

## **Vacuna antineumocócica conjugada para la inmunización infantil**

### **Documento de posición de la OMS**

De conformidad con su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros sobre asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. En estos documentos, que se ocupan básicamente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala, se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Los documentos se han sometido al examen de varios expertos de dentro y fuera de la OMS, y desde abril de 2006 los examina y aprueba el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS sobre Inmunización. Los documentos de posición están destinados fundamentalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de programas de inmunización. Sin embargo, también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica, los medios de comunicación científicos y el público.

El presente documento de posición sobre las vacunas antineumocócicas actualiza y sustituye el documento correspondiente publicado anteriormente en el *Parte epidemiológico semanal*<sup>1</sup> relativo a la utilización de la vacuna antineumocócica conjugada en niños pequeños. El SAGE aprobó estas recomendaciones actualizadas en noviembre de 2006<sup>2</sup>. Las políticas actualizadas de la OMS sobre la utilización de la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente se publicarán más adelante, tras el examen de los datos por el SAGE.

### **Resumen y conclusiones**

Las enfermedades provocadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* o neumococo) constituyen un problema importante de salud pública en todo el mundo. Entre las enfermedades graves causadas a menudo por neumococos están la neumonía, la meningitis y la bacteriemia febril; la otitis media, la sinusitis y la bronquitis son manifestaciones más frecuentes, pero menos graves. En 2005, la OMS estimó que cada año morían por enfermedades neumocócicas 1,6 millones de personas, de las cuales entre 0,7 y un millón son niños<sup>3</sup> de <5 años, la mayoría de países en desarrollo. No se conoce la magnitud de la carga de morbilidad neumocócica en las personas de edad de los países en desarrollo. En el mundo desarrollado, la mayor carga de morbilidad corresponde a los niños de <2 años y las personas de edad. La infección por el VIH y otras situaciones asociadas con la inmunodeficiencia aumentan enormemente la probabilidad de contraer una enfermedad neumocócica. La creciente resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos utilizados habitualmente pone de relieve la necesidad urgente de utilizar vacunas para combatir las enfermedades neumocócicas.

Los anticuerpos contra los antígenos de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* proporcionan protección de un serotipo específico contra las infecciones neumocócicas; las vacunas antineumocócicas se han concebido para hacer frente a los serotipos

---

<sup>1</sup> Véase el N° 14, 2003, págs. 110-119.

<sup>2</sup> Véase el N° 1/2, 2007, págs. 1-16.

<sup>3</sup> Se espera tener una actualización de estas cifras antes del final de 2007.

asociados con mayor frecuencia con las enfermedades neumocócicas graves. En la actualidad se comercializan internacionalmente una vacuna conjugada de polisacáridos-proteínas heptavalente y una vacuna no conjugada de polisacáridos que abarca 23 serotipos. La vacuna 23-valente está destinada fundamentalmente a los niños de más edad y los adultos con un riesgo elevado de sufrir una enfermedad neumocócica. No está autorizada su utilización en niños de <2 años, que constituyen el principal grupo destinatario de las recomendaciones de la presente nota sobre las vacunas. Así pues, la vacuna 23-valente no se examinará ulteriormente en este documento de posición.

Los serotipos incluidos en la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente abarcan el 65-80% de los asociados con las enfermedades neumocócicas invasivas en los niños pequeños de los países occidentales industrializados. Sin embargo, esta cobertura varía de una población a otra y puede ser inferior en muchos países en desarrollo. Hay otras vacunas antineumocócicas conjugadas con una cobertura más amplia de serotipos, en particular una decavalente y una 13-valente, que están en las últimas etapas de desarrollo.

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente se tolera bien y tiene un buen perfil de inocuidad. Induce una respuesta inmunitaria dependiente de las células T que se caracteriza por tener memoria inmunitaria y por reforzar la respuesta de anticuerpos frente a la presencia posterior de los polisacáridos neumocócicos incluidos en la vacuna. También estimula la inmunidad de la mucosa, con la consiguiente reducción de su presencia en la secreción nasofaríngea. El efecto de inmunización colectiva observado con esta vacuna se debe muy probablemente a la menor transmisión de los neumococos del tipo de la vacuna en la comunidad como consecuencia de la disminución de dicha presencia. La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente es muy inmunogénica en todos los grupos de edades, pero actualmente su uso solamente está autorizado en niños de <5 años, incluidos los lactantes de <12 meses.

En los niños pequeños, la protección frente a las enfermedades neumocócicas invasivas ocasionadas por los serotipos de la vacuna puede ser superior al 90%; sin embargo, la protección correspondiente frente a la otitis media aguda es muy inferior. Tras la inmunización primaria en el primer año de vida, se ha comprobado que la protección frente a las enfermedades invasivas dura por lo menos de dos a tres años, pero se estima que tiene una duración considerablemente mayor. En enero de 2007, la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente estaba registrada en más de 70 países e incluida en una docena de programas nacionales de inmunización. En la mayoría de los países, pero no en todos, se administran tres dosis de vacuna durante el primer año de vida. Se supone que el régimen de tres dosis, de acuerdo con el calendario actual del Programa Ampliado de Inmunización, confiere un nivel elevado de protección frente a las enfermedades neumocócicas invasivas. En algunos países se administran dos dosis de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente durante el primer año de vida, dejando una tercera dosis para el comienzo del segundo año.

**Teniendo en cuenta la elevada carga de morbilidad neumocócica en los niños pequeños y la inocuidad y la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en este grupo de edad, la OMS considera que se debe conceder prioridad a la inclusión de esta vacuna en los programas nacionales de inmunización, en particular en los países en los que la mortalidad en los niños de**

**<5 años es superior a 50/1000 nacidos vivos o en los que mueren anualmente más de 50.000 niños.**

**La carga de morbilidad neumocócica es sustancialmente más elevada entre las personas infectadas por el VIH. Dado que se ha demostrado que las vacunas antineumocócicas conjugadas son inocuas y eficaces cuando se utilizan en niños infectados por el VIH, la OMS recomienda que todos los países con prevalencia elevada de este virus concedan prioridad a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. Además, se debe elegir como destinatarias de la vacunación a las poblaciones con una prevalencia alta de otras condiciones que hacen que aumente el riesgo de enfermedades neumocócicas, como la anemia falciforme.**

**Los ensayos realizados en varios países en desarrollo han demostrado la eficacia de un calendario de tres dosis para los lactantes, sin una dosis posterior de refuerzo. Este calendario es compatible con los de los programas nacionales de inmunización de numerosos países en desarrollo. Hay que seguir investigando en dichos países las ventajas de la administración de una dosis adicional en el segundo año de vida. Asimismo, para el planteamiento de otros calendarios alternativos de inmunización con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente -incluido el aplazamiento de la administración de la tercera dosis, de manera que pueda coincidir con la vacunación contra el sarampión o en el segundo año de vida- habrá que tener en cuenta los resultados futuros de las investigaciones.**

**Cuando se introduce por primera vez la vacuna en los programas de inmunización infantil sistemática, se puede administrar una dosis única de recuperación de la vacuna heptavalente a los niños de 12 a 24 meses no vacunados anteriormente y a los niños de dos a cinco años expuestos a un riesgo alto.**

**Se anima a los países a que realicen una vigilancia apropiada de las enfermedades neumocócicas a fin de establecer una medida de referencia de la enfermedad y supervisar los efectos de la vacunación. Esto es particularmente importante en los países en desarrollo que serán de los primeros en introducir la vacuna y en los países con una prevalencia elevada de infecciones por VIH u otras que se sabe que aumentan el riesgo de enfermedades neumocócicas.**

**Es necesaria una observación cuidadosa, debido a la posibilidad de que las vacunas conjugadas provoquen un cambio significativo en los serotipos neumocócicos predominantes causantes de enfermedades graves. Sin embargo, hasta el momento no se ha observado que la sustitución de los serotipos neumocócicos predominantes inducida por la vacuna represente un problema importante con respecto a las enfermedades invasivas.**

**Cuando se comience a disponer de vacunas antineumocócicas que ofrezcan una cobertura más amplia de serotipos, los países que utilizan la vacuna heptavalente deberán evaluar si sería útil cambiar a las nuevas. Esta evaluación se debe basar en la distribución de los serotipos causantes de enfermedades neumocócicas invasivas en la población afectada y los beneficios adicionales probables que se derivarán de la ampliación del espectro de serotipos de la vacuna. La introducción**

**de vacunas antineumocócicas conjugadas con una cobertura más amplia se verá facilitada si ya se está utilizando la heptavalente.**

## **Antecedentes**

### **Incidencia en la salud pública**

Las infecciones producidas por neumococos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2005, la OMS estimó que este agente provocaba cada año 1,6 millones de defunciones; en esta estimación están incluidas las de 0,7-1 millón de niños<sup>3</sup> de <5 años. La mayor parte de esas defunciones se producen en países pobres y el número de niños de <2 años en ellas es desproporcionado. En Europa y los Estados Unidos, *S. pneumoniae* es la causa más común de neumonía bacteriana de los adultos contraída en la comunidad. En estas regiones, la incidencia anual de enfermedades neumocócicas invasivas es de 10 a 100 casos por 100.000 habitantes.

La neumonía acompañada de empiema y/o bacteriemia, la bacteriemia febril y la meningitis constituyen las manifestaciones más comunes de enfermedades neumocócicas invasivas. Los neumococos son una causa frecuente de neumonía no bacteriémica. En los países en desarrollo, la neumonía no bacteriémica provoca la mayor parte de las defunciones de niños debidas a neumococos. Las infecciones del oído medio, la sinusitis y la bronquitis representan manifestaciones no invasivas y menos graves de infecciones neumocócicas, pero son considerablemente más frecuentes.

La carga global de morbilidad neumocócica es difícil de medir directamente, pero existen métodos para medir la de enfermedades neumocócicas invasivas con una precisión razonable. Hay datos que parecen indicar que en los países en desarrollo la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas en los niños de <5 años es varias veces superior a la de los países industrializados. La falta de un acceso óptimo a instalaciones con capacidad de laboratorio adecuada, unida a la facilidad de acceso a los antibióticos, puede dar lugar a una subestimación de la incidencia de las enfermedades neumocócicas invasivas en muchos países en desarrollo. La determinación de la carga de neumonía neumocócica se ve obstaculizada por los problemas inherentes al establecimiento de la etiología bacteriana en la población con neumonía.

En los países industrializados, las defunciones por enfermedades neumocócicas se producen principalmente entre las personas de edad, cuya neumonía bacteriémica está asociada con una tasa de letalidad de un 10-20%, y la bacteriemia neumocócica con una tasa de letalidad de hasta un 60%. Entre los grupos que tienen factores de predisposición, como deficiencias inmunitarias, disfunción esplénica o diversas insuficiencias orgánicas crónicas, la tasa de letalidad puede superar el 50%. Se carece de información relativa a la carga de morbilidad neumocócica en los adultos y las personas de edad en los países en desarrollo. Sin embargo, en los países en los que la prevalencia del VIH es elevada es probable que aumente significativamente la incidencia de infecciones neumocócicas en todos los grupos de edades.

Aunque las infecciones por neumococos constituyen una proporción sustancial de las defunciones de niños por neumonía, estimadas en dos millones, se debe considerar que la vacuna antineumocócica es complementaria de la utilización de otras medidas de

lucha contra la neumonía, entre ellas el tratamiento apropiado de los casos y la reducción de la exposición a factores de riesgo conocidos, como los contaminantes de espacios cerrados, el humo del tabaco, el destete prematuro y las deficiencias nutricionales.

### **El agente patógeno**

*S. pneumoniae* es un diplococo encapsulado Gram-positivo. La cápsula de polisacáridos es un factor de virulencia esencial en las enfermedades neumocócicas invasivas. Tomando como base la identificación de las diferencias de composición de esta cápsula, hay alrededor de 90 serotipos de neumococos distintos. Se puede conseguir una diferenciación ulterior en clones utilizando tecnologías moleculares. El espectro de los tipos capsulares predominantes varía con la edad, el momento y la región geográfica, aunque se identifican constantemente serotipos comunes en todo el mundo. A escala mundial, hay unos 20 serotipos asociados con más del 80% de las enfermedades neumocócicas invasivas que afectan a todos los grupos de edades; los 13 serotipos más frecuentes provocan el 70-75% por lo menos de las enfermedades invasivas en los niños. La imposibilidad de establecer el agente etiológico en los casos de neumonía no bacteriémica impide evaluar la distribución de los serotipos de esta forma de enfermedad neumocócica; sin embargo, es probable que el espectro importante de serotipos que intervienen sea semejante al de las enfermedades neumocócicas invasivas. Los datos parecen indicar que el cambio de la vacuna heptavalente a la decavalente aumentaría la proporción de serotipos cubiertos del 86% al 88% en los Estados Unidos y del 74% al 84% en Europa; en los países en desarrollo de África, el aumento correspondiente sería del 67% al 81%, y en algunas partes de Asia del 43% al 66%. El cambio de la vacuna decavalente a la 13-valente aumentaría ulteriormente la cobertura de serotipos un 4-7% en todo el mundo.

Los neumococos se transmiten por contacto directo con las secreciones respiratorias de los pacientes y los portadores sanos. Un resultado normal de la exposición a neumococos es la colonización nasofaríngea transitoria, que no es una enfermedad. La enfermedad se debe a la propagación contigua a los senos o el oído medio, la aspiración a las vías respiratorias bajas, provocando una neumonía, o la invasión de la corriente sanguínea, con entrada o no en lugares secundarios.

La resistencia de los neumococos a los antimicrobianos, como las penicilinas, las cefalosporinas, el trimetoprim-sulfametoxazol, los macrólidos y las fluoroquinolonas, es un problema grave y en rápido aumento en todo el mundo. Esto pone de relieve la importancia de prevenir las enfermedades neumocócicas mediante la inmunización.

En la mayor parte de los laboratorios de microbiología clínica es posible el diagnóstico de laboratorio de la infección por *S. pneumoniae* a partir del crecimiento en medios de cultivo; sin embargo, a menudo es imposible aislar el microorganismo, debido a la utilización anterior de un tratamiento de antibióticos, la manipulación o el transporte inapropiados de las muestras y el uso de medios de cultivo no idóneos. Las pruebas de diagnóstico rápidas más recientes pueden superar algunos de estos obstáculos y mejorar la detección. La serotipificación y la tipificación molecular se realizan solamente en laboratorios de referencia.

### **La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente**

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente induce una respuesta inmunitaria dependiente de las células T, que se caracteriza por la creación de inmunidad protectora incluso en los lactantes y la inducción de memoria inmunológica. Se pueden conseguir respuestas de anticuerpos protectores incluso en personas con diversas inmunodeficiencias. Además, la vacuna protege de las infecciones tanto sistémicas como mucosas e impide la colonización nasofaríngea, reduciendo así la transmisión en la comunidad.

La vacuna heptavalente es la única antineumocócica conjugada disponible en el mercado y está autorizada en más de 70 países. Se introdujo en el programa de inmunización sistemática de los lactantes en los Estados Unidos en el año 2000 y posteriormente se ha introducido en más de una docena de otros países industrializados. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna heptavalente contiene 2 µg de polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 19F y 23F; 2 µg de oligosacárido del serotipo 18C; y 4 µg de polisacárido del serotipo 6B. Cada uno de estos serotipos está conjugado con la proteína diftérica atóxica CRM 197 y se adsorbe sobre fosfato de aluminio para mejorar la respuesta de anticuerpos. No se utiliza el conservante tiomersal.

Antes de la introducción de la vacunación, los serotipos incluidos en esta vacuna representaban alrededor del 86% de las cepas pediátricas invasivas de *S. pneumoniae* en los Estados Unidos. El serotipo 6A, que no está incluido en la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, está estrechamente relacionado con el 6B de la vacuna. Éste proporciona una protección parcial frente a las infecciones causadas por el 6A, aumentando así la cobertura antigénica de la vacuna.

La vacuna heptavalente no se debe mezclar en la misma jeringuilla con otras vacunas. No tolera la congelación y se debe conservar a 2-8°C. Actualmente se comercializa en forma de jeringuillas llenas con una dosis única, en paquetes de una o de 10. Esta presentación puede exigir un aumento sustancial de la capacidad de la cadena del frío. Por ejemplo, la adición de esta vacuna a un programa de inmunización en el que se utilicen ya la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) y las vacunas contra la hepatitis B y contra *H. influenzae* tipo b (pentavalente) puede requerir un aumento de la capacidad de la cadena del frío de hasta un 300%. Se espera que aparezcan otras presentaciones de la vacuna heptavalente en un futuro próximo.

La serie primaria de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente consiste en la administración de tres dosis intramusculares a los lactantes a intervalos de cuatro semanas como mínimo, a partir de las seis semanas o más de vida. La vacuna se puede administrar junto con otras del Programa Ampliado de Inmunización, siempre que se utilicen jeringuillas y lugares de inyección diferentes. La vacunación practicada a los lactantes de seis, 10 y 14 semanas en los países en desarrollo es tan inmunogénica como la realizada a los dos, cuatro y seis meses en los países industrializados. La administración de una dosis de refuerzo después de los 12 meses de edad puede mejorar la respuesta inmunitaria e influir especialmente en la concentración de neumococos en la secreción nasofaríngea. Algunos países industrializados han adoptado un calendario consistente en la administración de dos dosis durante la primera infancia (por ejemplo a los dos y los cuatro meses) y una tercera dosis a los 12-13 meses. Cuando se introduce inicialmente la vacuna en los programas de inmunización infantil, se puede administrar una dosis única de recuperación de la vacuna heptavalente a los niños de 12 a 24 meses

no vacunados anteriormente y a los niños de dos a cinco años considerados de alto riesgo. No se sabe si es necesaria una revacunación en un período posterior de la vida.

En un estudio sobre el terreno en gran escala realizado en los Estados Unidos, la inmunidad protectora contra las enfermedades neumocócicas invasivas causadas por alguno de los serotipos de la vacuna fue del 97,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 82,7-99,9%) en los niños que recibieron tres dosis por lo menos (utilizando un análisis por protocolo) y del 93,9% (IC del 95%: 79,6-98,5%) en los niños que recibieron una dosis por lo menos de la vacuna (utilizando un análisis de intención de tratamiento). Además, tras la administración de una dosis por lo menos de la vacuna se notificó una reducción global de las enfermedades neumocócicas invasivas del 89,1% (IC del 95%: 73,7-95,8%).

En los Estados Unidos, un año después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el programa nacional de inmunización, la incidencia de las enfermedades neumocócicas invasivas ocasionadas por serotipos de neumococos utilizados en la vacuna se había reducido en un 100% (IC del 95%: 87,3-100%) en los niños vacunados de <1 año. A los tres años de la introducción todas las enfermedades neumocócicas invasivas habían disminuido un 84,1% en los niños de <1 año, un 52% en los adultos de 20 a 39 años y un 27% en las personas de >60 años. Los resultados de la vigilancia a los dos años de la introducción han puesto de manifiesto una disminución del 75% de las enfermedades neumocócicas invasivas en los niños de <5 años. La disminución de la incidencia en las personas de >5 años que no recibieron la vacuna se debe probablemente a la disminución de la transmisión por los niños pequeños vacunados, fenómeno conocido como "inmunidad indirecta" o "inmunidad colectiva". En los Estados Unidos se estima que se puede atribuir a este efecto indirecto el 68% de todos los casos evitados de enfermedades neumocócicas invasivas.

Es relativamente poca la información disponible sobre los resultados de la inmunización con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en los niños de los países en desarrollo. Sin embargo, las semejanzas entre los datos sobre la inmunogenicidad y la eficacia obtenidos con la utilización de la vacuna heptavalente en los países industrializados y con los antígenos correspondientes de la vacuna antineumocócica conjugada candidata nonavalente (la vacuna heptavalente más los serotipos 1 y 5, del mismo fabricante) en los países en desarrollo justifican la extrapolación de los resultados de la vacuna nonavalente a los de la heptavalente. En un ensayo aleatorio controlado realizado en Gambia se comprobó que la eficacia de tres dosis de vacuna nonavalente contra las enfermedades neumocócicas invasivas de los tipos de la vacuna era del 77% (IC del 95%: 51-90%) y la eficacia contra las enfermedades invasivas con independencia del serotipo del neumococo era del 50% (IC del 95%: 21-69%). En un estudio análogo realizado en Sudáfrica se observó una eficacia protectora del 83% (IC del 95%: 39-97%) contra las enfermedades neumocócicas invasivas de los tipos de la vacuna en los niños seronegativos para el VIH y del 65% (IC del 95%: 24-86%) en los niños seropositivos.

La determinación de la eficacia de la vacuna contra la neumonía neumocócica confirmada se ve obstaculizada por la falta de un método sensible y específico para establecer la etiología en los casos de neumonía no bacteriémica. Así pues, los estudios se han concentrado en la determinación de la eficacia global de la vacuna en la prevención de las neumonías confirmadas radiológicamente, con independencia de la

etiología. Los niños de los Estados Unidos que recibieron tres dosis primarias de vacuna heptavalente en el primer año y una dosis de refuerzo cuando tenían de 12 a 15 meses mostraron una reducción de la neumonía radiológica de un 30,3% (IC del 95%: 10,7-45,7%) utilizando un análisis por protocolo y del 25,5% (IC del 95%: 6,5-40,7%) utilizando un análisis de intención de tratamiento.

La eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada contra la neumonía también se ha documentado en los países en desarrollo. En los estudios antes mencionados con la vacuna nonavalente, su eficacia fue del 35% (IC del 95%: 26-43%) en Gambia y del 20% (IC del 95%: 2-35%) en Sudáfrica con arreglo a las normas de la OMS para la neumonía confirmada radiológicamente<sup>4</sup>. En estos estudios se observó que la protección frente al efecto final menos específico de la neumonía clínica era escasa o nula, pero en los niños de Gambia se registró una reducción de un 16% (IC del 95%: 3-28%) en la mortalidad por todas las causas tras la administración de la vacuna antineumocócica nonavalente. En ensayos sobre el terreno realizados en Filipinas, una vacuna antineumocócica candidata 11-valente resultó eficaz contra la neumonía confirmada radiológicamente en niños de <24 meses (22,9%; IC del 95%: 1,1-41,2%) y en niños de <12 meses (34%; IC del 95%: 4,8 -54,3%); en cambio, no se demostró ninguna eficacia contra la neumonía clínica tal como la define la OMS (tos y taquipnea).

La eficacia protectora de la vacuna heptavalente contra la otitis media aguda ha sido relativamente modesta. En un estudio realizado en Finlandia, la eficacia de esta vacuna contra la otitis media neumocócica confirmada mediante cultivo fue del 34%; la eficacia contra la otitis media debida a serotipos representados en la vacuna fue del 57%. Sin embargo, la eficacia global contra la otitis media aguda, con independencia de la causa, fue de apenas un 6-7%. En un ensayo realizado en los Estados Unidos con el seguimiento de niños de hasta tres años y medio, el riesgo de otitis media frecuente se redujo en un 10-26% en los que completaron la serie de inmunización. Dado que la otitis media es la causa de una morbilidad considerable en los niños pequeños, este modesto efecto se traduce en un beneficio total sustancial.

En conjunto, la mayor parte de las infecciones neumocócicas resistentes a los antimicrobianos se deben a cinco de los serotipos de la vacuna heptavalente. En vista de la creciente prevalencia de neumococos farmacorresistentes causantes de enfermedades invasivas, una vacuna que reduzca tanto las enfermedades invasivas como la circulación de serotipos patógenos potencialmente farmacorresistentes tiene un gran valor para la salud pública. Tras la introducción de la vacuna heptavalente en los Estados Unidos, se registró una disminución del 80% de las enfermedades neumocócicas invasivas debidas a cepas resistentes a la penicilina en los niños pequeños. En Sudáfrica se observó una disminución del 67% de las cepas resistentes a la penicilina causantes de enfermedades invasivas y del 56% en las cepas resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol causantes de enfermedades invasivas en un ensayo clínico de una vacuna conjugada candidata nonavalente.

La duración de la protección contra las enfermedades neumocócicas invasivas debidas a serotipos de la vacuna es de 2-3 años como mínimo tras la inmunización primaria con la

---

<sup>4</sup> *World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children.* Ginebra, OMS, 2001 (Documento WHO/V&B/01.35). También disponible en <http://www.who.int/vaccines-documents>. (Solamente en inglés).

vacuna heptavalente en la primera infancia. Sin embargo, los datos de la inmunogenicidad de dicha vacuna, así como la experiencia con otras vacunas conjugadas, parecen indicar que la protección puede ser considerablemente más prolongada.

Aunque la inmunización con la vacuna heptavalente impide la colonización nasofaríngea por cepas incluidas en ella, es posible que no se reduzca la tasa global de portadores de neumococos, debido a que las sustituye la presencia nasofaríngea de serotipos distintos de los de la vacuna. Este fenómeno se ha documentado en varios ensayos controlados. En ensayos clínicos realizados en Finlandia para evaluar la eficacia de la vacuna heptavalente contra la otitis media aguda, se comprobó que la ventaja de reducir la enfermedad ocasionada por los serotipos de la vacuna quedaba contrarrestada en parte por un aumento de la morbilidad producida por serotipos de neumococos no presentes en ella y por *H. influenzae*. En los Estados Unidos no apareció una enfermedad de sustitución en los ensayos clínicos en los que el efecto final no era una enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, en estudios de vigilancia después de la utilización generalizada de la vacuna se observó un aumento sostenido de la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas debidas a serotipos no incluidos en la vacuna; este aumento fue pequeño en relación con la disminución sustancial de las tasas de enfermedades ocasionadas por los serotipos incluidos en la vacuna.

Los factores que contribuyen a la aparición de enfermedades de sustitución son variados y complejos; es mayor la probabilidad de que este fenómeno represente un problema para las personas cuyo sistema inmunitario está debilitado, en particular las afectadas por el VIH/SIDA. No se prevé que las enfermedades de sustitución den lugar a un aumento de la carga global de morbilidad neumocócica. Sin embargo, pueden atenuar los beneficios previstos de la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas. No se conoce el alcance de la sustitución en la neumonía neumocócica y será difícil medirlo utilizando los métodos de diagnóstico disponibles. Habrá que evaluar cuidadosamente los cambios en la incidencia de la enfermedad debidos a serotipos no incluidos en la vacuna tras la introducción de ésta para determinar si pueden atribuirse a la vacuna o a cambios temporales naturales de los serotipos. El fenómeno de la sustitución se debe supervisar cuidadosamente, sobre todo en los países en desarrollo que tienen tasas más elevadas de presencia en la secreción nasofaríngea y de carga de morbilidad.

Con el precio actual de la vacuna heptavalente, se estima que el costo de la vacunación en los países industrializados es de 32.000-166.000 dólares EE.UU. por año de vida salvado, tomando como base solamente los efectos directos de la vacuna. Cuando se tienen en cuenta los efectos indirectos (por ejemplo los beneficios para las poblaciones no vacunadas), mejora considerablemente la eficacia en función de los costos. Según un análisis realizado en febrero de 2007, al parecer el uso de la vacunación antineumocócica con una tasa de cobertura equivalente a la de la DTP podría evitar 262.000 defunciones al año de niños de 3-29 meses en los 72 países en desarrollo que reúnen las condiciones para recibir ayuda de la Alianza GAVI; esto correspondería al 7% de las defunciones de niños de ese grupo de edades en los países indicados y permitiría evitar 8,34 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) al año. Si se pudiera vacunar a todos los niños de acuerdo con el calendario propuesto, se evitarían hasta 407.000 defunciones al año. A razón de cinco dólares internacionales por dosis, el costo neto de la vacunación sería de 838 millones de

dólares EE.UU., es decir, un costo de 100 dólares EE.UU. por AVAD evitado. De acuerdo con las proyecciones basadas en este precio, la vacunación sería muy eficaz en función de los costos en 68 de los 72 países si se toma como referencia el producto interno bruto per cápita por AVAD evitado para cada país. Debido a que el costo por AVAD evitado aumenta a medida que disminuye la mortalidad infantil, los costos más bajos por AVAD evitado se registrarán en los países con la mayor tasa de mortalidad infantil.

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente se ha sometido a ensayos en distintas partes del mundo y se ha demostrado que es inocua y la toleran bien incluso los niños infectados por el VIH. No se ha identificado ningún efecto adverso significativo en la vigilancia posterior a la comercialización en los Estados Unidos, donde han recibido la vacuna más de 20 millones de niños. Sin embargo, se puede producir una ligera tumefacción y sensibilización en el lugar de la inyección y han tenido fiebre transitoria de  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  hasta un 4,7% de las personas vacunadas. No se ha señalado un aumento de la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas con las dosis sucesivas. La única contraindicación para la inmunización con la vacuna heptavalente es la reacción de hipersensibilidad grave a una dosis anterior de la vacuna. El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, evaluó la inocuidad de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en noviembre de 2006<sup>5</sup>. El Comité llegó a la conclusión de que las pruebas sobre la inocuidad de la vacuna heptavalente y otras vacunas antineumocócicas conjugadas eran tranquilizadoras. Sin embargo, al igual que con la introducción de toda nueva vacuna, es importante la vigilancia constante para detectar posibles efectos inesperados.

#### *Vacunas antineumocócicas en fase de desarrollo*

Se prevé que en 2008 se autorizará una vacuna decavalente con la proteína D de *H. influenzae* como portadora y con los serotipos de la vacuna heptavalente más los serotipos 1, 5 y 7F. Para antes de 2010 se espera poder disponer de una vacuna 13-valente con la misma proteína portadora que la vacuna heptavalente y con los serotipos 3, 6A y 19A además de los presentes en la vacuna decavalente. Por otra parte, hay más de 20 vacunas conjugadas, así como formulaciones de vacunas con proteínas comunes, en las primeras fases de desarrollo.

#### **Posición general de la OMS sobre las vacunas**

Las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública en gran escala deben:

- cumplir los requisitos de calidad vigentes de la OMS<sup>6, 7</sup>;
- ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias;

---

<sup>5</sup> Véase el N° 3, 2007, págs. 18-24.

<sup>6</sup> *Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 927, anexo 2).

<sup>7</sup> *Declaración de política general del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev.1). También se puede consultar en <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

- cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil;
- no interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente;
- estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento;
- y venderse a precios apropiados para los distintos mercados.

### **Posición de la OMS sobre las vacunas antineumocócicas conjugadas**

Las infecciones neumocócicas son una causa importante de enfermedades graves y de defunción en los lactantes y los niños pequeños, especialmente en las poblaciones mal atendidas de los países pobres. La inocuidad y la eficacia de la vacuna heptavalente, al igual que las de otras formulaciones de vacunas antineumocócicas conjugadas, están bien demostradas en numerosas condiciones tanto en los países industrializados como en desarrollo y entre los lactantes infectados por el VIH. A pesar de la ausencia de algunos serotipos que tienen importancia como causantes de enfermedades neumocócicas en los países en desarrollo, la vacuna heptavalente puede reducir de manera sustancial la morbilidad y la mortalidad en esos países. Cuando se disponga de otras vacunas antineumocócicas que ofrezcan una protección semejante o más amplia, los países podrán decidir si desean cambiar a una formulación diferente.

La OMS considera que se debe conceder prioridad a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en los programas nacionales de inmunización infantil. Los países en los que la mortalidad de los niños de <5 años es superior a 50 defunciones/1000 nacimientos o que tienen una mortalidad de más de 50.000 niños al año deberían conceder la máxima prioridad a la introducción de la vacuna heptavalente en sus programas de inmunización. Esta recomendación se basa en los datos epidemiológicos y los relativos a los efectos de la vacuna obtenidos en diversos entornos.

Se anima a los países a que realicen una vigilancia apropiada de las enfermedades neumocócicas invasivas, a fin de establecer una medida de referencia y supervisar los efectos de la vacunación, incluida la aparición de enfermedades de sustitución y su alcance. Esto es particularmente importante en los países en desarrollo que han sido de los primeros en introducir la vacuna en sus programas nacionales y en los países en los que hay una prevalencia elevada de infección por el VIH o que reúnen otras condiciones que se sabe que aumentan el riesgo de enfermedades neumocócicas.

Se debe utilizar la "incidencia de las enfermedades prevenibles" (es decir, el producto de multiplicar la proporción de enfermedades graves causadas por los serotipos incluidos en la vacuna por la tasa de enfermedades neumocócicas) para prever los efectos probables de la vacuna antineumocócica conjugada en la población pediátrica destinataria. Cuando no se disponga de estimaciones de la incidencia de las enfermedades neumocócicas prevenibles para un país específico, se puede obtener una aproximación utilizando datos de poblaciones semejantes desde el punto de vista epidemiológico. La OMS y sus organismos asociados prestarán asistencia técnica para establecer dichas estimaciones en orden a la adopción de decisiones de ámbito local.

La carga de morbilidad neumocócica es sustancialmente más elevada en las personas infectadas por el VIH. Dado que se ha demostrado que las vacunas antineumocócicas conjugadas son inocuas y eficaces en los niños infectados por el VIH, la OMS recomienda que se conceda prioridad a la introducción de la vacuna heptavalente en los países en los que el VIH es una causa importante de mortalidad. Se alienta a los países a que hagan evaluaciones de los efectos de la vacunación en la población infectada por el VIH. También deben ser destinatarias de la vacunación las poblaciones con una prevalencia elevada de otras condiciones subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedades neumocócicas, como la anemia falciforme.

La vacuna heptavalente se puede integrar fácilmente en los calendarios de vacunación sistemática. Se puede administrar junto con otras vacunas, aunque en un lugar diferente, en los programas de inmunización infantil, por ejemplo con la DTP y las vacunas contra la hepatitis B, *H. influenzae* tipo b y la polio. Con el fin de obtener los máximos beneficios de la vacuna, se debe iniciar la inmunización sistemática con la vacuna heptavalente antes de los seis meses de edad, pudiendo comenzar a partir de las seis semanas.

Hay dos calendarios cuya eficacia clínica está demostrada: una serie a las seis, 10 y 14 semanas y otra a los dos, cuatro y seis meses; esta segunda serie va seguida de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad. Puede ser importante disponer de nueva información sobre los efectos y la eficacia en función de los costos de otros posibles calendarios (por ejemplo, utilizando un número de dosis e intervalos entre ellas diferentes y con dosis de refuerzo o sin ellas) cuando los países de bajos ingresos comienzan a aplicar la inmunización con la vacuna heptavalente o a examinar su utilización. Aunque la administración de una dosis tardía (a una edad aproximada de 12 meses) puede crear dificultades prácticas para algunos programas nacionales, se pueden presentar oportunidades de administrar una dosis de la vacuna heptavalente, por ejemplo en el momento de la vacunación contra el sarampión. Los países deben evaluar la información sobre los efectos y la programación de la vacunación cuando dispongan de ella y elegir el calendario más apropiado de acuerdo con los efectos previstos, la eficacia en función de los costos y la viabilidad programática.

El riesgo de enfermedades neumocócicas graves es elevado a lo largo de los 24 primeros meses de vida. Cuando se introduce por primera vez la vacuna heptavalente en los programas de inmunización infantil sistemática, se puede conseguir la máxima protección en los planos individual y comunitario administrando también una dosis única de recuperación de la vacuna a los niños de 12 a 24 meses no vacunados anteriormente y a los niños de dos a cinco años considerados de alto riesgo.

A la vista de los considerables efectos en la salud pública de la vacunación eficaz contra las enfermedades neumocócicas, la OMS considera que debe tener la máxima prioridad la obtención de vacunas antineumocócicas inocuas, eficaces y de un precio apropiado que ofrezcan una protección amplia contra ese tipo de enfermedades. Hay que esforzarse denodadamente por introducir estrategias alternativas para el desarrollo de vacunas antineumocócicas, como el sistema del antígeno proteico común.