

Epidemiología neumocócica entre adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad

Isturiz R, Ramírez J, Self W et al. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Vaccine* available on line 6 May 2019.

Estudio observacional prospectivo con el objetivo de medir la proporción de **neumonía adquirida en la comunidad (NAC)** confirmada radiológicamente y causada por alguno de los serotipos incluidos en la vacuna de trece.

Incluyó a los mayores de 18 años ingresados en 21 hospitales de agudos de los Estados Unidos entre octubre 2013 y septiembre de 2016. La detección de *S pneumoniae* y de sus serotipos se llevó a cabo mediante cultivo, UAD y Binax NOW. Incluyeron 12.055 con NAC con edad media de 64.1 años, siendo mayores de 65 años el 52.7%. Se detectó el patógeno en el 9.9%, los serotipos incluidos en la vacuna en el 4.6% de todos los pacientes y en el 4.2% de los mayores de 65 años. En los de 18 a 64 años se detectó en el 3.8%-5.3% en función de la situación basal de riesgo. El tipo no PnC 13 más frecuente fue el 22F y de los PnC13 el 19A, 3, 5, 7F y 6A. En los de más de 65 años la tendencia fue decreciente, 5.1% en el primer año del estudio hasta 3.4% en el tercero. Al margen de destacar la dificultad de atribución de resultados al efecto directo del programa de vacunación de mayores de 65 años o al efecto indirecto de la vacunación de la población infantil, resaltan unas limitaciones: el 80% eran de hospitales de Louisville, el reclutamiento y el comienzo del estudio fue escalonado y la detección de serotipos por AUD solo se circunscribió a los

vacunales.

Concluyen que sigue justificada la vacunación universal de los mayores de 65 años y la de los menores con factores de riesgo, tal como recomienda el ACIP, ya que el sigue siendo sustancial el beneficio potencial en salud pública de la vacunación continuada con la vacuna conjugada.

[Epidemiología neumocócica entre adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad](#)

Efectos indirectos de la vacunación neumocócica infantil en individuos tratados con fármacos inmunosupresores en la atención ambulatoria: un estudio de casos y cohortes

Steens A, Winje B, White R et al. Indirect effects of pneumococcal childhood vaccination in individuals treated with immunosuppressive drugs in ambulatory care: a case-cohort study. *Clinical Infectious Disease* 2019;68:1367-13773

Al carecer de estudios que demuestren la existencia de efectos indirectos de la **vacunación antineumocócica conjugada de trece serotipos** en la infancia sobre la población inmunodeprimida

como consecuencia de la recepción de fármacos por patologías de base, los autores plantean un estudio de casos-cohortes que incluía 7926 casos que se reportaron entre 2005 y 2014 al *Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases* y 249998 controles seleccionados aleatoriamente del Registro Nacional en 2012.

La incidencia de la **enfermedad neumocócica invasora** (ENI) descendió en todos los grupos de edades y la de serotipos contenidos en la vacuna de trece entre un 5% y un 12%. La de los vacunales aumentó entre un 4% y un 10%, particularmente en los que recibían quimioterapia. En la era de la vacuna de trece, y en los que recibían quimioterapia, el riesgo relativo de ENI era mayor y significativo (RR: 20.4) y menor el porcentaje de casos causados por la vacuna polisacárida (%: 52%) seguido de los que estaban en esteroides (RR: 6.2 y %: 64%), otros inmunosupresores (RR: 5.6 y %: 68%) y no inmunosupresores que actuaban como grupo de referencia (RR: 1).

Los autores concluyen que las incidencias de ENI cayeron tras introducir las vacunas conjugadas tanto en inmunocompetentes como es inmunodeprimidos iatrogénicamente, lo que subraya el beneficio de la vacunación infantil para toda la población. No obstante, los que reciben inmunosupresores ambulatoriamente tienen riesgo incrementado de padecer ENI por serotipos diversos.

[Efectos indirectos de la vacunación neumocócica infantil en individuos tratados con fármacos inmunosupresores en la atención ambulatoria: un estudio de casos y cohortes](#)

Asociación a largo plazo de la aplicación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente con las tasas de neumonía adquirida en la comunidad en niños

Ouldali N, Levy C, Minodier Ph et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatrics* 2019;173:362-370

Al desconocer el efecto a largo plazo del uso de la **vacuna antineumocócica conjugada de trece serotipos** en la infancia en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), los autores evalúan este efecto mediante un estudio cuasi experimental poblacional basado en otro prospectivo y multicéntrico llevado a cabo entre junio de 2009 y mayo de 2017 en los departamentos de urgencia de hospitales pediátricos franceses.

Reclutaron 12587 niños menores de quince años, incluyendo 673 con NAC, 4273 con NAC que precisó hospitalización, 2379 con marcadores de inflamación elevados y 221 con NAC se etiología neumocócica confirmada. La implantación sistemática de la vacuna conjugada en 2010 se siguió de un brusco descenso en la frecuencia de la neumonía (-0.8%/mes con IC 95%: -1.0 a -0.5), pasando de 6.3 a 3.5 casos por cada 1000 visitas a los departamentos de urgencias hasta mayo de 2014, cuando se notó un ligero incremento hasta llegar a los 3.8 casos por cada 1000 visitas a los departamentos de urgencias en mayo de 2017. Se apreció un marcado e inmediato descenso de los casos de NAC

con derrame pleural (-48%), de los casos hospitalizados (-30%) y de las NAC con marcadores inflamatorios elevados (-30%).

Los autores concluyen que los cambios beneficiosos asociados al uso de la vacuna PnC13 en la infancia después de siete años permanecen. Además, es menos probable que los serotipos no vacunales estén implicados en la génesis de la neumonía tanto como en la de la enfermedad invasora.

[Asociación a largo plazo de la aplicación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente con las tasas de neumonía adquirida en la comunidad en niños](#)

[Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 15 valente en comparación con la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente en adultos \$\geq 65\$ años de edad previamente vacunados con la vacuna polisacárida neumocócica valencia 23](#)

Peterson J, Stacey H, MacNair J et al. Safety and

immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vacc Immunother* 2019;15:540-548

Ensayo clínico aleatorio, multicéntrico y doble ciego llevado a cabo entre 2015 y 2016, diseñado para conocer la seguridad e inmunogenicidad de una **vacuna antineumocócica conjugada de quince serotipos** (los trece de la actualmente en uso más el 22F y el 33F) en adultos de 65 o más años que hubieran recibido la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos habiendo transcurrido al menos un año desde el reclutamiento.

Un total de 250 voluntarios recibieron una dosis de la vacuna de trece o de quince serotipos y se siguieron durante catorce días para evaluación de la seguridad. La inmunogenicidad se midió mediante la GMC de la IgG específica de serotipo y mediante los GMT de anticuerpos opsonofagocíticos medidos antes y a los treinta días tras la vacunación. Los perfiles de seguridad entre ambas vacunas fueron similares. Los GMC de IgG, los OPA y los incrementos en títulos fueron comparables para los serotipos comunes. Los que recibieron la de quince tuvieron respuestas de anticuerpos numéricamente superiores que los de trece para los serotipos no compartidos.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan la recomendación de administrar la vacuna conjugada en los que previamente hubieran recibido la polisacárida, siempre y cuando hubiera transcurrido al menos un año.

[Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada 15 valente en comparación con la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente en adultos \$\geq 65\$ años de edad previamente vacunados con la vacuna polisacárida neumocócica valencia 23](#)

Efecto de la atorvastatina sobre la respuesta inmune humoral a la vacunación antineumocócica polisacárida 23 valente en voluntarios sanos: el ensayo clínico aleatorizado StatVax

Wildes T, Grippin A, Fasanya H et al. Effect of atorvastatin on humoral response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy volunteers: the StatVax randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37:1313-1324

Al tener las estatinas un efecto inmunomodulador, se desconoce su efecto sobre la respuesta inmune producida como respuesta a la vacunación. Es por ello que se plantea un ensayo clínico doble ciego, aleatorio y controlado con placebo con el objetivo de determinar si la atorvastatina incrementa la respuesta de anticuerpos a la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Completaron el estudio 22 individuos de 18 a 30 años que no habían recibido con anterioridad ninguna vacuna antineumocócica y que recibieron durante 28 días 40 miligramos de atorvastatina o placebo y a los siete días del inicio del

mismo la vacuna. Los títulos totales de anticuerpos en el grupo “estatina” pasaron de una media basal de 32.58 a 147.7 a los 21 días postvacunación, mientras que el grupo placebo pasó de 30.81 a 104.4. Al comparar el cambio entre ambos grupos, se constató un aumento significativo a favor del grupo de estatinas (ANOVA 2 vías, $p=0.0177$).

Los autores concluyen que la atorvastatina mejora la respuesta inmune humoral a antígenos T independientes y aunque convendría confirmar estos hallazgos en un estudio de cohortes, las estatinas administradas administradas “perivacunalmente” podrían convertirse en un nuevo adyuvante para las vacunas polisacáridas poco inmunógenas.

[Efecto de la atorvastatina sobre la respuesta inmune humoral a la vacunación antipoliocócica polisacárida 23 valente en voluntarios sanos: el ensayo clínico aleatorizado StatVax.](#)

[**Asociación a largo plazo de la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente con las tasas de neumonía adquirida en la comunidad en niños**](#)

Ouldali N, Levy C, Minodier Ph et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA*

Pediatrics published on line February 4, 2019

Para conocer el efecto de la **vacunación antineumocócica en la población infantil** sobre la **neumonía adquirida en la comunidad**, los autores diseñan un estudio cuasi-experimental, poblacional basado en un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo entre 2009 y 2017 en ocho hospitales pediátricos franceses, que incluyó a todos los menores de quince años con una radiografía de tórax en la que se confirmó una neumonía comunitaria (NAC).

Enrolaron a 12587 niños con NAC de los que 673 tenían derrame pleural, 4271 precisaron hospitalización, 2379 presentaron biomarcadores de inflamación y se confirmó etiología neumocócica en 221 (cultivo positivo, PCR positiva o Binax positivo en líquido pleural).

Tras la inclusión de la vacuna en calendario en 2010 decayó la frecuencia de neumonía comunitaria a -0.8% por mes, pasando hasta mayo de 2014 de 6.3 a 3.5 casos por cada 1000 visitas a urgencias pediátricas, para aumentar ligeramente a partir de junio de ese año y hasta mayo 2017 hasta 3.8 casos por cada 1000 visitas a urgencias pediátricas. Sí que se constató un inmediato y marcado descenso en los derrames pleurales, la neumonía comunitaria que precisó hospitalización y la neumonía comunitaria con concentraciones altas de biomarcadores inflamatorios.

La investigación concluye los cambios observados desde 2010 son sustanciales y permanecen, especialmente para el derrame pleural.

[Asociación a largo plazo de la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente con las tasas de neumonía adquirida en la comunidad en niños](#)

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna conjugada neumocócica 15-valente (PCV15) en lactantes sanos

Greenberg D, Hoover P, Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2018;36:6883-6891

Ensayo clínico fase II, doble ciego, multicéntrico y aleatorio llevado a cabo en 58 lugares de Estados Unidos, Canadá, Finlandia, Israel y España en el que se compara la **seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica conjugada (con CRM₁₉₇) de quince serotipos** (los de la de trece más el 22F y el 33F) con/sin aluminio con la **vacuna conjugada de trece serotipos en lactantes** en esquema de 2, 4, 6 y 12-15 meses, junto a las vacunas rutinarias de esos meses. Se midieron las IgG GMC's y los títulos de anticuerpos opsonofagocíticos tras la tercera dosis, pre y post cuarta. 1142 niños recibieron al menos una dosis de vacuna y 973 completaron el estudio. En cuanto a la seguridad, los perfiles fueron similares en los tres grupos aunque con menor reactogenicidad para la vacuna no adyuvada. En cuanto a la inmunogenicidad, tras la tercera dosis ambas vacunas PnC15 no fueron inferiores a PnC13 para diez de los trece serotipos compartidos pero fueron inferiores para 6A, 6B y 19A (IgG GMC ≥ 0.35 mcg/ml). En relación a los títulos OPA, la proporción que alcanzaron $\geq 1:8$ fue del 90%

para diez de los trece serotipos compartidos (no fue así para 1, 6A y 6B). Estos resultados se repitieron tras la cuarta dosis. Para el tipo 22F respondieron más del 99% de receptores y para el 33F lo cumplieron más del 80%. Para el serotipo 3 las respuestas inmunes fueron superiores tras la vacunación con PnC15.

Este estudio concluye, en definitiva, que las respuestas inmunes son inferiores con la vacuna de quince serotipos, quizás por las propiedades intrínsecas de los gluconjugados o por el mayor número de serotipos.

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna conjugada neumocócica 15-valente (PCV15) en lactantes sanos

[Distribución de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente en adultos mayores de 50 años que presentan neumonía adquirida en la comunidad en Israel](#)

Regev-Yochay G, Chowers M, Chazan B et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in serotype streptococcus pneumoniae in adults 50 years and older presenting with community-acquired pneumonia in Israel. *Hum Vacc Immunother* 2018;14:2527-2532

Estudio epidemiológico en Israel que abarca de marzo 2014 a

julio 2015 para estudiar la proporción de neumonías comunitarias, en mayores de 50 años y causadas por serotipos neumocócicos incluidos en la **vacuna conjugada de trece serotipos** que acuden a tres hospitales terciarios y son ingresados. Actualmente, además de la vacuna conjugada en niños y grupos de riesgo, se recomienda la de 23 serotipos en los de 65 o más años.

Para el diagnóstico utilizan los cultivos de varios lugares, el BinaxNOW y el multiplex UAD. Encuentran 498 sujetos con neumonía confirmada por radiología de los que 80 eran causadas por neumococo (16.1%) y de las que 38 la causa era por tipos vacunales (7.6%). El tipo 3 fue el responsable en 12 casos.

Como limitaciones del estudio los autores exponen que algunas neumonías no requieren hospitalización, el alto número de tratamientos antibióticos previos que podría haber alterado la detección de antígenos urinarios, el no haber estudiado el transporte nasofaríngeo de neumococo y la gran diferencia en la sensibilidad y especificidad de las técnicas diagnósticas.

[Distribución de la vacuna antineumocócica conjugada 13-Valente en adultos mayores de 50 años que presentan neumonía adquirida en la comunidad en Israel](#)

Enfermedad neumocócica invasiva en niños del Reino Unido menores de 1 año en la

era posterior a vacuna neumocócica conjugada (PCV13) : ¿cuáles son los riesgos ahora?

Kent A, Makwana A, Sheppard C et al. Invasive pneumococcal disease in UK children under 1 year of age in the post-PCV13 era: what are the risks now? *Clinical Infectious Disease* Epub ahead of print October 3, 2018

Una vez que el Reino Unido pasó a un esquema de **vacunación antineumocócica** conjugada de trece serotipos de 2+1 en el primer y segundo año de vida, se plantea conocer la **enfermedad neumocócica invasiva** en menores de un año entre 2013 y 2016, especialmente en el contexto de un próximo paso a un esquema de 1+1. Se plantea para ello un estudio nacional prospectivo de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora confirmada por laboratorio en Inglaterra.

Encontraron 517 casos con una incidencia de 18/100000, que fue significativamente mayor en los prematuros (49/100.000) que en los nacidos a término (17/100.000) con una ratio de tasa de incidencia de 2.87 y $p < 0.01$). De los 454 en los que se aisló el serotipo causal, la mayoría no estaba incluidos en la vacuna de trece (369 casos con 71.4%) y 85 casos sí lo estaban (16.4%). Los prematuros no tuvieron mayor letalidad que los término. A destacar que de 97 casos en prematuros, 27 (27.8%) aparecieron en el primer mes de vida, que solo 24 casos eran por serotipos vacunales (28%) y que de éstos 24, 15 eran muy pequeños como para haber sido vacunados. En estos pretérmino el serotipo 3 fue mucho más frecuente respecto de los término.

Los autores alertan que cualquier cambio que se acometa en los

esquemas de vacunación frente al neumococo pueden afectar desproporcionadamente a los bebés prematuros.

[Enfermedad neumocócica invasiva en niños del Reino Unido menores de 1 año en la era posterior a vacuna neumocócica conjugada \(PCV13\): ¿cuáles son los riesgos ahora?](#)

[Análisis post hoc de la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada de 13 valencias contra la neumonía adquirida en la comunidad de tipo vacunal en adultos mayores en situación de riesgo](#)

Suaya J, Jiang Q, Scott D, Gruber W, Webber W, Schmoele-Thoma B et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. Vaccine 2018;36:1477-1483

Análisis post-hoc de los datos del estudio CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) que mediante un ensayo clínico doble ciego, aleatorio y controlado con placebo estudió la efectividad de la vacuna antineumocócica

conjugada de trece serotipos en prevenir la neumonía adquirida en la comunidad en los de 65 o más años. En este artículo, empleados del titular de la comercialización, Pfizer estudian, por protocolo, la efectividad en adultos de riesgo frente a un primer episodio de neumonía comunitaria, entendiendo como tales a cardiópatas, neumópatas, asmáticos, diabéticos, hepatópatas y fumadores. De los 84.496 adultos enrolados en el estudio original, 41.385 pertenecían a alguno de los anteriores grupos de riesgo. En éstos se diagnosticaron 115 de los 139 casos de neumonía comunitaria causada por serotipos vacunales. La efectividad de la vacuna frente al primer episodio fue del 40.3% (IC 95%: 11.4-60.2), comprobándose además que la protección no menguaba en los 3.95 años de media que duró el seguimiento de los vacunados. Los autores concluyen que de sus datos se desprende que la vacuna es eficaz y duradera en esta población, que representaba el 50% de los participantes, aunque las estrategias de vacunación del adulto dependen de las características de cada país, como la epidemiología, el coste de la vacuna, el tamaño de la población diana, el impacto proyectado en salud pública y el análisis económico.

[Análisis post hoc de la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada de 13 valencias contra la neumonía adquirida en la comunidad de tipo vacunal en adultos mayores en situación de riesgo.](#)