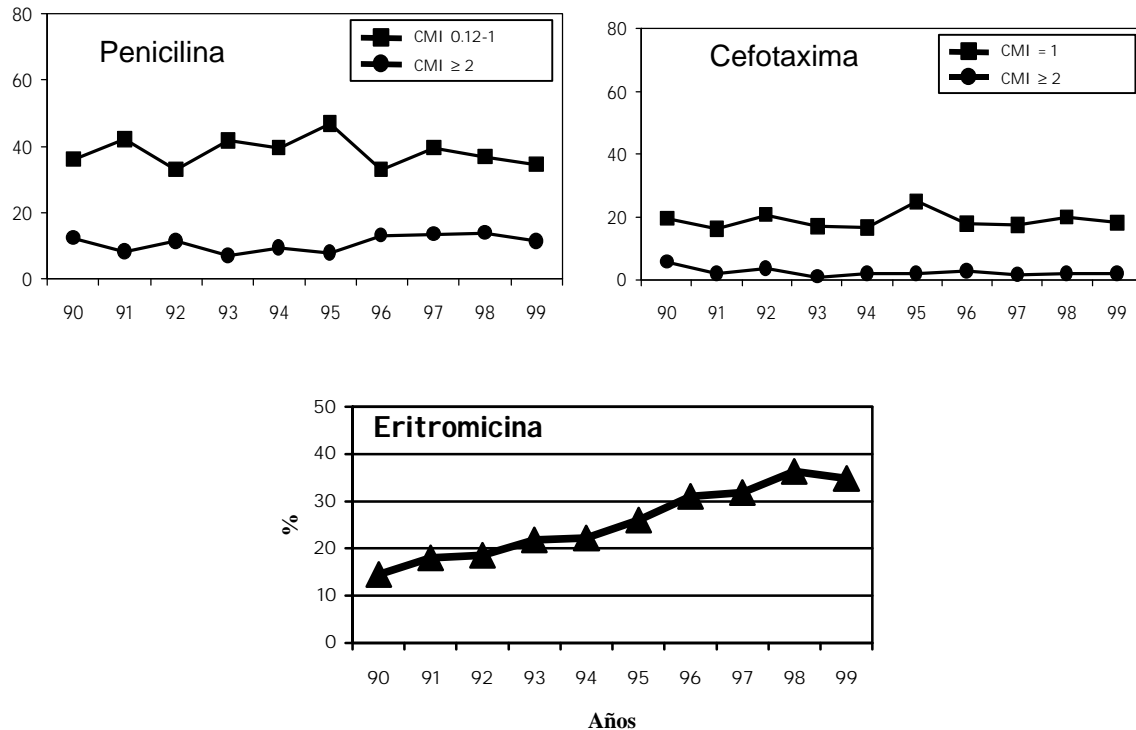
#### **4. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y TRATAMIENTO**

tasas de La resistencia de neumococo a penicilina es, en la actualidad, un problema a nivel mundial. España fue uno de los países que primero dio la voz de alarma sobre la aparición y expansión de los neumococos resistentes a penicilina. En la década de los 80 sufrimos un aumento continuo en la incidencia, pasando de tener un 6% en 1979 a un 44% en el año 1989, en aislados de infecciones sistémicas. Durante esos años, en EEUU y la mayoría de los países europeos las neumococos resistentes a penicilina se mantuvieron bajas. Afortunadamente, la preocupante tendencia observada en nuestro país durante los 80 no se ha mantenido en años posteriores.

En la figura 1 se pueden observar que los porcentajes de neumococos resistentes a beta-lactámicos no han sufrido cambios drásticos en los últimos 10 años y, lo que es más importante, tampoco ha aumentado el nivel de la resistencia. Curiosamente, la mayoría de los países que en los 80 mantenían una tasa baja de resistencia han incrementado sus porcentajes en los 90, teniendo en la actualidad incidencias muy similares a las españolas

Con respecto a la resistencia a macrólidos, la situación no parece haberse estabilizado como en el caso de la resistencia a penicilina. En 1990 un 14,5% de los neumococos eran resistentes a eritromicina y en el año 1999 el porcentaje ha aumentado hasta un 34.8%.

Figura 1. Porcentajes de neumococos resistentes a penicilina, cefotaxima y eritromicina (años 1990 – 1999)



## Tratamiento

Los antibióticos betalactámicos, como la penicilina G o la amoxicilina, se pueden utilizar para el tratamiento de neumonías y sepsis y bacteriemias producidas por *S. pneumoniae*. Cuando las cepas de neumococo implicadas en la infección sean resistentes o con sensibilidad disminuida a los betalactámicos éstos se emplearán a dosis elevadas. En los casos de meningitis se utilizarán cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima o ceftriaxona, asociada a vancomicina. Los casos de otitis media aguda se pueden tratar con amoxicilina, y en los casos de otitis media de repetición se debe utilizar una cefalosporina. Algunos fármacos nuevos de los grupos de las quinolonas y los macrólidos se presentan prometedores frente a cepas resistentes (4).



## 5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN ESPAÑA Y POSIBLE IMPACTO DE LA VACUNA EN LA MISMA

En España, la enfermedad por *S. pneumoniae* no es de declaración obligatoria, pero existen otras fuentes de información que nos pueden aproximar al conocimiento de su incidencia y de las características de su presentación.

### Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)

Esta fuente de información recoge la codificación del diagnóstico principal que figura en el alta hospitalaria, así como otros diagnósticos que coexisten con el principal en el momento del ingreso, o que se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria, hasta un total de 10 posibles entradas. La cobertura para los años que aquí se presentan se estima en el 97 % de los hospitales públicos o concertados en el Sistema Nacional de Salud. Se han utilizado los datos de los años 1997, 1998 y 1999 por ser los últimos disponibles y para los que la calidad de la información y la cobertura son mejores. Las rúbricas que se han analizado son las siguientes según la CIE-9-MC: neumonía neumocócica (481), meningitis neumocócica (320.1) y septicemia neumocócica (38.2). Los datos para la comunidad autónoma de Galicia en el año 1999 son provisionales.

En 1997, 1998 y 1999 se registraron respectivamente un total de 18.640, 18.330 y 15.275 altas hospitalarias en las que algún diagnóstico, principal o secundario, fue de neumonía neumocócica, alcanzándose unas tasas anuales de 47,40; 46,56 y 38,75 casos por 100.000 habitantes respectivamente. (tabla 1). Las tasas más elevadas corresponden a los mayores de 75 años de edad (310,96; 308,85 y 260,59 en los tres años estudiados). Las tasas de los menores de 2 años están alrededor de los 45 casos por 100.000 habitantes por año (tabla 4 y figura 1-a).

Para los mismos años, los diagnósticos por meningitis neumocócica en el momento del alta fueron 108, 128 y 147 (tasas de 0,27; 0,33 y 0,37) (tabla 2). Las tasas más elevadas corresponden a los niños menores de dos años (7 casos, tasa de 0,91 en 1997; 11 casos, tasa de 1,44 en 1998; y 13 casos y tasa de 1,69 en 1999), descienden en los siguientes grupos de edad y aumentan, ligeramente, a partir de los sesenta años de edad. (tabla 5 y figura 1-b)

Por último, los diagnósticos de altas por septicemia neumocócica fueron 364, 360 y 422 (tasas de 0,93; 0,91 y 1,07 respectivamente) (tabla 3). Las tasas por grupos de edad presentan los valores más altos en las edades extremas de la vida. En los menores de dos años se produjeron 33 casos (tasa de 4,29) en 1997, 23 (tasa de 3,00) en 1998 y 25 (tasa de 3,25) en 1999. Las tasas caen hasta cifras mínimas en el grupo de 10 a 19 años de edad y se mantienen bajas hasta los 45-64 años, y a partir de aquí aumentan hasta alcanzar un pico en las personas de 75 y más años de edad (87 casos y tasa

de 3,42 en 1997; 106 casos y tasas de 3,98 en 1998; y 130 casos y tasa de 4,73 en 1999) (tabla 6 y figura 1-c).

Los datos sobre otitis (códigos 381 y 382 de la CIE-9-MC) son escasos y no se ha considerado esta fuente de información la adecuada para su estudio, ya que en general son cuadros que no revisten gravedad y no requieren hospitalización.

## **Sistema de Información Microbiológica (SIM)**

Basado en la notificación realizada por los laboratorios de microbiología clínica hospitalarios. Declaran al SIM 45 hospitales, lo que representa una cobertura aproximada del 23 % de la población del estado.

Entre 1993 y 2000 se declararon 1640 casos de enfermedad invasiva (554 meningitis y 1.086 bacteriemias) y 3.829 infecciones respiratorias por *S. pneumoniae* (tabla 8). La media anual de casos de infección respiratoria notificados fue de 479 (rango de 365-516), se aprecia una ligera tendencia descendente en el número de casos notificados a partir de 1996. En el 47 % de estas infecciones el diagnóstico se ha hecho por hemocultivo y el resto en muestras respiratorias profundas.

Se ha notificado una media anual de 69 casos de meningitis (rango de 51-80) para el mismo periodo. La evolución temporal ha sido estable durante el periodo considerado, pero en los dos últimos años se ha producido un descenso del número de casos notificados. En el momento actual, es la segunda causa de meningitis bacteriana, después de *N. meningitidis* (figura 2).

En cuanto a la bacteriemia, la media anual es de 136 casos (rango de 106-186).

El SIM no recoge información sobre la evolución clínica de los casos.

## **Mortalidad**

Los datos analizados provienen de los registros individualizados de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística.

La tasa de mortalidad por neumonía neumocócica se ha incrementado en los últimos años a expensas de la disminución del grupo de neumonías no especificadas, debido, probablemente, a una mejor certificación de la causa de fallecimiento. Aun así, en 1998, el 86 % de los fallecimientos por neumonía sigue correspondiendo a otras neumonías no neumocócicas y a las no especificadas. En ese mismo año se registraron un total de 1.135 defunciones por neumonía neumocócica (tasa de 2,88 por 100.000 habitantes) (tabla 9).

Las tasas de mortalidad por septicemia y meningitis se han mantenido estables en la última década. En 1998 se produjeron 35 defunciones por meningitis (tasa de 0,09/100.000) y 11 defunciones por septicemia (tasa de 0,03/100.000). Cinco

muerres por meningitis se registraron en menores de 5 años, y 4 en menores de 2 años. En el anexo se incluyen datos de fallecimientos para las tres rúbricas por grupos de edad para el periodo 1980 a 1998.

## **Impacto de la vacuna en la epidemiología de la enfermedad**

La incidencia y mortalidad de enfermedad invasiva por neumococo estimada a partir de las fuentes consultadas es inferior a la publicada por países de nuestro entorno, si bien los datos internacionales utilizados se han obtenido de estudios especiales o de sistemas de vigilancia muy diferentes en cuanto a su metodología.

Con nuestros datos de altas hospitalarias y mortalidad para los años 1999 y 1998 respectivamente, y a tenor de una cobertura vacunal del 95 % (datos de primovacunación en menores de 1 año para otras vacunas del calendario vacunal actual) y una efectividad de la vacuna heptavalente conjugada del 89,1 % (5), se estima que se evitarían 3 fallecimientos y 32 ingresos al año de enfermedad invasiva neumocócica en menores de 2 años. Sin embargo, los datos en los que se han basado estos cálculos deben ser tomados con reserva, pues pensamos que infraestiman la incidencia de enfermedad invasiva por neumococo en nuestro país, aunque reflejan el patrón de edad esperado y la diferencia de riesgo a él asociada.

Tabla 1. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de neumonía neumocócica (481) según la CCAA. CMBD años 1997 a 1999

CCAA	1997		1998		1999*	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	1999	28,02	1857	25,92	1905	26,39
Aragón	1174	98,54	1211	101,97	1314	112,04
Asturias	439	40,05	507	46,47	457	43,32
Baleares	577	83,13	572	82,24	283	38,21
Canarias	0	0,00	383	24,72	360	22,46
Cantabria	651	124,58	331	63,46	143	27,17
C. La Mancha	686	39,83	892	51,78	850	49,60
C. y Leon	1065	41,09	991	38,33	941	37,81
Cataluña	2267	37,59	2689	44,60	3400	56,16
C. Valenciana	1272	33,31	1279	33,47	701	17,79
Extremadura	420	36,94	306	26,89	465	42,94
Galicia	2593	94,06	2276	82,81	412	15,19
Madrid	2825	56,73	2986	59,83	2354	46,77
Murcia	803	75,29	500	46,64	424	38,40
Navarra	822	157,67	503	96,54	407	76,78
País Vasco	905	42,65	812	38,31	743	36,32
Rioja	105	40,72	200	77,74	47	18,15
Ceuta	4	5,45	0	0,00	4	5,47
Melilla	29	49,58	35	59,44	31	48,04
Desconocida	4				34	-
Total	18640	47,41	18330	46,58	15275	38,75

Tabla 2. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de meningitis neumocócica (320.1) según la CCAA. CMBD años 1997 a 1999

CCAA	1997		1998		1999*	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	16	0,22	13	0,18	25	0,35
Aragón	3	0,25	3	0,25	5	0,43
Asturias	5	0,46	2	0,18	3	0,28
Baleares	2	0,29	1	0,14	4	0,54
Canarias	0	0,00	9	0,58	1	0,06
Cantabria	3	0,57	1	0,19	2	0,38
C. La Mancha	3	0,17	3	0,17	7	0,41
C. y Leon	2	0,08	6	0,23	6	0,24
Cataluña	30	0,50	33	0,55	28	0,46
C. Valenciana	7	0,18	13	0,34	10	0,25
Extremadura	1	0,09	1	0,09	1	0,09
Galicia	10	0,36	10	0,36	7	0,26
Madrid	12	0,24	13	0,26	28	0,56
Murcia	0	0,00	5	0,47	2	0,18
Navarra	2	0,38	3	0,58	2	0,38
País Vasco	12	0,57	9	0,42	10	0,49
Rioja	0	0,00	2	0,78	3	1,16
Ceuta	0	0,00	0	0,00	2	2,74
Melilla	0	0,00	1	1,70	0	0,00
Desconocida					1	-
Total	108	0,27	128	0,33	147	0,37

Tabla 3. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de septicemia neumocócica (038.2) según la CCAA. CMBD años 1997 a 1999

CCAA	1997		1998		1999*	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	32	0,45	34	0,47	46	0,64
Aragón	6	0,50	6	0,51	17	1,45
Asturias	10	0,91	9	0,82	25	2,37
Baleares	8	1,15	2	0,29	8	1,08
Canarias	0	0,00	8	0,52	5	0,31
Cantabria	7	1,34	3	0,58	6	1,14
C. La Mancha	10	0,58	16	0,93	17	0,99
C. y Leon	11	0,42	8	0,31	16	0,64
Cataluña	125	2,07	142	2,35	123	2,03
C. Valenciana	31	0,81	23	0,60	21	0,53
Extremadura	4	0,35	0	0,00	4	0,37
Galicia	37	1,34	35	1,27	25	0,92
Madrid	32	0,64	40	0,80	38	0,75
Murcia	4	0,38	2	0,19	8	0,72
Navarra	9	1,73	5	0,96	3	0,57
País Vasco	35	1,65	20	0,94	32	1,56
Rioja	2	0,78	6	2,33	8	3,09
Ceuta	0	0,00	1	1,35	0	0,00
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Desconocida	1				20	-
Total	364	0,93	360	0,91	422	1,07

\*Los datos de Galicia son provisionales

Tabla 4. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de neumonia neumocócica (481) según la edad. CMBD años 1997 a 1999

G. Edad	1997		1998		1999	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<2	439	57,09	352	45,98	221	28,75
2 a 4	1096	95,34	1078	94,02	672	58,40
5 a 9	712	35,86	514	26,09	294	15,06
10 a 19	370	7,10	303	6,07	188	3,93
20 a 44	1985	13,02	1966	12,78	1629	10,52
45 a 64	2490	28,68	2364	27,14	2140	24,45
65 a 69	1506	74,96	1497	73,86	1254	61,54
70 a 74	2026	120,08	2032	118,45	1683	96,64
75 +	8008	310,96	8220	308,85	7165	260,59
N.C.	8		4		29	
TOTAL	18640	47,40	18330	46,58	15275	38,75

Tabla 5. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de meningitis neumocócica (320.1) según la edad. CMBD años 1997 a 1999

G. Edad	1997		1998		1999	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<2	7	0,91	11	1,44	13	1,69
2 a 4	5	0,43	7	0,61	7	0,61
5 a 9	5	0,25	2	0,10	1	0,05
10 a 19	3	0,06	5	0,10	5	0,10
20 a 44	31	0,20	29	0,19	31	0,20
45 a 64	23	0,26	32	0,37	40	0,46
65 a 69	5	0,25	13	0,64	18	0,88
70 a 74	13	0,77	13	0,76	9	0,52
75 +	15	0,58	16	0,60	30	1,09
N.C.	1					
<b>TOTAL</b>	<b>108</b>	<b>0,27</b>	<b>128</b>	<b>0,33</b>	<b>147</b>	<b>0,37</b>

Tabla 6. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de septicemia neumocócica (038.2) según la edad. CMBD años 1997 a 1999

G. Edad	1997		1998		1999	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<2	33	4,29	23	3,00	25	3,25
2 a 4	42	3,65	44	3,84	31	2,69
5 a 9	11	0,55	8	0,41	8	0,41
10 a 19	8	0,15	8	0,16	10	0,21
20 a 44	69	0,45	62	0,40	65	0,42
45 a 64	57	0,66	62	0,71	93	1,06
65 a 69	24	1,19	21	1,04	33	1,62
70 a 74	33	1,96	25	1,46	47	2,70
75 +	87	3,42	106	3,98	130	4,73
N.C.			1		1	
<b>TOTAL</b>	<b>364</b>	<b>0,93</b>	<b>360</b>	<b>0,91</b>	<b>422</b>	<b>1,07</b>

Tabla 7. Número de altas hospitalarias y tasas por 100.000 habitantes de enfermedad invasiva (septicemia + meningitis) según la edad. CMBD años 1997 a 1999

G. Edad	1997		1998		1999	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<2	40	5,20	34	4,44	38	4,94
2 a 4	47	4,09	51	4,45	38	3,30
5 a 9	16	0,81	10	0,51	9	0,46
10 a 19	11	0,21	13	0,26	15	0,31
20 a 44	100	0,66	91	0,59	96	0,62
45 a 64	80	0,92	94	1,08	133	1,52
65 a 69	29	1,44	34	1,68	51	2,50
70 a 74	46	2,73	38	2,22	56	3,22
75 +	103	4,00	122	4,58	160	5,82
N.C.	1		1		1	
<b>TOTAL</b>	<b>472</b>	<b>1,20</b>	<b>488</b>	<b>1,24</b>	<b>569</b>	<b>1,44</b>

Tabla 8. Casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*: Total neumonia, meningitis y bacteriemia notificados al SIM. Años 1993 a 2000

	<i>S. pneumoniae</i>			
	I. respiratoria*	Meningitis	Bacteriemia	Total
1993	440	80	106	626
1994	365	75	106	546
1995	543	75	110	728
1996	516	66	160	742
1997	510	74	148	732
1998	493	80	136	709
1999	504	51	134	689
2000	458	53	186	697

- En el 47 % de estas infecciones el diagnóstico se hizo por hemocultivo. El resto fueron muestras obtenidas por broncoscopio.

Tabla 9. Mortalidad por *S. pneumoniae*. España 1980-1998

Años	Septicemia (038.2)		Meningitis (320.1)		Neumonía (481)	
	Defunciones	T/100.000	Defunciones	T/100.000	Defunciones	T/100.000
1980	5	0,01	14	0,04	232	0,62
1981	5	0,01	28	0,07	333	0,88
1982	2	0,01	19	0,05	330	0,87
1983	6	0,02	28	0,07	422	1,11
1984	9	0,02	28	0,07	510	1,33
1985	4	0,01	29	0,08	388	1,01
1986	9	0,02	40	0,10	454	1,18
1987	7	0,02	30	0,08	494	1,28
1988	8	0,02	31	0,08	469	1,21
1989	2	0,01	24	0,06	422	1,09
1990	4	0,01	28	0,07	503	1,29
1991	8	0,02	26	0,07	562	1,44
1992	13	0,03	33	0,08	586	1,50
1993	5	0,01	22	0,06	692	1,77
1994	4	0,01	43	0,11	653	1,67
1995	12	0,03	36	0,09	870	2,22
1996	5	0,01	22	0,06	826	2,10
1997	12	0,03	42	0,11	934	2,38
1998	11	0,03	35	0,09	1135	2,88

Figura 1-a. Altas por 100.000 habitantes de enfermedad neumónica por *S. pneumoniae* recogidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos. Distribución por grupos de edad. Años 1997 a 1999

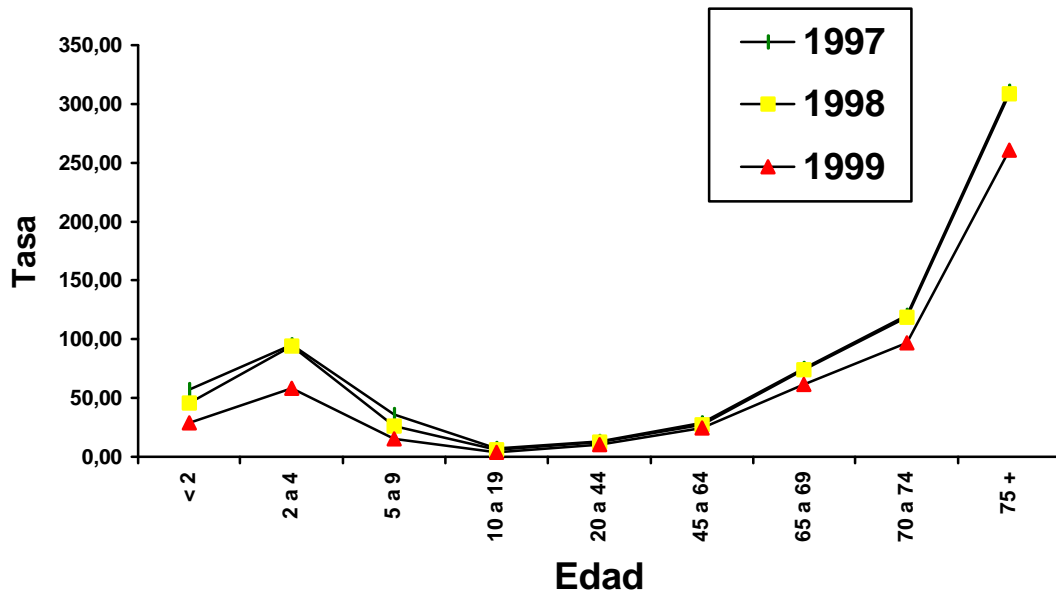


Figura 1-b. Altas por 100.000 habitantes de meningitis por *S. pneumoniae* recogidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos. Distribución por grupos de edad. Años 1997 a 1999

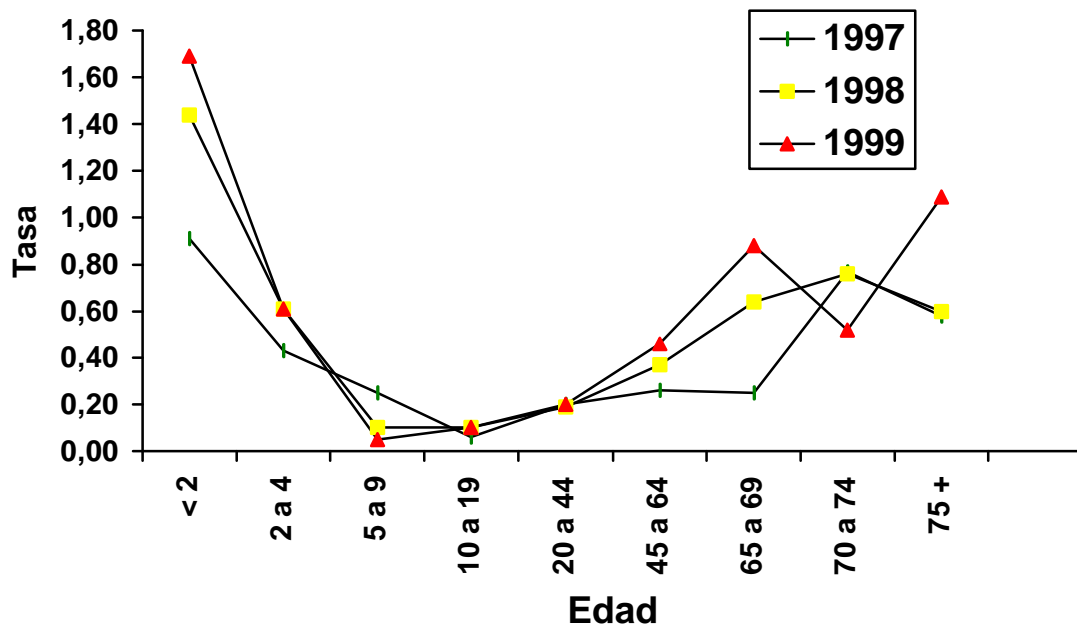




Figura 1-c. Altas por 100.000 habitantes de septicemia por *S. pneumoniae* recogidas en el Conjunto Mínimo Básico de Datos. Distribución por grupos de edad. Años 1997 a 1999

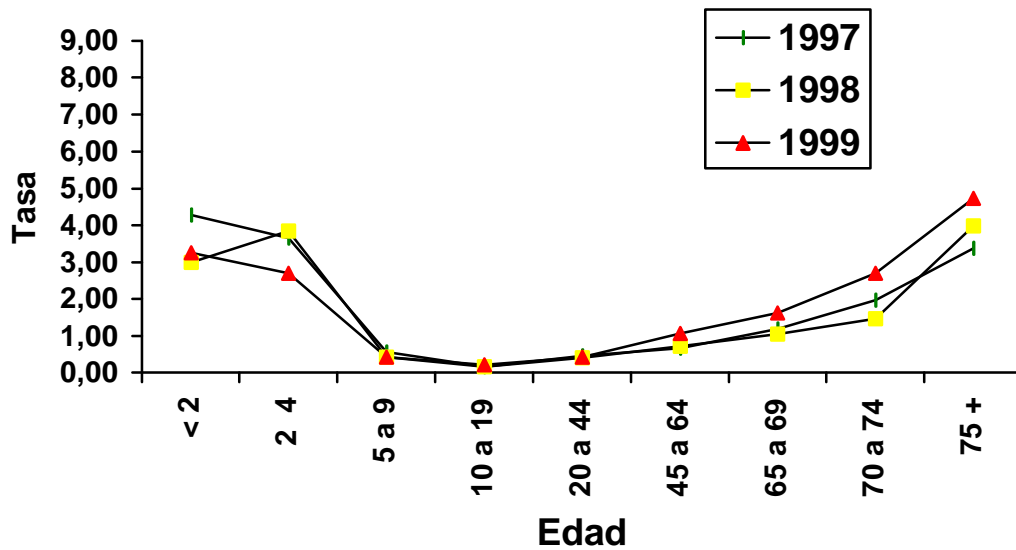
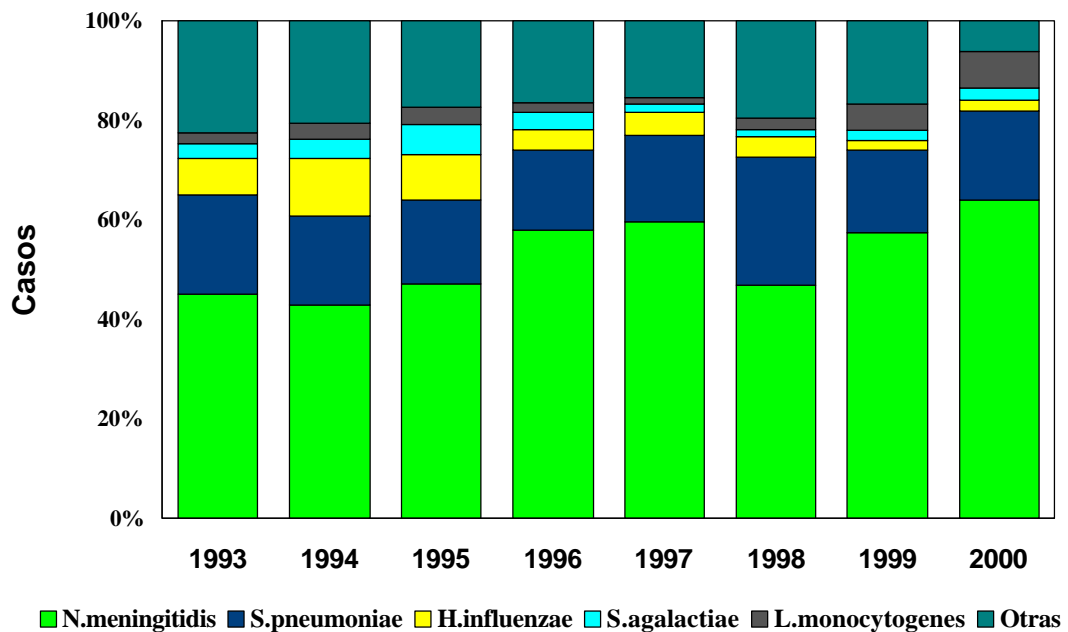


Figura 2. Bacterias productoras de meningitis Sistema de Información Microbiológica. Años 1993-2000



## 6.Comparación de los datos básicos de la epidemiología de la enfermedad neumocócica en España y otros países

1. En EEUU la incidencia de bacteriemia se ha estimado en 15 a 30 casos por 100.000 habitantes. La tasa es mayor para personas mayores de 65 años (50 a 83 casos por 100.000) y para niños menores de 2 años (160 casos por 100.000). La incidencia de meningitis neumocócica es de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes y es mayor entre niños menores de un año y en mayores de 65 años. La incidencia de neumonías es difícil de valorar porque los tests diagnósticos no son lo suficientemente específicos ni sensibles. *S. pneumoniae* supone, aproximadamente, entre el 25 % y el 35 % de los casos de neumonía de origen comunitario que requieren hospitalización. La mortalidad es de alrededor 20 por 100.000 .

2. En Reino Unido la tasa anual media de incidencia de bacteriemia fue de 6,7 casos por 100.000 y la de meningitis de 0,44 por 100.000 para el periodo 1993-1995.

3. En Francia : Las meningitis por *S. pneumoniae* son el 47 % de todas las meningitis bacterianas.

### **Incidencia de las enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae* por 100.000 habitantes.**

País	Año	Enfermedad invasiva	Meningitis	Bacteriemia	Referencias
EEUU	1986		1-2	15-30	a
EEUU	1998	24			b
Reino Unido	1993-1995		0,44	6,7	c
Francia	1996	9,22	0,88		d
Dinamarca	1999	<10 (3-49 a) 65-70 (70-90 a)			e
Noruega	1998	20,4			f
Suecia	1999		0,62	12,35	g
Alemania	1997	0,78 (en <16 a)	0,30 (en <16 a)		h
España	1997		0,27	0,93	CMBD
España	1998		0,33	0,91	CMBD

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46(No. rr-8):1-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000;49(No. rr-9):1-23.
- Laurichesse H, et al. Pneumococcal bacteremia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995. Communicable Disease and Public Health 1998;1:22-7.
- EPIBAC. Infections Invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1996. BEH 1998; numéro spécial:48-50.
- Streptococcus pneumoniae*. EPIU-News 2000;14.
- Datos facilitados por el Statens Institutt for Folkehelse de Noruega
- Datos facilitados por el Departamento de Epidemiología de Smittskyddstituttet de Suecia.

- h. Register of systemic pneumococcal infections in children. Epidemiologisches Bulletin 1997; (47): 332-3. *Streptococcus pneumoniae*. EPI-NEWS 2000; (14).

**Incidencia de las enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae* por 100.000 habitantes en la infancia.**

País	Año	Enfermedad invasiva	Meningitis	Bacteriemia	Referencias
EEUU	1995/1998	165 (< 12 meses) 203 (12 a 23 meses)	10 (<1a)		a,b
Reino Unido	1999	523 casos (< 4 a)			www.cdsc.gov
Dinamarca	1999	35 (en <2 a)			c
Noruega	1999	69 (0 a 9 a)			d
España	1997		1,83 (< 1 a) 0,33 (1-4 a) 0,91 (<2 a)	8,61 (< 1 a) 2,93 (1-4 a) 4,29 (<2 a)	CMBD
España	1998		2,87 (< 1 a) 0,46 (1-4 a) 1,44 (<2 a)	6,01 (< 1 a) 3,07 (1-4 a) 3,00 (<2 a)	CMBD

- a. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000;49(No. rr-9):1-23.
- b. Schuchat A, robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.
- c. *Streptococcus pneumoniae*. EPI-News 2000;14.
- d. Datos facilitados por el Statems Institutt for Folkehelse de Noruega



## ANEXO

### Defunciones por septicemia neumocócica (CIE 9ª Rev:038.2)

Años	Grupos de edad												Total	
	<1 a.	1 a.	2 a.	3-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	15-24 a.	25-34 a.	35-44 a.	45-54 a.	55-64 a.	65-74 a.		75+ a.
1980	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	2	5
1981	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	5
1982	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
1983	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	6
1984	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	2	9
1985	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	4
1986	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	5	9
1987	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	7
1988	1	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	8
1989	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
1990	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	4
1991	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3	8
1992	1	1	0	1	0	0	0	0	2	1	1	4	2	13
1993	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	5
1994	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4
1995	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	3	3	12
1996	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	5
1997	0	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0	3	4	12
1998	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	4	11



Defunciones por meningitis neumocócica (CIE 9ª Rev:320.1)

Años	Grupos de edad												Total	
	<1 a.	1 a.	2 a.	3-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	15-24 a.	25-34 a.	35-44 a.	45-54 a.	55-64 a.	65-74 a.		75+ a.
1980	3	0	0	0	1	0	2	0	1	1	2	3	1	14
1981	3	0	1	2	1	3	0	1	0	2	4	9	2	28
1982	3	0	0	0	1	0	2	1	1	1	3	7	0	19
1983	2	1	0	1	0	2	3	3	0	5	2	6	3	28
1984	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	6	7	10	28
1985	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	8	11	6	29
1986	3	0	0	0	2	1	1	3	2	3	7	11	7	40
1987	1	0	0	0	2	1	1	1	2	3	7	7	5	30
1988	1	1	0	0	0	0	1	0	2	0	8	7	11	31
1989	2	1	0	0	0	3	0	1	1	3	4	6	3	24
1990	2	0	0	0	1	0	1	3	2	2	3	7	7	28
1991	2	1	0	1	0	0	0	2	1	1	6	4	8	26
1992	0	2	1	0	3	0	0	3	1	1	1	13	8	33
1993	0	1	0	0	0	0	2	1	1	5	4	2	6	22
1994	2	0	0	1	1	0	2	3	2	3	6	11	12	43
1995	0	2	0	1	0	1	0	1	3	5	5	10	8	36
1996	1	0	0	0	2	0	0	0	2	2	7	2	6	22
1997	1	4	0	0	1	0	0	2	1	5	6	8	14	42
1998	2	2	1	0	0	0	0	1	1	0	5	14	9	35

Defunciones por neumonía neumocócica (CIE 9ª Rev:481)

Años	Grupos de edad												Total	
	<1 a.	1 a.	2 a.	3-4 a.	5-9 a.	10-14 a.	15-24 a.	25-34 a.	35-44 a.	45-54 a.	55-64 a.	65-74 a.		75+ a.
1980	3	0	0	0	2	1	1	1	3	12	19	44	146	232
1981	2	0	0	1	2	1	2	4	2	12	23	67	217	333
1982	3	0	0	0	1	0	3	1	2	16	27	76	201	330
1983	3	0	1	0	0	0	2	3	3	12	32	85	281	422
1984	1	0	0	1	0	0	1	5	3	15	43	97	344	510
1985	1	0	0	0	0	0	0	1	5	10	24	64	283	388
1986	0	0	0	1	0	1	1	2	6	14	28	84	317	454
1987	5	0	0	0	0	0	3	3	4	8	35	96	340	494
1988	1	1	0	0	0	0	5	5	3	8	33	67	346	469
1989	0	0	1	0	0	1	0	2	4	4	21	69	320	422
1990	1	0	0	0	1	0	2	7	5	10	29	77	371	503
1991	0	0	0	0	0	0	1	6	9	12	22	82	430	562
1992	0	0	0	0	0	1	2	5	3	8	34	79	454	586
1993	1	0	0	0	0	0	2	2	5	11	27	68	576	692
1994	0	0	0	0	0	1	1	4	10	8	32	75	522	653
1995	1	0	0	0	0	0	3	5	5	11	29	127	689	870
1996	1	0	0	1	0	0	3	5	9	9	25	102	671	826
1997	1	0	0	0	0	0	2	7	11	14	29	128	742	934
1998	2	0	0	1	0	1	0	4	7	12	20	146	942	1135





## 7. VACUNAS CLÁSICAS FRENTE A NEUMOCOCOS

Las vacunas de polisacáridos se probaron por primera vez en 1911, pero hasta 1977 no se aprobó la primera vacuna de 14 valencias en EEUU. En 1983 se aprobó la primera vacuna de 23 valencias también en EEUU.

### a. Composición

Las vacunas actualmente disponibles de 23 valencias frente a *Streptococcus pneumoniae* contienen polisacáridos capsulares de los siguientes 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. Cada dosis de vacuna contiene 0,5 ml con 25µg de cada serotipo en una solución tamponada, con 0,25% de fenol ó 0,01% de tiomersal como conservante. No contienen adyuvante. Se deben almacenar entre 2 – 8°C y son estables por 24 meses (3).

La vacuna de 23 valencias cubre del 85 al 90% de serotipos causantes de enfermedad invasora en los países desarrollados. La estabilidad en la producción de anticuerpos así como el título alcanzado es diferente para cada uno de los serotipos (3).

### b. Eficacia de vacunas clásicas y efectividad de la vacunación

Como la vacuna de neumococo es una combinación de 23 vacunas, su eficacia es muy difícil de establecer. La mayor parte de las vacunas monovalentes tienen una eficacia  $\geq 90-95\%$ , pero este nivel de protección no se alcanza con la vacuna de 23-valencias (3).

- **Eficacia en adultos:** En la evaluación de un estudio clínico llevado a cabo por el CDC con 2.837 pacientes con enfermedad neumocócica invasora se obtuvo una eficacia global del 57% (IC<sub>95</sub>: 45-66%), siendo del 75% en personas mayores de 65 años inmunocompetentes, aunque la eficacia va disminuyendo con la edad (i). Sin embargo, un estudio clínico realizado en Suecia presenta un panorama diferente (ii): se analizó la eficacia de la vacuna en 693 adultos de 50 a 85 años con neumonía, y el resultado muestra que la vacuna no proporciona ninguna protección frente a la neumonía ni frente a la neumonía neumocócica (iii).
- **Eficacia en niños:** La controversia es mayor en torno al uso de la vacuna neumocócica en niños. Se observó una eficacia limitada de la vacuna en la prevención de otitis media aguda (OMA) en niños pequeños (3). En un estudio realizado con 7.000 niños en Papua Nueva Guinea (6 meses – 5 años), se observó una efectividad del 59% en la prevención de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior en niños de todas las edades, y del 50% en menores de 2 años, pero sólo frente a enfermedad grave, no observándose efectividad en la protección frente a enfermedad moderada (iv). El CDC, aplicando un método analítico de cohortes indirecto en estudios clínicos realizados con niños estableció

una efectividad de un 62% en la prevención de enfermedad neumocócica invasora en niños de 2 a 5 años (3).

En resumen, la eficacia de la vacuna de polisacáridos en la prevención de enfermedad por neumococo no está clara y permanece sin resolverse (v); y en los países en los que se recomienda la vacunación en personas mayores está infrautilizada (sólo un 35% de ancianos de EEUU han recibido alguna dosis de la vacuna, a pesar de que el CDC recomienda su utilización en los mayores de 65 años).

### **c. Perfil de seguridad**

En general, la vacuna presenta un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos (EA) observados con mayor frecuencia son locales en la zona de inyección (30 – 50% casos). En adultos se observan más EA, tanto locales como fiebre, en personas con mayor concentración de anticuerpos frente a polisacáridos de neumococo de la vacuna, probablemente debidas a un fenómeno Arthus-like. En general, en niños se tolera bien y no se encuentra esta relación entre aparición de EA y nivel de anticuerpos. Sí se observa mayor frecuencia de EA cuando se administra vacuna de forma concomitante con otras vacunas como la de *Hemophilus influenzae* b o la meningocócica, sin que se altere el nivel de anticuerpos alcanzados para cada antígeno administrado. No se observa interacción ni aumento de EA en la administración concomitante con la vacuna de gripe (3).

### **d. Limitaciones de las vacunas de polisacáridos frente a neumococo**

Las limitaciones reconocidas de las vacunas clásicas frente a neumococo:

- Algunos de los serotipos incluidos en la vacuna son poco inmunógenos. Los polisacáridos capsulares del grupo 6 (6A y 6B), 14, 19F y 23F, son incapaces de producir anticuerpos en niños menores de dos años, e incluso en adultos presentan una pobre capacidad inmunógena. Además, estos son los serotipos aislados con mayor frecuencia en niños con infecciones sistémicas.
- Los niveles de anticuerpos específicos para los diferentes serotipos declinan sustancialmente después de 5 a 10 años de la vacunación.
- La respuesta inmunológica producida por los antígenos de la vacuna es independiente de células T, por lo que no inducen memoria inmunológica. La respuesta que se induce es mayoritariamente de IgM.

### **e. Vacunas comercializadas en España**

Actualmente hay dos vacunas de 23 serotipos comercializadas en España: Neumo23 (PM-MSD) y PNU-IMUNE (Wyeth Lederle); y otra recientemente autorizada (febrero de 2001): Pneumovax 23 (Aventis-Pasteur-MSD). Estas

vacunas contienen polisacáridos capsulares de los serotipos más prevalentes de *S. pneumoniae* en los países desarrollados. Las recomendaciones para la utilización de estas vacunas se recogen en una Circular de la Agencia Española del Medicamento (nº 7/2001):

- Individuos inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (por ejemplo, cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo).
- Individuos inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (por ejemplo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o en circunstancias específicas como trasplante de órganos asociados con inmunosupresión)
- Personas con infección por VIH sintomática o asintomática.

Las revacunaciones se realizarán de acuerdo con lo establecido para cada vacuna y grupo de riesgo en sus fichas técnicas. Donde no esté establecida una fecha de revacunación definida se mantendrá una separación de al menos 5 años.

## 8. VACUNAS CONJUGADAS FRENTE A NEUMOCOCO

La idea de la unión de polisacáridos capsulares a una proteína se originó tras el conocimiento de que su unión covalente aumentaba la inmunogenicidad de los polisacáridos. Tras el éxito obtenido con la utilización de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (3), se estimuló la producción de otras vacunas de polisacáridos conjugadas a proteínas, entre ellas las vacunas antineumocócicas.

### a. Composición y desarrollo

Cada polisacárido capsular (u oligosacárido) candidato se une de manera individual a una proteína transportadora (o *carrier*). La vacuna final es una mezcla de estos conjugados. La cantidad final de proteína transportadora en la vacuna está limitada, ya que debe ser suficiente para inducir memoria inmunológica frente a cada polisacárido, pero sin que se produzcan anticuerpos frente a ella misma y/o se impida la respuesta de anticuerpos frente al polisacárido.

Las proteínas transportadoras utilizadas en las vacunas conjugadas de neumococo son las mismas que las utilizadas en la vacuna de Hib: los toxoides de tétanos (T) y difteria (D), la toxina mutada no tóxica de difteria (proteína CRM<sub>197</sub>), y el complejo de proteína de membrana externa (OMPC) de *Neisseria meningitidis* del grupo B.

Hay distintas vacunas en fase de experimentación (3), pero solamente una está autorizada, tanto en Estados Unidos (Prevnar) como en la Unión Europea (Prevenar). La compañía Wyeth Lederle Vaccines presentó la vacuna Prevenar a registro en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) por Procedimiento Centralizado, y obtuvo la autorización para su comercialización en la Unión Europea en febrero de 2001. En España está comercializada por la compañía Cyanamid Ibérica, S.A.

### **b. Mecanismo de inducción de memoria inmunológica**

Como se ha indicado previamente, los polisacáridos capsulares de neumococo son antígenos independientes de células T, por lo que inducen una respuesta inmunológica variable, de corta duración, y que no confiere memoria inmunológica. La unión covalente de los antígenos polisacáridos con una proteína transportadora hace que las células presentadoras de antígeno capten estas moléculas conjugadas proteína-polisacárido y las presenten en su superficie junto con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II. Esto induce a las células T-helper a estimular las células B polisacárido-específicas, que producen anticuerpos específicos, madurando algunas a células de memoria. Por lo tanto, un polisacárido unido de forma covalente a una proteína transportadora es reconocida por el sistema inmunológico como un antígeno T dependiente, que conlleva a la producción de un mayor número de anticuerpos, desarrollo de memoria inmunológica, y maduración de la respuesta de anticuerpos, siendo la mayor parte de alta avidéz y de clase IgG. Este tipo de respuesta se puede observar desde los primeros meses de vida, a diferencia de lo que ocurre con la respuesta inmunológica tras la administración del polisacárido sólo.

### **c. Prevenar**

Prevenar es una vacuna heptavalente frente a neumococo formada por el oligosacárido capsular del serotipo 18C y los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 19F, y 23F de *Streptococcus pneumoniae*, conjugados de manera individual a la proteína CRM<sub>197</sub>. Esta vacuna está indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora (incluyendo bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica), causada por los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna, desde los 2 meses hasta los 2 años de edad.

El empleo de la vacuna se debe determinar en base a las recomendaciones oficiales teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica de los serotipos y el impacto de la enfermedad de los distintos países.

Esta indicación se ha establecido en función de la diferencia observada en la cobertura vacunal según la diferente prevalencia de serotipos en los distintos países de la Unión Europea.

## - Ensayos clínicos realizados

Los estudios clínicos se llevaron a cabo para valorar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (7VPnC) cuando se administra en un esquema de vacunación primaria de tres dosis, a partir de los 2 meses de edad, seguido por una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida. Los ensayos también evaluaron la consistencia de la producción y la compatibilidad de 7VPnC con las vacunas administradas en la infancia.

Se han realizado un estudio de búsqueda de dosis, un estudio en fase I en adultos y 7 estudios primarios de inmunogenicidad. En total se evaluó la inmunogenicidad en 1.205 individuos. Una dosis de recuerdo (4ª dosis) se valoró en 265 sujetos. Se realizó una "captura" (*catch-up*) con el fin de inmunizar con 7VPnC a 324 niños mayores de 6 meses. El análisis de seguridad de la vacuna incluyó a 18.479 niños que recibieron un total de 59.476 dosis de la vacuna.

La eficacia de la vacuna frente a enfermedad invasora, otitis media y neumonía se valoró en un gran estudio llevado a cabo por el Northern California Kaiser Permanente (NCKP) entre octubre de 1995 y agosto de 1998. Se reclutaron un total de 37.868 niños, de los que 18.297 recibieron Prevenar y 18.941 recibieron una vacuna conjugada frente a meningococo del grupo C. La mayor parte de los estudios clínicos se realizaron en EEUU y sólo dos en Europa, uno en Finlandia y el otro en el Reino Unido.

Para la **evaluación de la inmunogenicidad** se realizaron medidas de anticuerpos antes de recibir la primera dosis y aproximadamente 1 mes tras la última dosis de vacunación primaria. En algunos ensayos se evaluó también el título de anticuerpos antes de la 2ª y la 3ª dosis. El método de laboratorio utilizado para medir el título de anticuerpos fue un ELISA validado y estandarizado. El límite bajo de detección se estableció en 0,01 µg/ml y se definió como concentración protectora de anticuerpos un título  $\geq 0,15$  µg/ml. Para analizar los resultados se transformaron en valores logarítmicos y se presentaron como concentración o título media geométrica (GMC o GMT). Además se utilizó un ensayo funcional no cuantitativo, el ensayo opsonofagocítico (OPA), que mide la presencia o ausencia de muerte de cada serotipo de *S. pneumoniae* dependiente de complemento, es decir, que muestra la funcionalidad de los anticuerpos generados tras la vacunación.

Tras la vacunación primaria (2, 4 y 6 meses; o el esquema acelerado 2, 3 y 4) se observaron diferencias en la respuesta de anticuerpos frente a los distintos serotipos, siendo el 14 el más inmunógeno y el 4 y el 9V los menos inmunógenos. Los perfiles cinéticos de anticuerpos demostraron ser serotipo-específicos, con el serotipo 4 alcanzando niveles altos de anticuerpos tras la administración de la primera dosis. Los otros serotipos responden de manera gradual tras la segunda o la tercera dosis: los serotipos 6B y 23F sólo producen anticuerpos tras la administración de la tercera dosis. El esquema acelerado de vacunación produjo GMCs más bajos, en particular para los serotipos 6B, 14 y

18C. Se observó una interferencia negativa en la mezcla de la vacuna heptavalente de neumococo con liofilizado de Hib en la misma jeringa (parte del estudio realizado en el Reino Unido). Estos perfiles se han observado por igual en los ensayos realizados en EEUU y en Europa.

Tras la administración de dosis de recuerdo a los 12-15 meses (256 niños) se observó un importante incremento en GMCs (de 7 a 25 veces) de todos los serotipos, siendo el 6B y el 14 los que alcanzaron niveles más altos y el 4 el que alcanzó niveles más bajos. Esta respuesta de anticuerpos sugiere la inducción de memoria inmunológica. En todos los estudios >96% de los individuos alcanzaron una concentración de anticuerpos  $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ , y 87%  $\geq 0,50 \mu\text{g/ml}$  tras la dosis de refuerzo. Cuando se administró un refuerzo con vacuna de 23 polisacáridos se observó una respuesta vigorosa del título de anticuerpos, por lo que se probó de esta manera la buena capacidad de la vacuna en la inmunización primaria.

La consistencia en la respuesta de anticuerpos para cada uno de los 7 serotipos se demostró en 3 lotes diferentes de vacuna 7VPnC.

No se ha realizado una evaluación de la persistencia de anticuerpos tras la dosis de refuerzo (>24 meses), por lo que de momento no se conoce la posterior necesidad de administración de dosis de recuerdo.

Se evaluó la compatibilidad de administración de Prevenar con otras vacunas de la edad pediátrica en siete estudios clínicos controlados. La respuesta de anticuerpos frente a la vacuna de Hib conjugada con la proteína tetánica (PRP-T) y a las vacunas frente a tétanos y hepatitis B (Hep B) fue similar a la de los controles. En el caso de la vacuna Hib conjugada con la proteína CRM, se observó un incremento en la respuesta de anticuerpos frente a Hib y difteria en las series estudiadas. Tras la administración de una dosis de recuerdo, se observó una reducción en los títulos de anticuerpos frente a Hib aunque todos los niños alcanzaron títulos protectores. Se observó una disminución no destacable en la respuesta a antígenos de tos ferina así como a la vacuna inactivada de la polio (IPV). Se desconoce la relevancia clínica de estas interacciones. Los resultados limitados de los estudios abiertos demostraron una respuesta aceptable frente a sarampión-rubeola-parotiditis (vacuna triple vírica) y varicela. Todavía no se dispone de datos sobre el empleo concomitante con vacunas hexavalentes (DTPa/PRP-T/IPV/HepB). No se dispone de datos sobre la administración concomitante con vacunas meningocócicas conjugadas del grupo C.

Para valorar la **eficacia protectora de la vacuna** frente a enfermedad neumocócica invasora, otitis media, y neumonía se realizó un gran estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego en niños de 2 meses de edad, el NCKP (D118-P8). Los individuos del estudio se distribuyeron aleatoriamente por igual en 4 grupos, dos de los cuales recibieron la vacuna heptavalente frente a neumococo, y los otros dos la vacuna conjugada frente a meningococo que actúa como control en este estudio. Las vacunas se administraron a los 2, 4, 6 meses y a los 12-15 meses de edad. Se valoró la eficacia frente a

enfermedad neumocócica invasora comprobada con cultivo, otitis media clínica, y neumonía clínica. La vacuna 7VPnC se mostró altamente efectiva frente a enfermedad neumocócica invasora causada por los serotipos incluidos en la vacuna. Al finalizar el ensayo, en agosto de 1998, los 17 casos de enfermedad neumocócica invasora por serotipos vacunales ocurrieron en el grupo control, que recibió la vacuna conjugada frente a meningococo del grupo C. La estimación de la eficacia frente a enfermedad invasora producida por los serotipos incluidos en la vacuna, para niños vacunados con 3 dosis, fue del 100% (límite bajo del IC<sub>95</sub> 80,4%). La eficacia de la vacuna durante el periodo de seguimiento hasta abril de 1999 fue del 97,4%. De todos los casos de enfermedad invasora neumocócica el 93% estuvo causado por serotipos vacunales. La eficacia específica se mostró para los serotipos 14, 18C, 19F, y 23F. Debido al limitado número de casos de enfermedad invasora neumocócica causada por otros serotipos no se alcanzaron niveles de eficacia significativos para los otros serotipos incluidos en la vacuna. En Europa, la estimación de efectividad oscila desde un 65% a un 79% cuando se considera la cobertura de los serogrupos de la vacuna causantes de enfermedad invasora.

También se demostró eficacia para otitis media clínica y para neumonía clínica, aunque la extensión del efecto frente a la enfermedad por serotipos de la vacuna no se ha podido estimar debido a la falta de confirmación bacteriológica para el diagnóstico. La incidencia global de los episodios de otitis media aguda se redujo de 1,72 episodios a 1,60 episodios por niño al año en los que recibieron la vacuna 7VPnC, lo que representa una reducción de un 7% de episodios de otitis media aguda. En niños con otitis recurrente se observó una reducción del 20,3% en cuanto a emplazamiento tubular. También se observó una reducción de un 35% de casos de neumonía con radiología anormal.

**Seguridad.** La seguridad de la vacuna se evaluó en diferentes estudios clínicos controlados en los que se incluyó a más de 18.000 sujetos sanos (de 6 semanas a 18 meses). Los efectos adversos observados con más frecuencia tras la inmunización con 7VPnC fueron las reacciones en la zona de inyección, fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), irritabilidad, somnolencia, sueño intranquilo, y disminución de apetito.

La reactogenicidad local de 7VPnC fue aceptable en la mayor parte de los ensayos clínicos tras la serie primaria. Sin embargo, en el ensayo realizado en Finlandia se observó un alto porcentaje (media del 17,2%) de niños con aumento de sensibilidad en la pierna de la inyección que interfería con el movimiento. La dosis de refuerzo (4ª dosis) de 7VPnC se asoció con una sensibilidad significativa en un 18,5% en un estudio, lo que sugiere que podría haber una disminución de la tolerancia local. Durante la serie primaria de inmunización no se observa un patrón claro de incremento de reactogenicidad con dosis repetidas. En cuanto a la reactogenicidad sistémica, la aparición de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , fue mayor en niños a los que se administró 7VPnC (15,7%) que en los que recibieron la vacuna conjugada frente a meningococo de grupo C y DTPa (9,5%). En el ensayo finlandés, se observó un alto grado de casos de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (60%) y  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  (5,4%). En todos los estudios en los que se asoció la administración de DTP de célula completa con 7VPnC se observó un aumento



de casos de fiebre (33%) e irritabilidad (71%). Durante el periodo de seguimiento el acontecimiento más significativo fue la aparición de convulsiones agudas, que en la mayoría de los casos se asociaban a fiebre. Un total de 32 casos (de 17.066 vacunados) experimentaron una convulsión durante los 30 días posteriores a la inmunización, de los que 7 ocurrieron en los 3 primeros días y se consideraron relacionados con la vacunación. En el seguimiento del ensayo Kaiser se observaron dos episodios de convulsión que se consideraron relacionadas con la vacunación. Hubo un total de 72 individuos que se retiraron del estudio debido a efectos adversos, de los que 43 se debieron a convulsiones.

Por el momento, no hay datos de eficacia y seguridad en niños inmunodeprimidos con alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora, lo que incluye niños con deficiencia de anticuerpos congénita o adquirida, infección por HIV, desordenes del sistema del complemento, disfunción esplénica congénita o adquirida, incluyendo esplenectomía y enfermedad de células falciformes, cáncer y síndrome nefrótico.

Se considera de gran importancia la realización de estudios de vigilancia epidemiológica de los serotipos que causan colonización e invasión para determinar si los que no están cubiertos por la vacuna se hacen más prevalentes tras la introducción de la misma. Además, la cobertura vacunal de los serotipos resistentes a penicilina y multi-resistentes se debería monitorizar al mismo tiempo.

#### - **Situación de la vacuna en EEUU**

La FDA autorizó en febrero de 2000, comercializada por Wyeth-Lederle Vaccines con el nombre de Prevnar. Se aprobó para la prevención de bacteriemia y meningitis causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños, para su utilización en un esquema de 4 dosis administradas a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el uso universal de la vacuna en niños menores de 24 meses. Además recomienda la administración de dos dosis a niños de 24 a 59 meses con alto riesgo de contraer infección invasora por neumococo (incluyendo niños con asplenia anatómica, funcional o congénita, infección por VIH, y otras condiciones predisponentes) (vi).

En la Unión Europea esta vacuna únicamente esta autorizada para su utilización en niños menores de 2 años

### **9. SEROTIPOS DE LA VACUNA Y COBERTURA DE LOS SEROTIPOS AISLADOS EN ESPAÑA.**

En el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III, entre los años 1990- 1999 se recibieron un total de 3.921 cepas de *S. pneumoniae* procedentes de muestras de niños entre 0 y 14 años de edad aislados en hospitales españoles de todas las comunidades autónomas. En la

figura 2 se puede observar que el 58% de las cepas se aislaron en las comunidades de Cataluña y Madrid. En la figura 3 se muestra el origen de las cepas en cada grupo de edad. Aunque todas las cepas fueron aisladas en niños, la edad precisa solo se indicó en 2.661 pacientes. Los aislados de sangre y exudado ótico en niños menores de 2 años, y los neumococos causantes de conjuntivitis en menores de 6 meses de edad, representaron en cada caso alrededor de un tercio de las cepas totales. El porcentaje de neumococos aislados de líquido cefalorraquídeo (LCR) permaneció muy similar en todos los grupos de edad (menos del 5% de las cepas).

La distribución de serogrupos /serotipos (SGT) por grupos de edad se presenta en la figura 4. Mientras que solamente 8 SGT eran responsables de la mayoría de las infecciones en niños de 6 a 23 meses de edad, en niños hasta 6 meses y en el grupo de 24 a 59 meses este número aumentaba a 11, y a 16 en el grupo de 5 a 14 años. En este último grupo la distribución de SGT ya era muy parecida a la de adultos. Los SGT 6, 14 y 19 se asociaron claramente a edades más tempranas y su importancia relativa decrecía a medida que los niños se hacían mayores.

La figura 5 muestra las contribuciones relativas de los SGT prevalentes en enfermedad invasora y otitis por grupos de edad. Los SGT 6, 14 y 19 fueron prevalentes en las dos manifestaciones clínicas, alcanzando la máxima incidencia en el grupo de edad de 0 a 2 años y después cayendo intensamente en los grupos de 24 a 59 meses y de 5 a 14 años. Los SGT 1, 4, 5, 12 y 18 fueron con mayor frecuencia causa de enfermedad invasora. De estos los SGT 1, 5 y 18 representaron solamente el 1,8%, 2,9% y 8% en las edades de 0 a 23 meses, pero aumentaron muy rápidamente en los grupos de 24 a 59 meses y de 5 a 14 años (16,1% y 19,4% para el serogrupo 1; 8,1% y 6,8% para el serogrupo 5; y 25,5% y 11,7% para el serogrupo 18). El serogrupo 3, sin embargo, estaba claramente asociado con otitis. Su prevalencia fue baja en la edad de 0 a 23 meses (5,4%) y aumentó en los niños mayores (16,7% y 18,7% en los otros 2 grupos). De manera que este serogrupo que se aísla raramente antes de los 23 meses se va haciendo más frecuente con la edad.

En términos generales, el 61% y el 35,2% de los neumococos pediátricos fueron resistentes a penicilina y eritromicina, respectivamente.

Para analizar la cobertura de los serogrupos de neumococos por enfermedad invasora y otitis en diferentes formulaciones de vacunas conjugadas, solamente se consideraron niños entre 2 y 59 meses de edad, ya que ellos constituyen la población diana (figura 6). Los serogrupos representados en la actual vacuna heptavalente cubriría el 80% de las cepas causantes de enfermedad invasora y el 81% de las causantes de otitis, y estos porcentajes serían hipotéticamente incrementados en un 9% y 3% si se utilizara la vacuna de nueve valencias (con los serogrupos 1 y 5 además de los incluidos en la heptavalente), y en un 2,6% y 7,6% adicional en el caso de que la vacuna fuera de once valencias. La cobertura sería mayor en niños entre 2 y 23 meses que en el grupo de 24 a 59 meses (83% y 63% para enfermedad invasora y 85,4% y 61% para otitis).

A lo largo de 20 años se ha observado una disminución en la incidencia de los serogrupos 1 y 5 en España. Recientemente se encuentra que aunque estos

serogrupos son poco habituales en los primeros años de vida, la incidencia es más importante en los niños de más de 24 meses. Se deberá tener en cuenta este dato en la utilización futura de vacunas conjugadas en nuestro país. El serogrupo 18 se aisló predominantemente de sangre y LCR en niños y su incidencia fue importante en el grupo de edad de 24 a 59 meses, sin embargo se encontró con menor frecuencia en otitis. En contraste, el serogrupo 3, que es el aislado con mayor frecuencia en casos de enfermedad invasora en adultos fue infrecuente en sangre de niños pequeños pero frecuentemente como causa de otitis.

## **10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA EN ESPAÑA**

De los datos aportados en el informe se desprende que la vacuna conjugada de neumococos es una vacuna segura y eficaz para la enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, los datos epidemiológicos existentes de enfermedad neumocócica infantil en España no parecen justificar la inclusión de esta vacuna en calendario, al menos en el momento actual.

No obstante, se debe reconocer que los datos epidemiológicos disponibles pueden, quizá, minusvalorar la importancia de la enfermedad en nuestro país.

Por ello, se recomienda:

1. Realizar estudios epidemiológicos prospectivos y retropectivos para conocer el verdadero impacto de la enfermedad neumocócica en la población infantil española.
2. Recomendar la vacunación, por el momento, en grupos de riesgo\*.
3. Proponer una nueva valoración de estrategias de vacunación, después de conocer resultados de los estudios recomendados en el punto 1.

**\*Grupos de riesgo:**

1. Niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones, debido a enfermedades crónicas. Por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus o pérdida de líquido cefaloraquídeo.
2. Niños inmunocomprometidos con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Por ejemplo, asplenia anatómica o funcional. Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o trasplante de órganos.
3. Niños con infección por VIH, sintomáticos o asintomáticos.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

- 
- 1 Musher, DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell, Douglas, Bennett, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth edition. New York, Churchill Livingstone Inc. 1995.
  - 2 Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). Journal of Clinical Microbiology. 1998. 36: 3447-3454.
  - 3 Fedson D, Musher D, Eskola J. Pneumococcal Vaccine. En : Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines, tercera edición. Philadelphia: WB Saunders. 1999. P. 553-608.
  - 4 Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de terapéutica antimicrobiana, séptima edición. Masson, SA. 1997.
  5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (No RR-9): 1-23
  6. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. JAMA. 1993, 270: 1826-1831.
  7. Ortqvist A, Hedlund J, Burman L, y cols. Randomized trial of 23 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Lancet 1998. 351: 399-403.
  8. Ortqvist A, Hedlund J, Burman L, y cols. Randomized trial of 23 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Lancet 1998. 351: 399-403.
  9. Lehmann D, Marshall TF, Riley ID, Alpers MD. Effect of pneumococcal vaccine on morbidity from acute lower respiratory tract infections in Papua New Guinean children. Ann Trop Paediatr. 1991. 11: 247-257.
  10. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. Vaccine. 1999. 17: S79-S74.
  11. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. - 6 - Pediatrics. 2000 Aug;106(2 Pt 1):362-6.