

- Campbell A. Diabetes and alcohol: do the two mix? (Part 2). 2008 Jan 28 [cited 2009 Feb 13]. In: Diabetes Self-Management Blog [Internet]. New York: Diabetes Self-Management. [2006 Aug 14] - . 2 p. Available from: http://www.diabetesselfmanagement.com/blog/Amy_Campbell/Diabetes_and_Alcohol_Do_the_Two_Mix_Part_2

- Reider J. Docnotes: Health, Technology, Family Medicine and other observations [Internet]. [place unknown]: Jacob Reider. 1999 - . CRP again ...; 2004 Apr 2 [cited 2009 Feb 13]; [about 1 screen]. Available from: <http://www.docnotes.com/2004/04/crp-again.html>

Información más detallada acerca de como citar las referencias se pueden encontrar en Citing Medicine.

Gac Méd Caracas 2012;120(3):236-240

Vacunas neumocóccicas. Posición de la Organización Mundial de la Salud, 2012

Traducción por el Dr. J M Avilán Rovira

De acuerdo con el mandato de proveer orientación a los Estados Miembros en materia de políticas de salud, la Organización Mundial de la Salud elabora comunicaciones con su posición sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen un impacto internacional en salud pública. Estas comunicaciones se refieren en principio al uso de vacunas en programas de inmunización de gran escala y resumen las bases fundamentales de la información disponible en enfermedades y vacunas y concluyen con la posición actual de la OMS sobre el uso de las vacunas a nivel mundial.

Los trabajos han sido revisados por expertos externos y el personal de la OMS, además de ser respaldados por el Grupo de Consejeros Expertos en Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Los comunicados de posición están diseñados para ser utilizados en su mayoría por personal oficial de salud pública y dirigentes de programas de inmunización. Pueden también ser de interés a las agencias internacionales, fabricantes de vacunas, la comunidad médica, el medio científico y el público en general.

El presente documento reemplaza la comunicación con la posición de 2007 sobre la vacuna conjugada

neumocóccica 7-valente. Incorpora el desarrollo más reciente en el campo de las vacunas neumocóccicas y se centra en las actuales vacunas disponibles, las 10-valente y la 13-valente, su introducción y uso en programas nacionales de inmunización. También trata de la vacuna polisacárida 23-valente, aunque en menos detalle provistos en el comunicado sobre la posición de abril de 2008, que aún permanecen válidos.

Las recomendaciones para el uso de las vacunas neumocóccicas fueron discutidas por SAGE en su reunión de noviembre de 2006 (vacunas conjugadas) y en abril de 2008 (vacunas polisacáridas) y más recientemente en noviembre de 2011. A las evidencias presentadas en estas reuniones puede accederse en la siguiente dirección <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Epidemiología

Las infecciones neumocóccicas incluyen enfermedades serias tales como meningitis, bacteriemia y neumonía, así como también menos graves pero más comunes, por ejemplo sinusitis y otitis media. El agente causal, *Streptococcus pneumoniae*, frecuentemente coloniza la nasofaringe

humana y es transmitido principalmente mediante las gotitas respiratorias. Se piensa que los niños sean los principales reservorios de este agente con una prevalencia puntual transversal de portadores que varía entre el 27 % en los países desarrollados y el 85 % en los países en vías de desarrollo.

El *S. pneumoniae* incluye 90 serotipos. La distribución de los serotipos que causan enfermedad varía con la edad, el síndrome, la severidad de la afección, región geográfica y a través del tiempo. Antes de la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas, entre 6 y 11 serotipos producían al menos el 70 % de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD, por sus siglas en inglés) que ocurría en niños a nivel mundial. La IPD se define comúnmente como la morbilidad asociada con el aislamiento del neumococo de un sitio del cuerpo normalmente estéril, tales como la corriente sanguínea o aquellos secundarios a su diseminación, por ejemplo, meningitis o artritis séptica. No incluye sitios como el oído medio que es infectado por la diseminación contigua de la nasofaringe.

La mayoría de las enfermedades son esporádicas. Brotes de enfermedades por neumococos no son comunes, pero pueden ocurrir en poblaciones cerradas, como hogares infantiles, centros de reclusión de niños u otras instituciones similares. Sin embargo, grandes brotes causados por el serotipo 1 han sido reportados por el cinturón africano de meningitis.

De las 8,8 millones de muertes globalmente estimadas en niños menores de 5 años en 2008, la OMS estimó que 476 000 (333 000-529 000) fueron causadas por infecciones neumocócicas. Las tasas de morbilidad y mortalidad son mayores en los países en desarrollo que en los industrializados y la mayoría ocurren en África y Asia. Los niños con infecciones por HIV tienen un riesgo substancialmente aumentado a las enfermedades neumocócicas graves.

Antes de la difusión de la inmunización con la vacuna conjugada neumocócica 7-valente, la incidencia anual de IPD en niños menores de 2 años fue de 44,4/100 000 al año en Europa y 167/100 000 en Estados Unidos. En comparación, la incidencia anual en niños menores de 2 años en África varió de 60/100 000 en Sur África antes de la epidemia de HIV a 797/100 000 en Mozambique. Algunas de las diferencias pueden explicarse por diferencias en el diagnóstico de los casos y la sensibilidad de la vigilancia, pero la incidencia en África parece en general más elevada que en Europa y Norte América.

En Europa y Estados Unidos, se estima que el *S.*

pneumoniae causa aproximadamente 30 %-50 % de la neumonía adquirida en la comunidad (CAP por sus siglas en inglés), requiriendo la hospitalización en el adulto. En los niños las especies neumocócicas fueron encontradas en 78 % y en el 13 %, entre 284 casos de neumonía lobar y en 515 casos de bronconeumonía, respectivamente, los cuales fueron comprobados ser de etiología bacteriana mediante aspiración transtorácica con aguja. En niños menores de 2 años de edad una revisión sistemática de Cochrane de vacunas neumocócicas conjugadas mostró una eficacia ponderada de 27 % (95 % LC, 15 %-36 %) contra la neumonía de todas las causas, según la definición de consenso de la OMS.

Hay una relación temporal entre la incidencia de CAP y la circulación documentada de influenza y los virus respiratorios sincisiales.

En muchos países el uso rutinario de las vacunas neumocócicas conjugadas ha reducido dramáticamente la incidencia de IPD y en algunos lugares la IPD causada por los serotipos vaccinales ha desaparecido virtualmente, hasta en grupos etarios que al principio no eran blanco de los programas de inmunización (efecto inmunitario de rebaño).

Agente patógeno

El *S. pneumoniae* es un diplococo encapsulado Gram positivo. La cápsula polisacárida de esta bacteria es un factor esencial de virulencia y en más del 90 % de los distintos serotipos neumocócicos se definen en base a las diferencias en la composición de esta cápsula. En general la inmunidad consecuenta a la infección es serotípica específica, pero la protección cruzada puede ocurrir entre serotipos relacionados.

Mientras una amplia variedad de serotipos, tales como el 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F causan enfermedades no invasivas como la otitis media y la sinusitis, son causas comunes de IPD globalmente en niños menores de 5 años de edad. Los serotipos 1, 5 y 14 juntos representan de 28 %-43 % de IPD en varias regiones y cerca del 30 % de IPD en los 20 países más pobres del mundo, los serotipos 23F y 19F son responsables de 9 %-18 % de casos globalmente. El serotipo 18C es común en regiones con una gran proporción de países con altos ingresos (ejemplo: Europa, Norte América y Oceanía).

Algunos serotipos tales como el 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F parecen asociarse más frecuentemente que otros con resistencia antidrogas.

El diagnóstico de laboratorio del *S. pneumoniae*

basado en su crecimiento en medios de cultivos puede hacerse en la mayoría de los laboratorios clínicos, sin embargo, el tratamiento previo con antibióticos, el manejo y transporte inapropiados de las muestras, o el uso inadecuado de los medios de cultivo puede resultar en fallas para aislar el organismo. Algunas de las variaciones geográficas observadas en la distribución de los serotipos pueden atribuirse a distintos factores, incluyendo diferencias en la selección de pacientes, la frecuencia y la calidad de los cultivos sanguíneos, programas de vacunación neumocócica y políticas de antibióticos.

La enfermedad

La infección y la enfermedad neumocócica pueden afectar una variedad de sistemas orgánicos con el resultado de numerosos síndromes. A pesar de que la colonización temporal de la mucosa nasofaríngea, que es el primer foco de la infección, rara vez resulta en enfermedad, ciertos serotipos neumocócicos pueden ocasionalmente invadir la corriente sanguínea causando bacteriemia y la posible infección de sitios secundarios tales como las meninges. En otros casos puede causar enfermedad como otitis media o sinusitis. La neumonía es a menudo causada por la aspiración de neumococos de la nasofaringe. Cuando la neumonía se asocia con bacteriemia se clasifica como IPD.

Debido a la especificidad del diagnóstico microbiológico, la incidencia de IPD se usa frecuentemente como medida de la incidencia de enfermedad grave neumocócica en general.

En promedio, cerca del 75 % de los casos de IPD y el 83 % de los casos de meningitis neumocócica ocurren en niños menores de 2 años de edad, pero esta incidencia varía considerablemente, tal como la distribución de los casos en estratos de edad menores a 2 años. Para la neumonía, entre 8,7 % y 52,4 % de los casos ocurre en infantes menores de 6 meses de edad.

Las tasas de letalidad pueden ser altas para IPD, pudiendo alcanzar hasta 20 % por septicemia y 50 % por meningitis en los países en desarrollo. La mortalidad es mucho más alta en niños menores. Hasta en los países industrializados, la tasa de letalidad global por bacteriemia neumocócica puede alcanzar entre 15 %-20 % en los adultos y entre 30 %-40 % en pacientes de la tercera edad, a pesar de una apropiada terapia antibiótica y cuidados intensivos. Entre los supervivientes de la meningitis, se han observado secuelas neurológicas a largo plazo, tales como

sordera y retardo mental, anormalidades motoras y contracturas, en frecuencias tan altas como el 58 % de los casos. La infección neumocócica del oído medio y la sinusitis son menos severas, pero son un problema común a nivel mundial.

La falta de alimentación al seno exclusiva, deficiencias nutricionales y la polución del aire son factores de riesgo para la neumonía, incluso la neumocócica, en niños pequeños y preescolares. Además de la alta incidencia en niños menores de 2 años de edad, el riesgo para la enfermedad neumocócica se incrementa en los mayores de 65 años de edad y en las personas que consumen alcohol o tabaco excesivamente. Este riesgo se aumenta también en individuos que sufren de condiciones médicas crónicas, tales como enfermedad cardíaca, afecciones pulmonares, diabetes o asplenia, u otras condiciones que suprimen el sistema inmune, como la infección por HIV avanzada.

El desarrollo de la resistencia neumocócica a los antibióticos más usados como penicilina, macrólidos, cefalosporinas y el co-trimoxazole es un serio problema en ciertas partes del mundo. Sin embargo, como consecuencia de la introducción a gran escala de la inmunización neumocócica se ha observado una reducción de las cepas drogo resistentes.

Un diagnóstico definitivo de infección neumocócica puede hacerse por el aislamiento de la bacteria en la sangre o en otros sitios normalmente estériles del organismo, tales como el líquido cefalorraquídeo, pero el diagnóstico etiológico es problemático en casos de neumonía neumocócica no bacteriémica.

Vacunas neumocócicas

Las vacunas se han usado para prevenir enfermedad neumocócica por más de 30 años. Actualmente hay dos tipos diferentes de vacunas en el mercado: (1) una vacuna polisacárida 23-valente (PPV23) disponible desde comienzos de los 80 y (2) vacunas conjugadas disponibles desde 2009, una 10-valente (PCV10), la otra 13-valente (PCV13). La vacuna conjugada 7-valente ha sido gradualmente retirada del mercado.

Las vacunas neumocócicas polisacáridas se asocian con pobre o nula inmunidad en niños menores de 2 años de edad y la falla en toda edad para inducir respuestas anamnésicas de anticuerpos después de la revacunación. El término vacuna neumocócica conjugada se refiere a vacunas basadas en el acoplamiento de polisacáridos del *S. pneumoniae*

a una proteína portadora inmunogénica. Esta amplía la respuesta de anticuerpos e induce la memoria inmune.

En algunos países de ingresos altos o medios la PPV23 se recomienda en poblaciones en las que se ha verificado que están en riesgo incrementado a la morbilidad y mortalidad por infección neumocócica, incluidos los adultos mayores de 65 años. También se usa para suplementar la respuesta inmune consecuyente a la vacunación primaria con una de las vacunas conjugadas. Los países en desarrollo no han considerado una prioridad el uso de esta vacuna.

Este comunicado con la posición de la OMS, se centra en las PCV10 y PCV13 y su uso en niños. Las evidencias que apoyan el uso de las PCVs para inmunizar poblaciones de mayor edad y el potencial uso de tales vacunas para inmunizar embarazadas y proteger recién nacidos, no se consideran suficientes en la actualidad como para apoyar su recomendación, pero se revisarán regularmente como parte del proceso de actualización de los comunicados futuros con posiciones de la OMS.

Posición de la OMS

Las vacunas neumocócicas conjugadas (PCVs) disponibles son seguras y eficaces y el creciente número de serotipos presente en estas vacunas, comparadas con la primera PCV7, representa un progreso significativo en la lucha contra la morbilidad y mortalidad por neumococos, en particular desde una perspectiva evolutiva de los países.

La OMS recomienda la inclusión de la PCVs en los programas de inmunización de la niñez a nivel mundial. En particular, en los países con alta mortalidad en la infancia (por ejemplo, donde la mortalidad en menores de 5 años sea mayor de 50 muertes/1 000 nacidos vivos) la introducción de las PCVs multicomponentes debe tener una alta prioridad.

El uso de la vacuna neumocócica debe tomar en consideración las estimaciones disponibles locales o regionales del peso de la enfermedad, su distribución por grupos de edad, así como también la distribución de los serotipos del neumococo también por grupos de edad.

Las PCV10 y PCV13 tienen perfiles comparables de seguridad y eficacia para los serotipos contenidos en dichas vacunas. La escogencia de la PCV depende de factores tales como serotipos comparables con los serotipos prevalentes en los grupos blanco identificados localmente, la disponibilidad de la vacuna y consideraciones de costo-efectividad.

Cuando la inmunización primaria se inicia con una de estas vacunas, es recomendable que las dosis remanentes se administre el mismo producto. El intercambio entre las PCV10 y la PCV13 no ha sido todavía documentado. Sin embargo, si no es posible completar las series con el mismo tipo de vacuna, otra PCV debe usarse.

Para la administración de PCVs en la infancia, la OMS recomienda 3 primeras dosis (el esquema 3p+0) o, como alternativa, 2 primeras dosis más un refuerzo (el esquema 2p+1). En la escogencia de los esquemas 3p+0 y 2p+1, los países deben considerar los factores locales relevantes, incluyendo la epidemiología de la enfermedad neumocócica, la posible cobertura y la oportunidad de las dosis.

Si la incidencia de la enfermedad tiene su pico en los niños de menor edad (<32 semanas de edad), el esquema 2p+1 puede no ofrecer una protección individual óptima para ciertos serotipos (ejemplo, 6B, 23F) en comparación con el esquema 3p+0, particularmente en la ausencia de inmunidad protectora de rebaño. En contraste, niveles elevados de anticuerpos se inducen con la tercera dosis (refuerzo), cuando se comparan con la tercera dosis en el esquema 3p+0. Esto puede ser importante para la duración de la protección o la efectividad para ciertos serotipos. La magnitud de la inmunidad de rebaño protectora después de la implementación de un programa de inmunización de vacuna conjugada neumocócica, dependerá de la estrategia inmunitaria, la cobertura alcanzada, el grado de reducción en la carga del serotipo neumocócico entre los vacunados y sus contactos, la proporción de neumonías causadas por los serotipos vaccinales y la composición de la población.

Sí se selecciona el esquema 3p+0, la vacunación puede iniciarse tan temprano como a las 6 semanas de edad con un intervalo entre las dosis de 4-8 semanas, con dosis aplicadas a las 6, 10 y 14 semanas y a los 6 meses, dependiendo de la conveniencia programática.

Sí se selecciona el esquema 2p+1, las dos primeras dosis deben aplicarse durante la infancia tan temprano como a las 6 semanas de edad con un intervalo preferiblemente de 8 semanas para los niños más pequeños y 4-8 semanas o más entre la primera dosis para niños menores de 7 meses de edad. Una dosis de refuerzo debe aplicarse entre los 9-15 meses de edad.

Los niños no vacunados o con vacunación incompleta que se recuperen de una enfermedad neumocócica invasiva, deben ser vacunados utilizando los regímenes apropiados recomendados.

Los infantes HIV positivos y los neonatos pre-término que hayan recibido sus primeras 3 dosis de vacuna antes de cumplir los 12 meses de edad, pueden beneficiarse con una dosis de refuerzo en el segundo año de la vida. Los esquemas de vacunación interrumpidos deben reiniciarse sin repetir las dosis previas.

Como parte de la introducción de estas vacunas, la puesta al día de los esquemas de vacunación acelerará la protección de rebaño y en consecuencia tendrá impacto en la enfermedad y sus portadores. La protección maximizada al momento de la introducción de las PCV10 o PCV13, puede lograrse aplicando 2 dosis para poner al día con un intervalo de al menos 2 meses, a los niños no vacunados en edades de 12-24 meses, y a los niños con edades entre 2-5 años, que están en alto riesgo de infección neumocócica. Cuando se inyectan en diferentes sitios, las PCVs pueden administrarse concurrentemente con cualquier otra vacuna del programa de inmunización infantil.

Las PCVs se consideran seguras en todos los grupos blanco para vacunación, incluso en los individuos inmunocomprometidos. Las vacunas no han sido licenciadas todavía para su uso en grupos de edades que incluyan mujeres en edad de tener hijos. Apesar de que teóricamente es poco probable que sean dañinas, no se dispone de información sobre la seguridad de las PCV10 y PCV13 durante el embarazo.

A excepción de la ocurrencia de muy raras reacciones anafilácticas como consecuencia de la administración de un medicamento, no existen contraindicaciones para el uso de estas vacunas. Sin embargo, es recomendable diferir la vacunación después de una infección aguda con temperatura de más de 39 °C.

Se requiere de más datos de diferentes estudios epidemiológicos sobre el impacto a gran escala de la vacunación PCV en individuos mayores de 50 años de edad para poder establecer prioridades relativas en los programas de vacunación en dichos grupos de edad. Sin embargo, por efectos de protección de rebaño documentados en grupos de individuos en edad adulta, como consecuencia de la vacunación rutinaria en niños inmunizados con PCV7, es de alta prioridad que normalmente se introduzcan y mantengan altas coberturas de niños con las PCVs.

En lugares con limitación de recursos donde existen muchas prioridades competitivas en salud pública, la evidencia disponible no apoya la inmunización rutinaria de los mayores de edad y en las poblaciones de alto riesgo con las PPV23. Además, debido al

bajo nivel de evidencia del beneficio que podría obtenerse, la vacunación rutinaria con PPV23 de adultos infectados con HIV no se recomienda en dichos grupos. En los países donde no se administra rutinariamente la PPV23 a poblaciones de alto riesgo, los datos son insuficientes para recomendar la introducción de esta vacuna para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con influenza.

Los trabajadores de la salud y los viajeros no están a mayor riesgo para la enfermedad neumocócica grave.

La OMS recomienda que el impacto epidemiológico de la PCV debe monitorearse cuidadosamente como parte de la vigilancia centinela rutinaria.

El reemplazamiento de los serotipos no debe constituir un impedimento de la introducción de la PCV; los incrementos observados en serotipos no-vacinales en enfermedad neumocócica invasiva o con bacteriemia con el uso de la PCV7, pueden probablemente mitigarse más adelante con el uso de PCVs con una cobertura más amplia de serotipos.

Cuando se vayan a interpretar observaciones de cambios en las tasas de no vacunados con enfermedad neumocócica invasiva o con bacteriemia, deben considerarse en el contexto de las tasas del conjunto de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva o con bacteriemia, así como la variabilidad de las observaciones en la epidemiología neumocócica en varios lugares y a través del tiempo. También deben tomarse en cuenta las diferencias posibles en métodos de vigilancia utilizados, las variaciones de los factores ambientales y todas las explicaciones posibles para los incrementos registrados de la enfermedad neumocócica en no vacunados, incluyendo pero no limitándose al uso exclusivo de la PCV.

Una vigilancia de la más alta calidad posible debe ponerse en práctica en países seleccionados y en poblaciones debidamente definidas que representen diferentes perfiles epidemiológicos a nivel mundial. La vigilancia de la incidencia de la enfermedad debe iniciarse con al menos 2 años de anticipación a la introducción de la PCV y continuarse por al menos 5 años posteriores a la introducción. Sin embargo, la falta de una vigilancia adecuada de la población no debe constituir un impedimento para la introducción de la PCV.

Traducción del Dr. J. M. Avilán Rovira de las partes consideradas más importantes del artículo *Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012*, publicado en el *Weekly epidemiological record*, del 6 de abril de 2012; 87(14): 120-144, disponible en <http://www.who.int/wer>