

Capítulo 27

*V*acunas. *Indicaciones en enfermedades respiratorias*

Javier Fernández de Córdoba Gamero
Neumología
Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Jesús Grávalos Guzmán
Neumología
Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Eva Conde Alcañiz
Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Salud El Torrejón
Huelva

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS Y SITUACIONES ESPECIALES

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son responsables de una alta morbilidad y mortalidad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y, además, llevan asociadas un gasto muy elevado. Entre ellas, la gripe y las enfermedades neumocócicas representan un problema de salud pública importante en todo el mundo. Un enfoque estratégico es la utilización de las vacunas antigripales y antineumocócicas, para tratar de disminuir su incidencia y sus complicaciones.

VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

AGENTE ETIOLÓGICO Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Streptococcus pneumoniae es un coco Gram-positivo rodeado por una cápsula polisacárida, la cual le confiere la capacidad de virulencia. Diferencias en la composición de esta cápsula permiten la diferenciación serológica entre cerca de 90 tipos capsulares, algunos de los cuales se asocian frecuentemente con enfermedad neumocócica y otros raramente. El neumococo se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias de portadores sanos^a (principal reservorio). Aunque la colonización faríngea transitoria es lo habitual tras la exposición al neumococo, puede provocar:

- **Infecciones invasivas difusas:** bacteriemia febril, sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica, endocarditis, osteomielitis, artritis, peritonitis, etc...
- **Infecciones no invasivas:** neumonías no bacteriémicas y otras infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo la exacerbación de pacientes con EPOC. Infecciones del tracto respiratorio superior, como otitis media y sinusitis.

En países desarrollados, la mayor carga de enfermedad es soportada por la **población anciana** mientras que en los países en vías de desarrollo, lo es por la **infancia**^b. Otros grupos con riesgo elevado grave son: infectados VIH, esplenectomizados, insuficiencia crónica de órganos, etc...

En Europa y EE.UU la neumonía neumocócica se estima en 100 x 100.000 adultos/año; la bacteriemia febril en 15-19 x 100.000/año y la meningitis 1-2 x 100.000/año, principalmente en niños.

Además, la resistencia del neumococo a los antibióticos esenciales como penicilinas, cefalosporinas y macrólidos constituye un problema que se incrementa rápidamente en todo el mundo.

Comentarios

^a Entre el 5 y 10% de los adultos sanos y entre 20 y 40% de los niños presentan colonización de la nasofaringe por neumococos.

^b Según la OMS, al menos 1 millón de niños fallecen anualmente por enfermedades neumocócicas.

Vacunas. Indicaciones en enfermedades respiratorias

TIPOS DE VACUNAS NEUMOCÓCICAS

En la actualidad se dispone de 2 tipos de vacunas neumocócicas: la de antígenos polisacáridos polivalente (VNP-23v) y la vacuna conjugada heptavalente (VNC-7v). Existe gran controversia sobre su eficacia, eficiencia y coste-efectividad en determinados grupos de sujetos, precisamente los de mayor riesgo (lactantes, primera infancia, mayores de 65 años, inmunodeprimidos, etc.), y sobre todo sobre su inclusión como vacunación sistemática en los calendarios vacunales.

VACUNAS POLISACÁRIDAS

Vacunas polisacáridas 23-valentes (VNP-23v)

Constituidas por 23 serotipos distintos. Cada dosis de vacuna de 0.5 ml contiene 25 mcg 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, disueltos en solución salina isotónica con 0,25% de fenol ó 0,02% de tiomersal como conservante.

• Ventajas

- Cubren entre el 85 y 90% de los serotipos causantes de enfermedad invasiva en los países desarrollados^a.
- A las 2-3 semanas de la vacunación se desarrollan anticuerpos específicos en más del 80% de los adultos sanos.
- Mantenimiento de títulos de anticuerpos durante unos 5 años, al menos en adultos inmunocompetentes.
- Dosis única (salvo algunos casos con indicación de revacunación)
- Buen perfil de seguridad.
- Se puede administrar conjuntamente con otras vacunas del calendario vacunal^b

• Limitaciones

- No inducen memoria inmunológica pues la producción de anticuerpos polisacáridos no está mediada por células T-dependientes.
- La respuesta no es igual para los 23 serotipos de vacuna.
- La protección en determinados grupos de riesgo es variable, según la patología subyacente: en ancianos, alcohólicos, cirrosis y diabetes mellitus la respuesta vacunal es suficiente pero suele ser menor que en adultos sanos; en inmunodeprimidos la producción de anticuerpos es, a menudo, disminuida o ausente.
- En menores de 2 años la vacuna no presenta protección.
- No es útil para disminuir el número de portadores nasofaríngeos de neumococos.
- No producen inmunidad de mucosas ni inmunidad de grupo.

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS Y SITUACIONES ESPECIALES

Comentarios

^a En España, en un estudio multicéntrico, se aislaron 38 serotipos diferentes y tan sólo 15 de ellos agruparon el 83% de cepas aisladas, todas ellas incluidas en la vacuna 23-valente. Los serotipos que en nuestro medio se asocian con mayor frecuencia a cepas resistentes a la penicilina son: 6, 9, 14, 19 y 23.

^b Cualquier vacuna o toxoide, recomendándose la administración conjunta con la vacuna antigripal.

VNP-23v. Indicaciones

Prevención de enfermedad neumocócica producida por los **serotipos incluidos** en la vacuna, en **sujetos de alto riesgo, a partir de los 2 años de edad**.

- **Recomendaciones en España^a**
 - Individuos **inmunocompetentes** con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo)
 - Individuos **inmunocomprometidos** con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, trasplante de órganos asociados a inmunosupresión).
- **Posición de la OMS^b**
 - Recomienda, además, su utilización en personas sanas mayores de 65 años, particularmente los que viven en instituciones.
- **Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (2001)^c**
 - **Claramente indicada** (eficacia demostrada):
 - enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística, enfisema, etc...). **No en asma^d**
 - enfermedad cardiovascular crónica
 - hepatopatía crónica (cirrosis)
 - diabetes mellitus
 - drepanocitosis
 - asplenia anatómica o funcional
 - fistula de LCR
 - **Potencialmente útil y también indicada** (menor inmunogenicidad):
 - insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico
 - infección por VIH, asintomática o sintomática
 - inmunodeficiencias, incluidas las primarias de tipo humoral, combinadas, déficit de complemento y uso prolongado de corticoides
 - neoplasias sólidas o hematológicas
 - trasplantados de órganos sólidos o progenitores hematopoyéticos
 - **Valoración individualizada:**
 - encefalopatías

Vacunas. Indicaciones en enfermedades respiratorias

- enfermedades neuromusculares
- conectivopatías

Comentarios:

^a Circular de la Agencia Española del Medicamento nº 7/2001.

^b Documento de Junio/99.

^c Indicaciones siempre en niños mayores de 2 años.

^d No se ha demostrado protección en asmáticos.

VNP-23v. Pautas de administración y revacunación

- Se administra 1 dosis de 0.5 ml **vía intramuscular** o subcutánea en zona del deltoides. No utilizar la vía intradérmica y evitar la administración intravascular.
- Administrar la vacuna 2-3 semanas antes de esplenectomía electiva, quimioterapia antineoplásica, terapia inmunosupresora, radioterapia o corticoterapia a dosis altas, o bien 3-4 meses después de su finalización.
- Vacunación de pacientes infectados por VIH tan pronto como se diagnostique su seropositividad^a

La revacunación sistemática no está recomendada y, además, en períodos inferiores a 3-5 años puede ocasionar efectos adversos severos^b.

Comentarios

^a Mejor respuesta con cifra linfocitos CD4 > 500/mm³, y casi nula con recuento < 200/mm³.

^b Se puede considerar en ciertos grupos en los que la inmunidad declina rápidamente: asplenia, síndrome nefrótico, insuficiencia renal o trasplante de órganos

VNP 23-v. Reacciones adversas^a y contraindicaciones

La vacuna presenta un buen perfil de seguridad.

- **Reacciones locales** (en aproximadamente 50% casos): eritema, induración o dolor en las 48 horas siguientes a su administración.
- **Reacciones sistémicas** (< 1%): fiebre, cefalea, mialgias, exantema
- **Contraindicaciones:** reacción anafiláctica con dosis previa, primer trimestre del embarazo, sujetos a los que se les administró la vacuna en los 3 años anteriores y edad inferior a 2 años.

Comentario

^a No se observa aumento de efectos adversos cuando se administra conjuntamente con la vacuna de la gripe.

VNP-23v. Presentación

En España están disponibles:

- PNEUMO 23[®] de Pasteur Merieux MSD

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS Y SITUACIONES ESPECIALES

- PNU-INMUNE® de Wyeth Lederle
- PNEUMOVAX 23® de Aventis Pasteur MSD

VNP-23v. Estrategia vacunal

Oportunidades para vacunar:

- al recibir el alta hospitalaria
- vacunación simultánea a la vacuna antigripal (en lugar anatómico diferente)
- Personas > de 65 años y pacientes con enfermedades crónicas susceptibles de ser vacunados que estén o vayan a ser institucionalizados (residencias, centros de acogida, etc..)
- Aprovechar las actividades preventivas o asistenciales rutinarias en hospitales o centros de salud.

VACUNA CONJUGADA

Vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7v)

Se trata de una vacuna glicoproteica que aumenta la inmunogenicidad al conjugar los serotipos polisacáridos 4-6B-9V-14-18C-19F-23F con un transportador proteico (CRM197, que es una mutante atóxica de toxina diftérica) con lo que se convierte en T-dependiente y generadora de memoria inmunológica por lo que es de **utilidad en niños menores de 2 años**.

VNC-7v. Indicaciones^a

Niños de 2 meses a 2 años con:

- Anemia de células falciformes
- Asplenia, congénita o adquirida, anatómica o funcional
- Infección por VIH
- Enfermedad crónica cardiovascular
- Enfermedad crónica respiratoria, **excluido el asma**
- Diabetes mellitus
- Fístula o pérdida de líquido cefalorraquídeo
- Inmunodeficiencia congénita
- Síndrome de Down
- Trasplante
- Neoplasia maligna, leucemia, linfoma
- Síndrome nefrótico o insuficiencia renal
- Inmunosupresión

Comentario

^a En España, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, resolución de 22 de Julio de 2001 indica que en el ámbito del Sistema Nacional de Salud su prescripción y uso se res-

Vacunas. Indicaciones en enfermedades respiratorias

tringirá a determinados grupos de riesgo. En estas condiciones la vacuna es financiada por el Sistema Nacional de Salud, precisando para ello de **visado de la inspección** pertinente. La Asociación Española de Pediatría aboga por su administración sistemática con inclusión en el calendario vacunal anual en todos los niños entre 2 meses y 2 años.

VNC-7v. Presentación, dosis y vía administración.

PREVENAR® de Wyeth Lederle.

- Administración de 3 dosis de 0,5 ml, **vía intramuscular**, a los 2, 4 y 6 meses de edad, y una dosis de recuerdo en el 2º año.

VACUNAS ANTIGRIPALES

AGENTE ETIOLÓGICO

El virus de la gripe o influenza es un tipo de mixovirus dentro del grupo de virus RNA. Es un virus pleomorfo cuya forma varía de esférica a elongada y filamentososa y su diámetro oscila de 80 a 120 nm.

Se divide en los grupos A y B sobre la base de los antígenos de la membrana interna (M) y nucleoproteína (NP).

El virus A se subdivide en una variedad de subtipos antigénicos estructuralmente relacionados con la presencia de proteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). La hemaglutinina es necesaria para que el virus se una a la superficie de las células del huésped y está involucrada en la penetración viral de la membrana celular del huésped. Se han descrito tres subtipos de hemaglutina en el virus A (H1, H2 y H3). Los anticuerpos formados contra ella son protectores contra la infección.

La neuraminidasa ayuda en la liberación y diseminación de las partículas virales replicadas, si bien los anticuerpos contra ella no son tan importantes como los anti H, son capaces de limitar la gravedad de la enfermedad. Hay dos subtipos de neuraminidasa: N1 y N2.

Los dos tipos A y B pueden sufrir cambios estructurales menores pero solo el A puede generar formas inmunitarias distintas que se designan con subíndices numéricos en los locus H y N.

Dependiendo de la magnitud de las variaciones, los anticuerpos pueden no reconocer a la hemaglutinina o neuraminidasa y esta deriva antigénica es la que obliga a cambiar la vacuna todos los años. Si las variaciones son pequeñas, no cambia la numeración, p. ej. de H1a H2, sino que será un H1 diferente (tendencia antigénica); en cambio otras veces se produce un cambio antigénico y aparece un nuevo tipo de hemaglutinina o neuraminidasa (cambio antigénico). Este cambio genético es el responsable de las pandemias que afectan a más del 40% de la población.

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS Y SITUACIONES ESPECIALES

EPIDEMIOLOGÍA

La gripe se puede presentar en forma de pandemias, epidemias o de manera esporádica.

Casi todas las epidemias graves y todas las pandemias están causadas por el virus A.

El virus B suele generar brotes más localizados de la enfermedad, casi siempre en población escolar, causando una enfermedad de corta duración, caracterizada por rinitis aguda, aunque en raras ocasiones se la asoció con síndrome de Reye y neumonía fatal.

El virus de la gripe A habitualmente se transmite de persona a persona a través de las gotitas de Flüge. Algunos animales, como las aves acuáticas y los cerdos, son reservorios naturales de la enfermedad y el entorno para la recombinación genética.

La formación de anticuerpos específicos por infección o vacunación confiere inmunidad durante 1 a 2 años. Además, parece haber una inmunidad natural adquirida para la infección por el virus A que puede llegar a durar 20 años.

En los países de clima templado, los brotes de gripe se suelen presentar en el invierno, mientras que en los países de clima tropical no tienen una asociación estacional definida.

La gripe afecta más a niños en edad escolar, si bien las complicaciones y las hospitalizaciones ocurren con mayor frecuencia en ancianos, especialmente los que viven en residencias o asilos, y en pacientes con enfermedades crónicas.

La gripe se presenta tras un corto período de incubación de uno o dos días, lo que permite la rápida diseminación de la enfermedad que es, por tanto, muy contagiosa, llegando a infectar, en mayor o menor grado, a casi toda la población durante las epidemias. La infectividad persiste durante un período de dos semanas en los niños y algo menos en los adultos.

Cada año, sólo en Estados Unidos, mueren más de 36.000 personas de complicaciones de la gripe, entre las que, con mayor frecuencia, se encuentra la neumonía. Aunque a veces se desarrolla de forma abrupta en personas sanas, con mayor frecuencia se presenta en pacientes con enfermedad predisponente como la estenosis mitral, bronquitis crónica, diabetes, fibrosis quística o nefrosis y en el embarazo. Los fumadores tienen también más riesgo de desarrollar neumonía. Muchos de los casos de neumonía fatal se relacionan con sobreinfección bacteriana, como ocurrió en la epidemia de 1918-19 (*Streptococcus haemolyticus*) o en la de 1957-58 (*Staphylococcus aureus*).

VACUNA ANTIGRIPIAL

La vacuna actual contra la gripe se prepara con virus cultivados en huevo que posteriormente son inactivados con formaldehído.

La vacuna contiene tres cepas, dos del virus A y una del virus B que cambian cada año. También se dispone de vacunas elaboradas con virus fraccionados y de vacunas

Vacunas. Indicaciones en enfermedades respiratorias

preparadas con subunidades de hemaglutininas y neuraminidasas que se han separado del resto de los componentes del virus.

Recomendaciones

- Mayores de 65 años
- Residentes en asilos y casas de acogida
- Niños y adultos con enfermedades crónicas de tipo cardíaco, respiratorio, metabólico, renal o inmunodeficiencias.
- Niños y jóvenes hasta 18 años con tratamiento crónico con aspirina y, por consiguiente, con riesgo de sufrir un síndrome de Reye.
- Mujeres en el 2º y 3º trimestre de embarazo que coincida con la época epidémica (no está recomendada en el primer trimestre).
- Individuos que puedan transmitir la gripe a personas de alto riesgo:
 - Profesionales de la sanidad
 - Cuidadores y familiares de pacientes con enfermedades crónicas
- Vacunar antes de la estación epidémica a embarazadas con patologías susceptibles de aumentar el riesgo de complicaciones por la gripe.
- No se dispone de adecuada información que avale los beneficios de la vacuna en pacientes con VIH. Además, los pacientes VIH positivos no tienen una gran morbimortalidad en relación con la gripe y existe un riesgo transitorio de aumento de la carga viral tras la administración de la vacuna. En todo caso, se administrará a pacientes poco sintomáticos y con nivel de CD4 de al menos 400/mm³.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la proteína de huevo u otros componentes de la vacuna.

Eficacia

La eficacia va a depender por una parte de la edad y de la inmunocompetencia del receptor y por otra del grado de semejanza entre los virus de la vacuna y los causantes de la infección. Cuando los virus de la infección y los de la vacuna son antigénicamente similares, la protección en población sana menor de 65 años llega a ser del 90%. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que en los mayores de 65 años y en pacientes con enfermedades crónicas la producción de anticuerpos es menor aunque sigue habiendo beneficios, reduciendo la hospitalización y la mortalidad entre los vacunados. Así, por ejemplo, en el estudio de Nichol, KL, comparando mayores de 65 años con EPOC, se encontró que el número de hospitalizaciones por gripe y neumonía fue el doble entre los no vacunados, tanto durante el período de epidemia gripal como en el *interim*. La vacuna antigripal se asoció con menor riesgo de muerte durante el período de epidemia gripal y con menos número de visitas por neumonía, gripe y otras enfermedades respiratorias. Voordow, BC, estudió un grupo de pacientes mayo-

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS Y SITUACIONES ESPECIALES

res de 65 años que viven en la comunidad. Es un estudio de cohortes en el que se incluyeron, emparejados por edad y sexo, 8.911 pacientes que recibieron la vacuna y el mismo número que no la recibieron, encontrando una significativa reducción de la morbilidad y mortalidad en los vacunados.

En el metaanálisis de Walter Bejers, EP, se incluyeron estudios serológicos y de campo para valorar la protección contra la vacunación anual repetida. Entre los estudios de campo, 7 apoyaban la hipótesis de que la protección en los multivacunados era tan buena como en los vacunados una vez, y en 10 ensayos no encontraron diferencias significativas entre vacunación única o múltiple. Entre los estudios serológicos también hubo resultados dispares, siendo 9 de ellos estadísticamente significativos a favor de la vacunación única, otros siete a favor de la vacunación múltiple y en dos de ellos no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, concluyendo que no hay evidencias de que la protección disminuya con la vacunación anual repetida y, por consiguiente que, ésta no se debe desaconsejar en la población de riesgo.

Coste-efectividad

La vacuna antigripal está recomendada por razones de salud pública. No obstante la vacunación también tiene beneficios económicos y ha sido demostrado que es coste-efectiva en varios estudios. Así, la vacunación, tanto entre los mayores de 65 años como en los menores de esa edad con padecimientos crónicos, ha demostrado su utilidad en base a la reducción del número de hospitalizaciones y a la reducción del uso de antibióticos por la sospecha de sobreinfecciones así como por la reducción del absentismo laboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO position paper. Pneumococcal vaccines. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 110-119 <http://www.who.int/wer>
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. An Esp Pediatr 2002; 56: 79-90.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Documento interno. Vacuna neumococo conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Grupo de estudio "ad hoc". Junio 2001. http://193.146.50.130/vacunab/Neumococo_18-6-01.PDF
4. WHO position paper: Influenza vaccines. N° 28, 2002, 77:229-240, <http://www.who.int/wer>
5. Nichol, KL, Baken, L, Nelson A, Relation between Influenza Vaccination and Outpatient Visits, Hospitalization, and Mortality in Elderly persons with Chronic Lung Disease. Ann Intern Med. 1999; 130: 397-403.
6. Beyer, WEP, De Bruijn IA; Palache, AM.; Westendorp RAJ, Albert; Osterhaus, ADME. Protection Against Influenza After Repeated Vaccination. A Meta-analysis of Serologic and Field Studies. Arch Intern Med. 1999; 159: 182-188.