

Puesta al día en vacunación antineumocócica en adultos

Corina Nemirovsky

RESUMEN

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad, y es la primera causa de muerte prevenible mediante vacunación en el mundo, no solo en niños sino en todas las edades. Tanto la vacuna polisacárida como la vacuna conjugada antineumocócicas han demostrado reducción de las tasas de enfermedad invasiva en adultos. En los últimos años, a la luz de nueva evidencia disponible, los esquemas de vacunación antineumocócica para esta población han sufrido modificaciones. Este documento ofrece una actualización sobre las recomendaciones de vacunación a través de los fundamentos que han llevado a dicho cambio.

Palabras clave: vacunación antineumocócica, *Streptococcus pneumoniae*, neumonía, enfermedad invasiva por neumococo.

UPDATE ON PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN ADULTS

ABSTRACT

The *Streptococcus pneumoniae* invasive disease is a major cause of morbidity and mortality, being the leading cause of vaccine-preventable death in the world, not only in children but in all ages. Both the polysaccharide vaccine and pneumococcal conjugate vaccine have shown reduced rates of invasive disease in adults. In recent years, in light of new evidence available, schedules of pneumococcal vaccination for this population have changed. This document provides an update on vaccine recommendations through the rational that have led to this change.

Key words: pneumococcal vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, pneumococcal invasive disease.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(3): 97-101.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) constituye un importante problema de Salud Pública debido a su morbilidad y mortalidad, con tasas más altas entre los lactantes, niños pequeños y personas mayores de 65 años. La presencia de ciertas condiciones médicas subyacentes aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica y de sus complicaciones. Entre ellas se destacan la inmunodeficiencia/inmunosupresión; la asplenia anatómica o funcional; la hepatopatía crónica y cirrosis; la enfermedad respiratoria, renal crónica, cardiovascular y diabetes mellitus; el tabaquismo y el alcoholismo. Las formas más graves de infección neumocócica se incluyen dentro del grupo denominado enfermedad neumocócica invasiva (ENI) constituido por bacteriemia (asociada o no a neumonía), meningitis, pleuritis, artritis, peritonitis primaria y pericarditis. Durante los últimos 2 siglos, pocos patógenos infecciosos han igualado el impacto global de *Streptococcus pneumoniae* en términos de enfermedad y muerte. El neumococo sigue siendo la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y, con la marcada disminución de las tasas de infecciones por *Haemophilus influenzae*, también es actualmente la

principal causa de meningitis bacteriana, tanto en adultos como en niños.

La letalidad por ENI oscila entre 16 y 36%, pudiendo alcanzar el 50% en los mayores de 64 años. Además de estas formas invasivas, se estima que el *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuentemente implicado en las NAC de los adultos, donde está presente en alrededor del 50% de los casos, y de otras patologías como las otitis media aguda o sinusitis en los niños. La NAC es causa de una importante morbilidad, con unas tasas en Europa y América del Norte que varían mucho, de 30 a 100 casos/100 000 personas/año, según la población estudiada y las pruebas diagnósticas que se utilicen. La incidencia aumenta con la edad, que condiciona el ingreso hospitalario y, en casos graves, en unidades de cuidados intensivos (UTI), donde la letalidad puede llegar al 36%.

En la Argentina, según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la incidencia de NAC en sujetos de todas las edades es del 1,26 por 1000 habitantes. En un estudio de base poblacional que se encuentra en desarrollo en la ciudad de General Roca, provincia de Río Negro, la incidencia de NAC en personas mayores de 18 años es de 8,4 por 1000 adultos y en sujetos de 65 años o más, de 34 por 1000. La mortalidad de los pacientes asistidos en forma ambulatoria varía entre 0,1 y 5% y en los pacientes que requieren hospitalización puede superar el 50%, especialmente en quienes son admitidos en UTI. En este estudio, la mortalidad global observada fue del 10,5%,

Entregado 28/10/15

Aceptado 20/11/15

Sección Infectología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: corina.nemirovsky@hospitalitaliano.org.ar

distribuida en 1,4% en sujetos de 18 a 49 años, 2,5% en sujetos de 50 a 64 años y 17,5% en mayores de 65 años. De acuerdo con datos de la OMS, la enfermedad neumocócica es la primera causa de muerte prevenible en el mundo mediante vacunación, no solo en niños sino en todas las edades. Por ello, se considera esencial y prioritaria la introducción e implementación de la vacunación frente al neumococo de forma universal en todos los países.

HISTORIA DE LA VACUNA

Antes de la disponibilidad de los antimicrobianos moría más del 70% de los pacientes hospitalizados con bacteriemia neumocócica. En 1911, Wright y cols. desarrollaron una vacuna antineumocócica de células enteras para inmunizar a los buscadores de oro en Sudáfrica, un grupo con alta incidencia de infecciones graves. Posteriormente, otros investigadores realizaron ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de una vacuna polisacárida. La validez de los resultados de muchos de estos ensayos resultó cuestionable debido a defectos metodológicos.

Más adelante, los ensayos controlados de vacunas bivalente, trivalente y tetravalente llevados a cabo en la década de 1940 proporcionaron evidencia fuerte de que estas vacunas eran eficaces; luego se elaboraron y comercializaron dos vacunas hexavalentes. Casi al mismo tiempo se extendió la disponibilidad de antimicrobianos eficaces contra neumococo y la evolución de los pacientes mejoró sustancialmente. La aparente eficacia milagrosa de la penicilina llevó a la creencia generalizada de que las infecciones por neumococo eran totalmente curables, y los médicos, investigadores y la salud pública perdieron interés en la prevención de este patógeno tan temido.

Durante la década de 1950, las vacunas neumocócicas habían sido retiradas del mercado pero, en 1964, la complacencia sobre la enfermedad neumocócica terminó cuando Austrian y Gold presentaron las descripciones clínicas de unos 2000 casos de neumonía neumocócica diagnosticados en Brooklyn entre 1952 y 1962. A pesar del impacto sustancial de los antimicrobianos en la reducción de la mortalidad, fallecieron cerca de 1 de cada 4 pacientes ingresados y casi la mitad de los pacientes de más de 60 años de edad que tenían bacteriemia neumocócica. En consecuencia, Austrian y cols. trabajaron para el desarrollo de una nueva vacuna antineumocócica.

Para evaluarla con prontitud y con un costo relativamente bajo se desarrollaron ensayos controlados aleatorizados doble ciego en una población con alto índice de infecciones por neumococo. Como en décadas anteriores, fueron reclutados los buscadores de oro en Sudáfrica. Estos ensayos produjeron evidencia concluyente sobre la eficacia de estas vacunas para prevenir la ENI y la NAC. Las estimaciones de la eficacia de protección fueron 76%-92%. Tales hallazgos llevaron a licenciar la vacuna polisacárida 14-valente en 1977, que fue reemplazada posteriormente por la vacuna 23-valente (VPN23) en 1983.

Un avance significativo con fuerte impacto en la carga de enfermedad neumocócica fue la concesión de licencias a la vacuna heptavalente conjugada (VCN7) en el año 2000. Como la vacuna polisacárida no resultaba inmunogénica en niños menores de dos años, la vacuna conjugada fue un importante paso adelante en la prevención de la enfermedad en este grupo de edad de alto riesgo. La vigilancia, luego de la introducción de la vacuna VCN7 en el calendario de inmunización de la niñez, ha demostrado que la vacuna es eficaz en la prevención de la ENI y en proporcionar inmunidad de rebaño. La formulación actual de la vacuna conjugada antineumocócica, VCN13, contiene 13 antígenos de neumococo.

FUNDAMENTOS DE LA VACUNACIÓN

Inmunogenicidad y eficacia

La VPN23 que contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F de *Streptococcus pneumoniae* ha demostrado que en adultos brinda protección contra las ENI (74% en adultos inmunocompetentes). Sin embargo, su papel en la protección frente a la NAC es controvertido. Para esta última, algunos estudios sugieren que la VPN23 protege contra el desarrollo de la NAC y otros que modera el impacto reduciendo la mortalidad, la incidencia de fallo respiratorio y la duración de la hospitalización.

El desarrollo de las vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas transportadoras ha determinado que la respuesta inmunogénica de estas vacunas se transforme de una respuesta independiente de células T a una respuesta T dependiente. En adultos, se evaluó si la conjugación de 13 polisacáridos capsulares del neumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) con la proteína diftérica atóxica CRM197, presentes en la vacuna disponible desde hace años para los niños (VCN13), producía mayor respuesta que los mismos polisacáridos administrados con la VPN23. Estos estudios demostraron una mayor respuesta inmunogénica para la mayoría de los serotipos compartidos por ambas vacunas.

Además de estos estudios de inmunogenicidad, se dispone desde hace algunos años de los resultados de estudios con VCN7 que contiene los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F que habían permitido demostrar reducción en la tasa de ENI comparada con la VPN23 en la población con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Basándose en los estudios de inmunogenicidad de VCN13, de eficacia de VCN7 en pacientes VIH/sida y teniendo en cuenta la alta carga de morbimortalidad en los grupos de mayor riesgo de ENI, así como también la seguridad de VCN13, diferentes organizaciones como ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, CDC – Comité de Recomendaciones sobre Inmunizaciones de los Estados Unidos) en el año 2012 y posteriormente la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) de la República Argentina y la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

recomendaron la vacunación secuencial con VCN13 y VPN23 en poblaciones especiales (HIC, pacientes con fistulas de líquido cefalorraquídeo, asplénicos, personas con implantes cocleares). El objetivo de este esquema secuencial de ambas vacunas es proveer mayor inmunogenicidad y protección con VCN13 y al mismo tiempo mayor espectro de protección de serotipos con VPN23.

La decisión de recomendar el uso de VCN13 entre los adultos sanos mayores de 65 años quedó aplazada hasta que se dispusiera de datos sobre 1) el impacto del uso de VCN13 en los niños sobre la enfermedad en adultos (es decir, los efectos indirectos) y 2) la eficacia de VCN13 contra la NAC y ENI entre los adultos. De acuerdo con estos requisitos de aprobación, se llevó a cabo en los Países Bajos un ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio CAPITA) entre aproximadamente 85 000 adultos de 65 años o mayores durante el período 2008-2013. Los objetivos de ese estudio fueron demostrar la eficacia de VCN13 para la prevención del primer episodio de NAC y de ENI producidas por los serotipos incluidos en la vacuna.

La eficacia para prevención de NAC fue del 45,6% (Intervalo de confianza [ic] 95,2%, 21,8 - 62,5; $p < 0,001$) del 75,0% (IC 95%, 41,4-90,8; $p < 0,001$) para la prevención de ENI. En junio de 2014, con los resultados de este estudio determinados como evidencia de nivel moderado, la VCN13 fue recomendada por ACIP como categoría A para esta población estudiada. En su documento de agosto de 2015, la SADI también se suma a la recomendación del agregado de la VCN13 al esquema de vacunación antineumocócica para pacientes sanos mayores de 65 años.

Cobertura de serotipos circulantes

Otro aspecto por considerar para determinar las estrategias de vacunación contra el neumococo en adultos es la circulación de serotipos de este microorganismo en esta población en la Argentina a fin de optimizar el uso de las

diferentes vacunas. En tal sentido, los datos del Instituto Malbrán presentados en el Informe Regional de SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) en el año 2012 mostraron que el 85,6% de los serotipos causales de las formas de ENI en > 5 años están incluidos en la VPN23, mientras que el 70,4% lo están en la VCN13. En la subpoblación de pacientes mayores de 50 años de la Argentina, también según datos de SIREVA, durante el período 2010-2012, la cobertura fue de 58% para VCN13 y de 81% para VPN23 (cuadro 1). También debe considerarse en el futuro la posible reducción de la enfermedad neumocócica en adultos a través del efecto rebaño producido por la inclusión en el Calendario Nacional de Vacunación de la VCN13 en niños en nuestro país a partir del año 2012. En nuestro medio, se ha observado recientemente, en algunas unidades centinelas de vigilancia de NAC (p. ej., Tandil), una reducción de la incidencia en general, pero no se cuenta con información sobre los serotipos involucrados. En la Argentina hasta el año 2014, aún seguían circulando en adultos los serotipos contenidos en la VCN13. Por todo ello, es fundamental mantener la vigilancia de los serotipos productores de NAC y de ENI en adultos en la Argentina, ya que resulta clave para tomar decisiones sobre eventuales modificaciones de los esquemas de vacunación para esta población.

RECOMENDACIONES

Con toda la evidencia disponible hasta el momento, el Grupo de Trabajo de ACIP concluyó que la mayor protección por serotipo se puede lograr a través del uso de ambas vacunas VCN13 y VPN23 entre los adultos mayores de 65 años y que el 20-25% de las ENI entre los adultos en este grupo de edad es causado por los serotipos contenidos en la VCN13, y un adicional de 38,5% por los serotipos presentes en VPN23 no incluidos en VCN13. La evidencia de los estudios de inmunogenicidad demuestra que la respuesta de anticuerpos es no inferior o superior cuando se administra la VCN antes que la VNP23.

Cuadro 1. Composición de vacunas antineumocócicas y cobertura vacunal en la Argentina

Vacuna	Serotipos incluidos	Serotipos exclusivos	Cobertura en la Argentina*
VCN13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, y 23F	6A	58%
VPN23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, y 33F	2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, y 33F	81%

*Porcentaje de cobertura por serotipo causal según el informe de SIREVA (OPS) 2012 sobre aislamientos invasivos en mayores de 50 años (n = 96).

De acuerdo con los estudios de inmunogenicidad antes mencionados, la mejor respuesta del esquema secuencial se obtiene administrando la VCN13 inicialmente y, después de al menos 8 semanas, la VPN23. En los casos que lo requieran (asplénicos, HIC) se debe indicar una segunda dosis de VPN23 a los 5 años de la inicial. En aquellos adultos de los grupos antes mencionados (HIC, con fistulas de líquido cefalorraquídeo, asplénicos o con implantes cocleares) que ya hubiesen recibido la VPN23 previamente, se recomienda iniciar el esquema secuencial dejando un intervalo mayor de 12 meses desde la aplicación de VPN23.

Sobre la base de la experiencia con la VPN23, los estudios en la población con VIH con vacunas conjugadas y polisacáridas, los datos de inmunogenicidad de la VCN13 y los resultados de eficacia del estudio CAPITA en población de 65 años o mayores, la SADI plantea los siguientes esquemas para los distintos escenarios:

1. Personas > 65 años: una dosis de VCN13 al cumplir 65 años, seguida de una dosis de VPN23 con un intervalo de 1 año.
2. Personas entre 18 y 64 años con comorbilidades*
 - Personas con una comorbilidad: una dosis de VPN23.
 - Personas con dos o más comorbilidades: una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses, administrar otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).
- *(Comorbilidades: cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, tabaquismo)
3. Huéspedes inmunocomprometidos o con factores de riesgo* de cualquier edad (excepto receptores de

trasplantes de células hematopoyéticas [TCH]): una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses, administrar otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).

*(Inmunocomprometidos o con factores de riesgo: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico, leucemias, linfomas y otras enfermedades neoplásicas, inmunodepresión farmacológica, trasplante de órgano sólido, asplenia funcional o anatómica, anemia de células falciformes, implante coclear, fistula de LCR)

4. Receptores de TCH (adultos de cualquier edad): tres dosis de VCN13 separadas por al menos un mes cada una, comenzando 3 a 6 meses postrasplante, una cuarta dosis de VCN13 a los 6 meses de la tercera dosis de VCN13 y una dosis de VPN23 a los dos meses de la última dosis de VCN13.

Comentario: esta recomendación está basada en evidencia que muestra que un régimen de 4 dosis de VCN13 produce un título de anticuerpos en TCH comparable al obtenido con una sola dosis de VCN13 en adultos inmunocompetentes.

5. Pacientes que tengan antecedentes de haber padecido alguna forma de ENI sin un factor de riesgo evidente (adultos de cualquier edad): una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses, continuar con otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años si pasaron más de 5 años de la dosis previa.

Comentario: esta recomendación no está basada en evidencia científica sino en la opinión de expertos.

Cuadro 2. Recomendaciones de vacunación antineumocócica según población de riesgo

Población	Vacunación	Refuerzo
Inmunocomprometidos y con factores de riesgo* (todas las edades)	VCN13 seguida de VPN23 con intervalo de 8 semanas Si VPN previa, aplicar VCN con intervalo de 1 año	VPN23 a los 5 años y otra a los 65 años (con intervalo de 5 años desde la última dosis)
Comorbilidades	1 comorbilidad VPN23 2 o más VCN13 seguidas de VPN23 con intervalo de 1 año. Si VPN previa, aplicar	VPN23 a los 65 años (con intervalo de 5 años desde la última dosis). VCN13 previa a VPN si no la recibió antes de los 65 años
Mayores de 65 años sanos	VCN13 con intervalo de 1 año VCN13 seguida de VPN23 con intervalo de 1 año. Si VPN previa, aplicar VCN13 con intervalo de 1 año	No requiere
TCH	Desde 3-6 meses pos-TCH, VCN13 por mes durante 3 meses y cuarta dosis a los 6 meses de la última. VPN23 a los 2 meses.	VPN23 a los 5 años y otra a los 65 años (con intervalo de 5 años desde la última dosis)

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
- Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions. *Am J Med*. 1999;107(1A):69S-76S.
- Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1318-25.
- Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3585-93.
- Lopardo G, Basombrío A, Clara L, et al. [Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults]. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(4):245-57.
- Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000422.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-5.
- Domínguez V, Arrazola P. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene: Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica 2012. <http://www.sempsp.com>. Acceso 10/2015.
- Fossati S, et al. Invasive pneumococcal disease among adults in Argentina (2010-2012): serotype distribution, antibiotic resistance and vaccine serotype coverage. Presentado en 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. March 9-13, 2014. Hyderabad, India.
- Gabastou JM, et al. Informe Regional de SIREVA II, 2012: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. OPS, 2013.
- Vacunación contra neumococo en adultos. Boletín Informativo, Comisión de Vacunas, Sociedad Argentina de Infectología. Agosto de 2015.