



## EDITORIAL

### No más excusas. . . Esta vacuna, sí No more excuses. . . This vaccine, yes!



J.J. Garcia-Garcia

Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es uno de los patógenos que con más frecuencia produce infecciones comunitarias. Evolutivamente, ha acumulado diferencias genéticas, por lo que actualmente se distinguen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*. La identificación del serotipo se basa en la cápsula polisacárida que envuelve la pared celular. A pesar de este número de serotipos, la mayor parte de la enfermedad neumocócica está producida por relativamente pocos de ellos. La predominancia de serotipos cambia con el tiempo y la edad, y puede ser diferente según la región geográfica<sup>1</sup>.

En nuestro entorno *S. pneumoniae* constituye el agente causal más frecuente de neumonía simple y complicada, meningitis, bacteriemia oculta, otitis y sinusitis aguda<sup>2</sup>. En todo el mundo, se calcula que este microorganismo es causante anualmente de 14 millones y medio de episodios graves de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en menores de 5 años, y ocasiona más de medio millón de muertes, la mayoría en países no desarrollados o en vías de desarrollo<sup>3</sup>.

Una de las principales armas contra *S. pneumoniae* han sido las vacunas, pero lamentablemente la clásica vacuna polisacárida (23-valente) solo es eficaz en población adulta, ya que por la inmadurez del sistema inmunológico infantil no hay adecuada respuesta defensiva tras la vacunación en los niños. La importante magnitud del problema de la infección neumocócica en niños menores de 2 años y la resistencia creciente del neumococo a los antibióticos estimularon la obtención de vacunas conjugadas frente al neumococo (PCV)<sup>4</sup>. La unión covalente con una proteína hace que sean inmunogénicas en los menores de 2 años, inducen células de memoria y reducen el estado de portador de serotipos

vacunales. En el año 2000 se publicaron los datos de un estudio sobre eficacia de una nueva vacuna, la vacuna heptavalente conjugada (PCV7). El estudio demostró de forma rotunda un descenso muy significativo de la ENI<sup>5</sup>. A partir de estos datos, diversas sociedades científicas recomendaron la vacunación universal y numerosos países incluyeron esta vacuna en el calendario vacunal sistemático.

Esta vacuna cubría los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, que son los que con mayor frecuencia se detectaban como colonizadores de nasofaringe e históricamente se relacionaban con enfermedad invasiva en países desarrollados<sup>6</sup>. Posteriormente, se comercializaron en nuestro país 2 vacunas conjugadas más: la vacuna decavalente conjugada (PCV10) que confiere protección contra los 7 serotipos incluidos en PCV7 más los serotipos 1, 5 y 7F, y la vacuna trecevalente conjugada (PCV13), que, además de los 10 mencionados anteriormente, protege para el 3, el 6A y el 19A.

Aplicada de forma masiva a la población de Estados Unidos, PCV7 demostró ser efectiva en la reducción de la incidencia de ENI<sup>7</sup>. No obstante, se observó de forma paralela un aumento progresivo de la ENI producida por serotipos no incluidos en PCV7, fundamentalmente por incremento del serotipo 19A, aunque sin llegar a alcanzar las tasas previas de ENI<sup>8</sup>.

En España, el impacto que PCV7 produjo en la incidencia de ENI es más difícil de evaluar, debido a no estar sujeta a vigilancia epidemiológica y al hecho de que la vacunación se ha realizado en general de manera individualizada por indicación de los pediatras, sin estar, salvo excepciones, incluida en los calendarios vacunales sistemáticos de nuestro país.

Muñoz-Almagro et al., en un trabajo realizado en el Hospital Sant Joan de Déu, constataron que en los niños menores de 2 años la incidencia de ENI aumentó de 32,4 episodios/100.000 habitantes-año en el período

Correo electrónico: [juanjo@hsjdbcn.org](mailto:juanjo@hsjdbcn.org)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.005>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

prevacunal (1997-2001) a 51,3 episodios/100.000 habitantes-año en el período posvacunal (2002-2006) (incremento del 58%; intervalo de confianza del 95%, 2%-145%)<sup>9</sup>. Los serotipos no incluidos en PCV7 se incrementaron del 38 al 72%.

En un estudio posterior, e incluyendo datos de los 2 hospitales más importantes del área de Barcelona, se demostró un incremento en las tasas de ENI de 76,2 a 109,9 episodios/100.000 niños menores de 5 años, entre el 2007 y el 2009, fundamentalmente por un aumento en la tasa de neumonías<sup>10</sup>. En este estudio se utilizaron técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico además del cultivo, de forma que se proporcionó una idea más real del verdadero impacto que la ENI tiene en la población. Se constató también que la ENI fue causada fundamentalmente por serotipos no incluidos en PCV7 (91%) y que la mayoría de los episodios ocurrieron en niños entre 2 y 5 años.

El estudio de González Martínez et al.<sup>11</sup>, publicado recientemente en ANALES DE PEDIATRÍA, confirma que, tras la introducción de PCV7, se produjo un reemplazo de los serotipos productores de ENI, con un aumento en la tasa de ENI debida a serotipos no incluidos en PCV7. Este incremento no tuvo lugar de forma inmediata, sino al cabo de 4 a 5 años tras la comercialización de PCV7 y con dicha vacuna en el calendario sistemático, a diferencia del estudio del área de Barcelona, anteriormente mencionado.

La causa del aumento de ENI que se observó tras la introducción de PCV7 en nuestro medio no puede ser atribuida exclusivamente a la vacuna. Así, en los registros de notificación voluntaria que desde hace décadas se efectúan en el Instituto Carlos III de Majadahonda ya se observó un incremento de algunos serotipos, como el serotipo 1, incluso antes de la comercialización de PCV7, probablemente por la tendencia de dicho serotipo de cursar en ondas epidémicas<sup>12</sup>. El aumento de otros serotipos, como el 19A, pudo deberse a varios factores, como la presión producida por los antibióticos o, posiblemente de forma más directa a lo que ocurrió con el serotipo 1, por un reemplazo de serotipos producido por la desaparición de los serotipos vacunales<sup>13</sup>. Este incremento del serotipo 19A se observó tanto en países que tenían incluida en el calendario la PCV7 como en países con cobertura parcial o sin vacuna<sup>14</sup>. Hay que tener además en cuenta que los neumococos presentan transformaciones de forma natural, de manera que pueden ocurrir intercambios capsulares («capsular switching») que pueden representar una forma de evasión ante la respuesta inmunitaria<sup>15</sup>.

Tras 4 años del inicio de la comercialización de PCV13, ya se han empezado a publicar los primeros datos de impacto en la ENI. Demczuk et al., en Canadá, describen una disminución de la ENI desde 18 casos por 100.000 menores de 5 años en el 2010 a 14 por 100.000 en el 2012, con un descenso de los serotipos incluidos en la PCV13 del 66 al 41%<sup>16</sup>. En un grupo de hospitales de Estados Unidos se detectan descensos del 42% en la tasa de ENI en el año 2011 en comparación con el período 2007-2009<sup>17</sup>. En Inglaterra y Gales se evidencia una caída sostenida en el número de casos notificados de ENI tras la introducción de PCV13 en el calendario, hecho que no se observó en ese país, ni siquiera transitoriamente, tras la introducción de PCV7<sup>18</sup>.

En Madrid, Picazo et al., en el estudio Heracles, con PCV13 incluida en el calendario sistemático de la

Comunidad de Madrid, demuestran una disminución en la incidencia de ENI de 17,09 (período PCV7) a 7,70 (mayo del 2011-abril del 2012)<sup>19</sup>. Dicha disminución se produce en todas las formas de ENI y en todos los grupos de edad, y es debida a un descenso de la ENI por serotipos incluidos en PCV13, específicamente los serotipos 1, 5 y 19A. La ENI producida por serotipos no incluidos en PCV13 no se ha incrementado (3,6 vs. 3,31). Lógicamente, la cuestión a responder es si estos excelentes resultados se mantendrán tras la suspensión de su financiación en abril del 2012 por razones presupuestarias.

En Barcelona, en un estudio comparativo entre los períodos 2007-2009 y 2012-2013, se ha observado una disminución en el número de casos del 66%<sup>20</sup>. Dicha disminución se ha producido en los principales serotipos causantes de ENI, fundamentalmente en el 1 y el 19A, sin que se evidencie un reemplazo por otros serotipos no incluidos en PCV13. Actualmente, el 77% de la ENI en menores de 5 años está producida por serotipos presentes en PCV13.

Por último, en un estudio de vigilancia epidemiológica realizado en Navarra, al comparar la incidencia de ENI entre los períodos 2004-2009 y 2010-2013, se evidencia una disminución del 69% en menores de 5 años (de 60,7 casos por 100.000 a 18,7 casos por 100.000)<sup>21</sup>. La incidencia de casos debidos a serotipos incluidos en PCV13 ha disminuido un 79% y no se han observado cambios en la distribución de la presentación clínica o de la gravedad de la infección. En esta comunidad autónoma, el porcentaje de niños menores de 2 años que han recibido al menos una dosis de PCV es del 78%, lo cual hace pensar en un posible efecto de inmunidad de grupo.

A la vista de toda la evidencia acumulada, el Comité de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda la vacunación sistemática frente al neumococo en todos los menores de 5 años, siendo PCV13 la vacuna que más cobertura proporciona frente los serotipos circulantes y la que, por tanto, mayor impacto puede tener en el control de la enfermedad en nuestro país<sup>22</sup>.

Con respecto a la introducción de la vacunación anti-neumocócica en el calendario sistemático, el Ministerio de Sanidad argumentó en abril del 2006 la no inclusión de PCV7 en el mismo, fundamentalmente por no disponer de datos epidemiológicos fiables y con la justificación de posibles cambios que se podían producir en la ENI por el uso masivo de dicha vacuna<sup>23</sup>. Los argumentos en que se basaba dicha conclusión eran cuanto menos cuestionables y fueron debidamente rebatidos en su momento<sup>24</sup>. La cobertura que proporciona PCV13 está ajustada a los serotipos predominantes en nuestro medio actualmente; los datos de que disponemos no hacen prever un reemplazo de serotipos a corto plazo y la experiencia, tanto propia como de otros países, nos indica claramente que la disminución en la tasa de ENI cuando dicha vacuna se incorpora al calendario vacunal sistemático es un hecho.

En estos momentos de austeridad impuesta por los mercados y por algunos agentes económicos muy influyentes, que recordemos no hemos elegido por sufragio universal, se trata de mirar más allá y poner primero a las personas. El hecho de incorporar la vacuna antineumocócica al calendario sistemático a nivel estatal supondría un enorme beneficio social, al proteger por igual a todos los niños, de

forma independiente del poder adquisitivo de sus familias y, posiblemente, también económico al disminuir la tasa de ENI grave. De esta forma, nos uniríamos al 44% de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud que ya disponen de PCV en el calendario<sup>25</sup>. Actualmente, nos podemos encontrar con la paradoja de que atendamos en nuestras consultas a niños procedentes de países en vías de desarrollo con la vacuna en el calendario, mientras que en nuestro país solo están protegidos los niños cuyos padres pueden costearla. No es un tema solo económico, sino de modelo social. Se trata de proteger a los más vulnerables. Es momento de no poner más excusas.

## Conflicto de intereses

JJGG ha participado como ponente en eventos científicos patrocinados por Pfizer.

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.
- Butler JC. En: Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG, editores. *The Pneumococcus*. Washington: ASM press; 2004. p. 148-68.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet*. 2009;374:893-902.
- Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the US: An update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis*. 1996;174:986-93.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
- Butler JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulation. En: Tomas A, editor. *Molecular biology and mechanisms of pneumococcal diseases*. Larchmont: Mary Ann Liebert, Inc; 2000. p. 479-84.
- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005;54:893-7.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
- Muñoz-Almagro C, Jordán I, Gené A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
- Fernández de Sevilla M, García García JJ, Esteva C, Moraga F, Hernández S, Selva L, et al. Clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Spain in the era of heptavalent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:124-8.
- González Martínez F, Navarro Gómez ML, Saavedra Lozano J, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M, et al. Serotipos no vacunales emergentes causantes de enfermedad neumocócica invasora en la era de la vacuna 7-valente. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:173-80.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012-20.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis*. 2009;199:776-85.
- Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children. *South Korea Emerg Infect Dis*. 2008;14:275-81.
- Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005;192:1988-95.
- Demczuk WH, Martin I, Griffith A, Lefebvre B, McGeer A, Lovgren M, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012. *Can J Microbiol*. 2013;59:778-88.
- Kaplan SL, Barson WJ, Ling P, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:203-7.
- HPA 2013. Pneumococcal disease. Epidemiological data. Current epidemiology of invasive Pneumococcal Disease (IPD). En: Prevenar 13 (not In Prevenar PCV7). [último acceso 4 Mayo 2013]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiology/Pneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7/>
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: Short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.
- Martínez-Osorio J, García-García JJ, Moraga F, Ciruela P, Domínguez A, Campins M, et al. Descenso de la enfermedad neumocócica invasiva tras la comercialización de la vacuna anti-neumocócica conjugada trecevalente en un área sin vacunación sistemática. En: VII Congreso Sociedad Española de Infectología Pediátrica. 2013.
- Guevara M, Ezpeleta C, Gil Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre. Spain 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32:2553-62.
- Moreno-Pérez D, Álvarez FJ, Aristegui J, Cilleruelo MJ, Corretger JM, García N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:55, e1-55. e37.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente; Abril 2006. [último acceso 4 Mayo 2013]. Disponible en <http://msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/neumo.pdf>
- Comentarios del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) al documento emitido por el Ministerio de Sanidad (DM) español en abril del 2006. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones de la vacunación con vacuna conjugada heptavalente [consultado 4 Mayo 2013]. Disponible en: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/comentarios\\_cav\\_docmsc.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/comentarios_cav_docmsc.pdf)
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;92:308-11.