

DEPARTAMENT DE MEDICINA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**RESPUESTA SEROLOGICA Y SEGUIMIENTO DE LOS
PACIENTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA VACUNADOS FRENTE A
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Oscar Len Abad

DIRIGIDA POR:

Prof. Tomás Fernández de Sevilla

Dr. Vicenç Falcó

Barcelona, 2001

“El amigo es como la sangre,
que acude luego a la herida
sin esperar que le llamen”

Francisco de Quevedo.

AGRADECIMIENTOS

Llevar a buen puerto esta tesis doctoral ha sido posible gracias al esfuerzo de muchas personas que han colaborado directa e indirectamente en la consecución de este objetivo al ofrecerme su apoyo y sus consejos o, simplemente, al tolerarme durante este periodo de arduo trabajo.

En primer lugar vaya mi agradecimiento para el Dr. Tomás Fernández de Sevilla, que ya de estudiante me enseñaba lo que significaba ser médico, y al Dr. José Alegre, cuyo tesón y espíritu toda persona debiera poseer.

A las Dras. Magda Campins, M^a José Rodrigo y M^a Jesús Cruz por ser artífices imprescindibles del resultado de este trabajo, la primera en la estadística y las segundas en el laboratorio.

Al Dr. Jaime Guardia, espejo en el que todos debiéramos vernos reflejados y al Dr. Antonio Segura, personaliza el ofrecimiento desinteresado.

A los Drs. José Fernández Cortijo y José Barbé que me cambiaban los pañales y me amamantaban cuando nací como médico y al Dr. Xavier Jiménez y a la Dra. Mireia Torregrosa por darme la papilla mientras crecía.

Al Dr. Emilio Alvárez, por ser diferente a los demás.

A mis amigos MAU, el Dr. Josep Maria Suriñach, la Dra. Carme Pérez, el Dr. Jesús Recio y la Dra. Carme Alemán, ellos sí que son un ejemplo de profesionalidad; y al Dr. Jordi Klamburg por haber confiado en mí.

A todos mis compañeros en Urgencias; nadie mejor que ellos para compartir las alegrías y las miserias de las galeras.

A los celadores, auxiliares, enfermeras, supervisoras y, en general, todas aquellas personas de todos los servicios del hospital en los cuales me he formado. En especial a mis compañeras del Hospital de l'Esperança y de Urgencias del Hospital General de la Vall d'Hebron, y a las enfermeras de consultas externas de Medicina que tantas venas expoliaron en mi debe.

No quisiera finalizar sin un recuerdo para los que más han padecido la elaboración de esta tesis doctoral:

- la Medicina; al ofrecerme la oportunidad de ser útil a los demás.
- los enfermos; por ser pacientes y pasión de mi vida.
- mis padres y hermana; sin ellos no sería quién soy.
- mis suegros; por haber traído al mundo a mi mujer.

Y, a mi MUJER; la que realmente ha soportado el peso de la ciencia.

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1. La infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
1.1.1. Microbiología.....	2
·Características microbiológicas	2
·Características estructurales	2
·Clasificación	5
·Patogénesis.....	7
·Diagnóstico.....	10
1.1.2. Importancia epidemiológica	12
1.1.3. Población de riesgo.....	15
1.1.4. Resistencia antibiótica	17
1.2. La vacunación neumocócica	20
1.2.1. Historia.....	20
1.2.2. Características de la vacuna polisacárida.....	22
·Composición.....	22
·Administración, transporte y conservación	23
·Efectos adversos e interacciones	23
·Inmunogenicidad	24
·Eficacia o efectividad.....	32
·Relación beneficio-coste	37
·Indicaciones, revacunaciones y contraindicaciones	38
1.2.3. Vacunación neumocócica. Perspectivas.....	42
1.3. Técnicas de determinación de anticuerpos antineumocócicos	45
1.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> y el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	47
1.4.1. Inmunidad en el paciente con infección por VIH	47
1.4.2. Inmunización del paciente con infección por VIH.....	49
1.4.3. Las infecciones neumocócicas en el paciente con infección por VIH	50
1.4.4. Vacuna neumocócica en pacientes con infección por VIH.....	53
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....	57

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
3.1. Sujetos de estudio. Criterios de inclusión.....	61
3.2. Diseño del estudio	62
3.3. Técnica de laboratorio.....	64
3.4. Variables del estudio	65
3.5. Estudio estadístico	66
4. RESULTADOS	70
4.1. Descripción de los pacientes con infección por VIH	71
4.2. Valoración de la respuesta serológica a la vacuna a las 4 semanas	72
4.2.1. Comparación de la respuesta entre población en estudio y grupo control.....	72
4.2.2. Correlación de la respuesta inmunológica con los niveles de linfocitos T CD4+ e inmunoglobulina (Ig) G2.....	77
4.2.3. Estudio de subgrupos: respondedores y no respondedores	78
4.3. Estudio de la persistencia de anticuerpos en los pacientes con infección por VIH a los 6 meses y 3 años	79
4.4. Estudio clínico evolutivo a los 5 años	83
5. DISCUSION	88
5.1. Métodos de determinación de anticuerpos	91
5.2. Niveles protectores de anticuerpos	93
5.3. Respuesta inmunológica del grupo con infección por VIH. Inmunogenicidad de la vacuna	95
5.4. Seguimiento clínico	102
6. CONCLUSIONES	105
7. RESUMEN	107
8. BIBLIOGRAFIA	111

INTRODUCCION

1.1. La infección por *Streptococcus pneumoniae*.

El neumococo se descubrió simultáneamente en Francia por Pasteur y en Estados Unidos por Sternberg en 1881 en aislamientos orofaríngeos. Fraenkel en 1886 le confirió el nombre de *Pneumococcus* al demostrarse que era la causa más frecuente de neumonía lobar¹. En 1920, y gracias a la morfología que adoptaba en la tinción de Gram, pasó a llamarse *Diplococcus pneumoniae*. Fue en 1974 cuando se incluyó en el género *Streptococcus* y se le otorgó el nombre actual, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

1.1.1. Microbiología

- Características microbiológicas

S. pneumoniae son cocos gram positivos, encapsulados y dispuestos en parejas unidos por el eje longitudinal. No forman esporas y son inmóviles. Son microorganismos exigentes para su crecimiento, ya que necesitan un medio de cultivo rico en colina y con un 5% de sangre de carnero. En la superficie de los medios de cultivo de agar sangre forman colonias redondas y brillantes de 0,5 a 1,5 mm de diámetro rodeadas de un halo de α hemólisis. En el laboratorio se identifican por cuatro reacciones: α hemólisis en agar-sangre, catalasa negativa, susceptibilidad a optoquina y lisis en sales biliares.

- Características estructurales

La estructura de *S. pneumoniae* es compleja al constar de membrana citoplasmática, pared celular y cápsula (tabla 1).

La pared celular es una estructura rígida que rodea la membrana citoplasmática y que está constituida por peptidoglicanos a los que se unen proteínas, hidratos de carbono y lipoproteínas. El peptidoglicano tiene acción

antigénica. Asociados a éste se encuentran los ácidos lipoteicoicos que afloran a la superficie y actúan como mediadores de la adherencia a las células epiteliales de la mucosa. En la pared celular también se hallan los determinantes antigenicos de grupo, el polisacárido C y un antígeno de tipo como la proteína M.

El polisacárido C está constituido por ácidos teicoicos unidos covalentemente al peptidoglicano de la pared celular en su parte externa. Este polisacárido es propio de *S. pneumoniae* y se halla presente en todos los aislamientos. Es el responsable de la reacción cruzada serológica entre *S. pneumoniae* y los otros estreptococos. El polisacárido C se une con la proteína C reactiva formando un complejo capaz de activar el complemento por la vía alternativa por lo que modula la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección². La respuesta inmunitaria que desencadena el polisacárido C no es protectora si bien una baja tasa de anticuerpos frente a ella también indica una mala respuesta frente a los antígenos polisacáridos capsulares³.

Tabla 1. Características estructurales de *S. pneumoniae*.

Membrana celular	Pared celular	Cápsula
Lípidos Ácidos teicoicos	Peptidoglicano Ácidos lipoteicoicos Polisacárido C Proteína M	Polisacáridos capsulares Proteína A Adhesina A

La proteína M se encuentra en la capa más externa de la pared. No se le conoce relación con la virulencia. Su interés residiría en la posibilidad de tipificación de las cepas no capsuladas.

La cápsula está formada por unidades de polisacáridos complejos que se anclan a la pared celular para formar una cubierta externa mucoide que a modo de gel hidrófilo recubre toda la célula. Es el determinante fundamental de la patogenicidad del neumococo⁴ y del serotipo. La invasividad depende más de la composición que de la cantidad de polisacárido producido. Así, mientras el serotipo 3 es altamente invasivo, el serotipo 37 no lo es, a pesar de ser ambos muy encapsulados⁵. Sin embargo, si consideramos un serotipo concreto, las cepas acapsuladas no producen enfermedad en el paciente inmunocompetente, ya que es la cápsula la que inhibe la fagocitosis e interfiere en la destrucción de la bacteria en el interior del fagolisosoma. Esta acción antifagocitaria se debe al bloqueo de la actividad opsonizante de la vía alternativa del complemento. Además el polisacárido capsular libre interfiere la respuesta específica humoral al neutralizar gran parte de los anticuerpos producidos.

La proteína A es de superficie y confiere virulencia a las cepas que la poseen aunque se desconoce su mecanismo de acción.

Otras sustancias (toxinas y enzimas) están implicadas en la respuesta inflamatoria como la neuraminidasa, la neumolisina, la adhesina A o la autolisina.

La neuraminidasa colabora en la adherencia al destruir el ácido siálico de las mucosas.

La neumolisina es una toxina citolítica que daña la barrera alveolocapilar e inhibe la quimiotaxis y la actividad antimicrobiana de los polimorfonucleares y los macrófagos⁶. También inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos y activa el complemento por la vía alternativa.

La adhesina A, una permeasa de superficie, se relaciona con la colonización de la nasofaringe.

La autolisina contribuye a la remodelación de la pared celular y libera peptidoglicanos y neumolisina con el consiguiente aumento de la respuesta inflamatoria.

- Clasificación

Las diferencias antigenicas vienen determinadas por variaciones en la estructura química de los polisacáridos capsulares a través de diferentes patrones de DNA. Existen 90 serotipos que se identifican con sueros específicos de tipo mediante la reacción de Quellung⁷. Cuando la bacteria en suspensión se mezcla con su antisuero homólogo se puede observar una reacción de inmunoprecipitación con el microscopio al usar el contraste de fase o tras añadir azul de metileno. El serotipaje de *S. pneumoniae* se consigue generalmente utilizando el antisuero suministrado por el Statens Serum Institut de Copenhague (Dinamarca). El antisuero está disponible comercialmente como:

1. Omni-serum, que reacciona frente a los 90 serotipos.
2. Un pool de 14 antisueros, cada uno de los cuales reacciona frente 7 a 12 tipos.
3. 46 antisueros específicos para cada grupo.

Un set especial de un pool de 12 antisueros (A-F, H, P-T; Pneumotest) proporciona un sistema de tipaje simple para utilizar fuera de los laboratorios especializados⁸. Con este sistema se pueden identificar los 23 serotipos incluidos en la vacuna junto con otros 25, lo que conjuntamente abarca del 90 al 95% de los aislamientos en sangre y líquido cefalorraquídeo. Actualmente también existen tests de coaglutinación y de aglutinación en látex más simples y de menor coste con resultados equivalentes a los conseguidos con el test de Quellung.

En la actualidad, la clasificación más aceptada es la danesa que emplea números para nombrar los diferentes serogrupos. Una letra diferencial en cada grupo designa cada tipo específico (tabla 2). Cada serotipo desencadena una respuesta protectora específica, aunque existen reacciones cruzadas entre serotipos y otras bacterias (*Haemophilus*, *Klebsiella*).

Cada serotipo presenta una epidemiología diferente en relación a la edad de la población, la región y la estación del año estudiada⁹ aunque la clínica no difiere esencialmente¹⁰.

Tabla 2. Serotipos según la clasificación danesa donde el número hace referencia al serogrupo y la letra al serotipo.

1	2	3	4	5	6A	7F	8	9N	10F	11F	12F
					6B	7A		9A	10A	11A	12A
						7B		9L	10B	11B	12B
						7C		9V	10C	11C	
									11D		
13	14	15F	16F	17F	18F	19F	20	21	22F	23	24F
		15A	16A	17A	18A	19A			22A	23A	24A
		15B			18B	19B				23B	24B
		15C			18C	19C					
25F	27	28F	29	31	32F	33F	34	35F	36	37	38
25A		28A			32A	33A		35A			
						33B		35B			
						33C		35C			
						33D					
39	40	41F	42	43	44	45	46	47F	48		
		41A						47A			

- Patogénesis

S. pneumoniae coloniza habitualmente la rinofaringe y se transmite a través de las secreciones respiratorias. En ausencia de lesión del epitelio respiratorio *S. pneumoniae* permanece en estado de comensal. La pérdida de integridad del epitelio respiratorio por infecciones virales, tabaquismo, agentes irritantes o alergenos, así como la alteración de los reflejos neuromusculares que protegen de la aspiración de las secreciones orofaríngeas ya sea por alcoholismo, opiáceos o senilidad favorecen la génesis de la infección. La bacteria se adhiere a las células epiteliales de la mucosa de la nasofaringe a través de receptores de la fibronectina. El microorganismo escapa a la fagocitosis y a la acción del complemento y se extiende hacia otras zonas del tracto respiratorio o penetra por la mucosa para alcanzar la circulación sistémica a través de la circulación linfática cervical. El mecanismo que permite la translocación mucosa de *S. pneumoniae* no se conoce bien¹¹. El paso de *S. pneumoniae* a tráquea y bronquios se ve facilitado por la alteración de los mecanismos inespecíficos de defensa y de las IgA secretoras debido a la producción de neumolisininas. Una vez en el alveolo, *S. pneumoniae* activa el neumocito tipo II que incrementa la expresión del receptor del factor activador de plaquetas. *S. pneumoniae* se adhiere a través de la fosforilcolina del ácido teicoico de la pared celular a este receptor. De esta manera, *S. pneumoniae* entra dentro de la célula. Esta adhesión al neumocito tipo II y a la célula endotelial se definiría en dos fases: una inicial y rápida estimulada por un mecanismo dependiente de la trombina y una segunda fase más lenta estimulada por el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina (IL) 1 α ^{12,13}. Desde aquí, *S. pneumoniae* puede pasar a la sangre y a través de ella, alcanzar otras localizaciones.

La proliferación de *S. pneumoniae* en los tejidos provoca una gran respuesta inflamatoria por la liberación de toxinas y enzimas. Serán los macrófagos alveolares y los leucocitos polimorfonucleares los que, en presencia de complemento y anticuerpos específicos contra la cápsula, pueden fagocitar la bacteria y controlar el avance de la infección. Los dos componentes más inflamatorios de la pared celular son el polisacárido C y los peptidoglicanos que

activan el complemento a través de la vía alternativa. En algunos serotipos la activación del complemento es suficiente para destruir la bacteria sin la existencia de anticuerpos específicos. En ausencia de esta respuesta se ha demostrado in vitro que el complemento se puede activar por la vía alternativa gracias a los polisacáridos capsulares. Este tipo de activación se asocia con la liberación de C5a que es un gran factor quimiotáctico para los polimorfonucleares, a pesar de la falta de fijación del complemento a la superficie de la bacteria y, por tanto, de opsonofagocitosis. La vía clásica del complemento se activa por los anticuerpos frente a la pared celular incluso en ausencia de anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares. Los leucocitos polimorfonucleares poseen receptores para los fragmentos activos del tercer componente del complemento (C3b e iC3b) con lo que se inicia la fagocitosis ante la presencia de los anticuerpos. Algunos serotipos (como el 3) lisán los fragmentos del complemento y dan lugar a otros factores (como el C3d) que interaccionan con los linfocitos B para estimular la síntesis de anticuerpos a través de la unión con el polisacárido capsular que es reconocido por el receptor tipo 2 del complemento del linfocito B. Estos mecanismos se verían afectados en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal o en tratamiento con glucocorticoides.

El bazo es una pieza fundamental en la defensa frente a la bacteriemia, ya que el paso lento de la sangre a través de él permite la filtración y ulterior depuración de las bacterias no opsonizadas. Además regula la producción de anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares¹⁴. Los polisacáridos capsulares que se unen a la fracción C3d del complemento se localizan en la zona marginal del bazo donde dan lugar a una rápida respuesta serológica. La inmadurez de esta zona en la infancia podría contribuir al fracaso de la respuesta serológica frente a determinados serotipos (como el 14) ya que otros no se localizarían en la zona marginal sino en la pulpa roja (como el serotipo 3) dado su carácter ácido frente al neutral de otros serotipos.

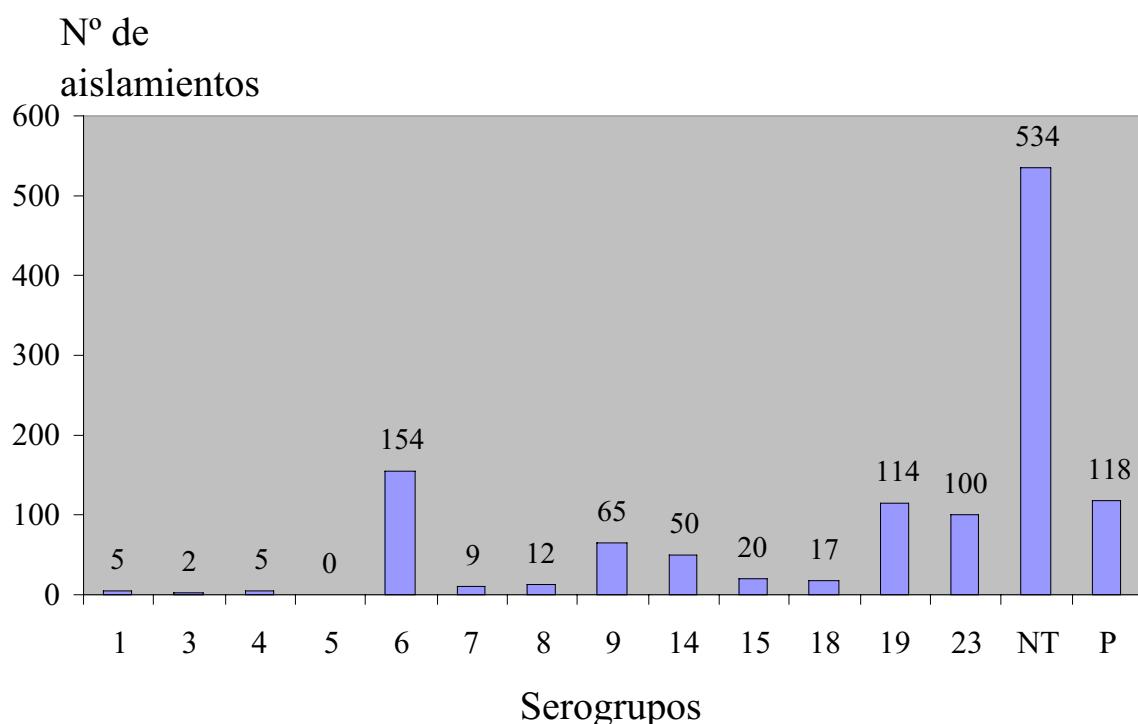
La respuesta inmunitaria frente a *S. pneumoniae* está dirigida contra diferentes estructuras, aunque sólo se ha demostrado un papel protector de los

anticuerpos dirigidos frente a los polisacáridos capsulares⁵. A pesar de que la IgG2 representa del 20 al 30% del total de la IgG, la respuesta es predominantemente de IgG2¹⁵ en los mayores de 10 años, ya que en los menores la respuesta IgG2 es inmadura y se suple con un aumento en la respuesta IgG1. Esta respuesta sólo se produce en 2/3 de los pacientes que padecen una infección neumocócica. La razón por la cual no se detectan anticuerpos en el otro tercio de los casos no se conoce, aunque se apuntan causas genéticas¹⁶. En pacientes sanos se objetivó, mediante técnica de ELISA, que una población de adultos jóvenes sólo presentaba niveles de IgG específica antineumocócica frente al 15% de los serotipos más comunes¹⁷. Esta tasa se podía ampliar hasta el 33% en la población adulta. Ello se debe a que la tasa de colonización de la nasofaringe en adultos es estacional y de corta duración según el serotipo¹⁸. Este dato nos indicaría que los adultos de todas las edades son susceptibles a la mayoría de los serotipos que causan infección. Además, la deficiente producción de inmunoglobulinas (en particular IgG2) en los pacientes con infección por el VIH, con mieloma múltiple, linfoma o con hipogammaglobulinemia ya sea congénita o adquirida también favorece la enfermedad neumocócica¹⁹.

Por ello, es de suma importancia conocer los serotipos asociados a las infecciones más prevalentes en cada área geográfica ya que el fundamento de la vacunación neumocócica es la inducción de una respuesta tipoespecífica dirigida a cada uno de los antígenos capsulares. Así, un estudio realizado en 1992 por el Laboratorio de Referencia de Neumocos del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda sobre 674 cepas aisladas de infecciones sistémicas procedentes de 44 hospitales españoles demostró que los serogrupos más frecuentes eran: 3 (12,5%), 19 (10,1%), 14 (8,3%), 6 (7,3%), 5 (6,7%), 23 (6,5%), 4 (5,3%), 8 (4,7%) y 9 (4,5%). El 89,3% eran serotipos incluidos en la vacuna polisacárida 23-valente²⁰ que es la actualmente comercializada y la que será utilizada en nuestro estudio. Otro trabajo realizado por el Grupo Español para la Vigilancia de Patógenos Respiratorios muestra resultados similares aunque en éste, el serogrupo 6 era el más frecuente²¹ (figura 1). Los datos correspondientes a nuestro centro, el Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona, de los años 1998-

1999 obtenidos a partir de los aislamientos de las cepas productoras de enfermedad invasiva (aislamientos provenientes de líquidos estériles) ofrecen la siguiente relación de serotipos por orden de frecuencia: 14 (12,2%), 3 (10,3%), 1 (9,4%), 8 (7,5%), 6B (6,1%) y 19 (5,6%). El 89% de estos serotipos están incluidos en la vacuna 23-valente polisacárida.

Figura 1. Frecuencia de serogrupos de *S. pneumoniae* aislados en España (1996-1997).



- Diagnóstico

El diagnóstico de infección neumocócica se establece con seguridad cuando se obtiene un cultivo positivo de sangre o de líquidos estériles (líquido cefalorraquídeo, pleural o sinovial). Sin embargo, cuando estos cultivos son negativos establecer un diagnóstico es problemático, con las implicaciones epidemiológicas (cálculo de tasas de incidencia) y de tratamiento que ello comporta.

En el caso de la neumonía neumocócica no bacteriémica se ha discutido la utilidad de la tinción de Gram y del cultivo de esputo. De hecho, la Sociedad Americana del Tórax recomendaba un tratamiento empírico antibiótico para el manejo inicial de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad independientemente del examen microscópico del esputo²² basado en los microorganismos más frecuentes en esta patología. Se apoyaban en la observación de que más de la mitad de las interpretaciones de la tinción de Gram del esputo no son fiables. Ello ha llevado a considerar el diagnóstico de infección neumocócica mediante la detección de antígenos neumocócicos en el esputo o en la orina utilizando técnicas de contrainmunoelectroforesis (CIE) o inmunocromatografía de membrana (ICT). La CIE es una técnica laboriosa y lenta que utiliza como antígenos los polisacáridos capsulares con lo que los resultados varían al presentar cada serotipo una inmunogenicidad diferente (por ejemplo, no se puede detectar el serotipo 7 o el 14). Sin embargo, la ICT es rápida (se lee en 15 minutos) y utiliza como antígeno el polisacárido C de la pared celular que es común a todos los serotipos. Con esta técnica se consigue una sensibilidad alrededor del 80% y una especificidad del 90%. A pesar de comunicarse resultados positivos para el polisacárido C, su validez queda en entredicho por las reacciones cruzadas frente a los antígenos de *S. viridans*²³. De todas formas, al añadir estos procedimientos a los métodos rutinarios se puede incrementar la proporción de pacientes diagnosticados de neumonía neumocócica, en especial aquellos tratados previamente con antibióticos o con cultivo de esputo negativo.

Otro procedimiento utilizado en la actualidad es la técnica de PCR que usa “primers” derivados de los genes para la neumolisin, DNA polimerasa 1 o de la proteína fijadora de penicilina (PBP) 2B. Estas técnicas han dado resultados siempre positivos en aquellos pacientes con infección demostrada por cultivo. Sin embargo, un resultado positivo no diferencia la colonización de la infección. Además son técnicas laboriosas y caras.

1.1.2. Importancia epidemiológica

La infección neumocócica se produce mayoritariamente en sujetos que son portadores asintomáticos del microorganismo. Por ello la mayor incidencia de infección neumocócica se da en niños. En edad preescolar la tasa de colonización se sitúa alrededor del 30 al 60%, en edad escolar del 25 al 35% y en los jóvenes del 10 al 25%²⁴. Los niños menores de 2 años serán portadores en un momento u otro²⁵. Este estado se sigue de la aparición de una respuesta inmunológica tipoespecífica²⁶.

En los adultos la colonización está estrechamente relacionada con la convivencia con niños. En ellos se pueden hallar usualmente niveles de anticuerpos frente a algunos serotipos de *S. pneumoniae* lo que puede evitar la situación de portador nasofaríngeo o limitar su duración.

Las infecciones neumocócicas son una gran causa de mortalidad y morbilidad en todo el planeta. Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en los niños, personas de edad avanzada y ante la existencia de factores predisponentes locales o generales que disminuyan la resistencia del individuo. *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico de las neumonías bacterianas²⁷ y causa el 33% de todas las otitis medias purulentas²⁸. La enfermedad neumocócica invasiva (cultivo positivo en líquido estéril: sangre, líquido cefalorraquídeo o sinovial,...) en el adulto alcanza su pico de máxima incidencia en otoño lo que se asocia con una disminución de la temperatura ambiental y el pico de incidencia de las infecciones respiratorias virales²⁹.

Sólo en los Estados Unidos la infección neumocócica produce unos 7 millones de casos de otitis media, causa de 150.000 a 570.000 casos de neumonía, de 16.000 a 55.000 casos de bacteriemia y de 2.600 a 6.200 casos de meningitis. Estas infecciones pueden ser extremadamente graves, y ocasionalmente fatales; la muerte sobreviene antes que el tratamiento antibiótico pueda surtir efecto. Se estiman alrededor de 40.000 muertes cada año por esta

infección³⁰ de las cuales el 90% se produce en personas ancianas. Además, origina un gran gasto sanitario por el alto coste de hospitalización y tratamiento de dichos procesos.

Aunque existe una amplia variedad de infecciones neumocócicas, las más frecuentes son: otitis media, sinusitis, neumonía, meningitis y bacteriemia. Con menor asiduidad se observan casos de empiema pleural, endocarditis, peritonitis o artritis purulenta.

La otitis media es más frecuente en niños de 6 a 24 meses. *S. pneumoniae* es el causante del 40% de los casos (los serotipos implicados con mayor frecuencia son el 6, 14, 19F y 23F). Aproximadamente un 10% de los niños han padecido un episodio de otitis media antes de los tres meses y un 66% en el primer año de vida³¹. Son frecuentes las recurrencias en los pacientes con un episodio antes de los 6 meses. Las secuelas que origina son: perforación timpánica del 0,4 al 33,3%, otorrea del 0,4 al 6,1% y mastoiditis del 0,19 al 0,74% de todos los niños³². Los niños con otitis media aguda se tornarán portadores nasofaríngeos con más facilidad que los niños sanos.

S. pneumoniae es el principal agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad. Llega hasta el alveolo a través de la vía respiratoria donde provoca una gran respuesta inflamatoria aunque no produce fenómenos de necrosis, por lo que rara vez da lugar a la formación de abscesos. La incidencia varía según el país y el grupo de población, ya que se afectan con mayor frecuencia los niños pequeños y los ancianos. Un estudio finlandés de los años 80 apunta una incidencia de 11,6 casos por mil/año de forma global y de 34,7 por mil/año para personas mayores de 75 años³³. Un estudio realizado en el Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona en 1989 demostró que *S. pneumoniae* era el agente que se identificaba con mayor frecuencia en las neumonías extrahospitalarias³⁴. En España según datos del proyecto EPINE de los años 1990 a 1994 *S. pneumoniae* fue el causante del 9 al 13,8% de las neumonías que requerían ingreso hospitalario³⁵. De un 10% a un 25% de éstas se acompañaban

de bacteriemia (con mayor frecuencia en los ancianos) lo que elevaba de 2 a 5 veces el riesgo de fallecimiento. Así, la letalidad de la neumonía que requiere hospitalización puede llegar al 28% con mayor incidencia en mayores de 70 años y en pacientes con enfermedades subyacentes graves³⁶.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de meningitis purulenta en mayores de 25 años en Occidente, donde la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* y la naturaleza esporádica de la enfermedad meningocócica han conducido a esta situación. Alcanza las meninges desde los senos paranasales, oído medio o plexos coroideos (a éstos llegaría en el transcurso de una bacteriemia). La incidencia en Estados Unidos se sitúa alrededor de 1-2 casos por 100.000 habitantes/año. La letalidad es elevada ya que puede alcanzar el 30%²⁰ debido a la gran respuesta inflamatoria que genera, lo que requiere de la administración de corticoides. Las secuelas neurológicas son frecuentes como sordera de diversa consideración en un 28%, retraso mental en un 17%, epilepsia en un 14% y espasticidad en un 12%.

En la bacteriemia por *S. pneumoniae* los focos identificados son: neumonía del 70 al 90%, meningitis del 5 al 10%, esplenectomizados del 2 al 7% y sin identificar del 8 al 16%. La incidencia de bacteriemia es aproximadamente de 19 casos por 100.000 habitantes/año mientras que en las personas mayores de 65 años se estima de 42 a 57 casos por 100.000 habitantes/año y de 162 casos por 100.000 habitantes/año en menores de 2 años³⁷. En los niños no se halla la causa en un 30 a 40% de los casos de bacteriemia³⁸ y se identifica como el mayor factor de riesgo el contacto estrecho entre ellos³⁹. A pesar de la antibioticoterapia y los cuidados intensivos la mortalidad se aproxima al 15-20% entre los adultos y alrededor del 36% en los ancianos.

A pesar de conocerse 90 tipos capsulares de *S. pneumoniae*, aproximadamente un 25% de ellos son los responsables de la mayoría de las infecciones. De ellos el 90% están incluidos en la vacuna polisacárida 23-valente utilizada en nuestro medio y en nuestro estudio.

1.1.3. Población de riesgo

La población con mayor riesgo para contraer una infección neumocócica es aquélla con los sistemas inmunológicos debilitados (tabla 3). Hasta un 91% de adultos que sufren infección neumocócica tienen al menos una de las situaciones de riesgo abajo indicadas.

Tabla 3. Situaciones de riesgo.

1. Formación deficiente de anticuerpos:
 - Primaria: agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit selectivo de subclases de IgG.
 - Secundaria: mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, linfoma, infección por VIH.
2. Deficiencia de complemento congénita o adquirida.
3. Número insuficiente de polimorfonucleares:
 - Primario: neutropenia cíclica.
 - Secundario: fármacos, anemia aplásica.
4. Mal funcionamiento de los polimorfonucleares: alcoholismo, cirrosis hepática, tratamiento corticoesteroideo, insuficiencia renal.
5. Aclaramiento deficiente de bacterias:
 - Primario: asplenia congénita, hipoesplenía.
 - Secundario: esplenectomía, anemia de células falciformes.
6. Multifactorial: niños menores de 2 años y ancianos (edad > 65 años), malnutrición, diabetes mellitus, enfermedades crónicas, stress, exposición al frío.
7. Exceso de exposición: geriátricos, centros de reclutamiento, prisiones.
8. Infección respiratoria previa: gripe u otras.
9. Inflamación árbol bronquial y/o parénquima pulmonar: tabaquismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el caso de las neoplasias hematológicas (enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple o leucemia linfática crónica) la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva llega hasta el 2,6%⁴⁰. En concreto, los pacientes con enfermedad de Hodgkin tienen un riesgo aumentado de infecciones por bacterias encapsuladas, con una incidencia desde el 2 al 21%, con *S. pneumoniae* como principal etiología de menigitis, bacteriemia y neumonía. Este riesgo persiste durante años a pesar de curar la enfermedad⁴¹.

De los defectos del complemento sólo aquéllos que cursen con descenso de C1, C2 o C4 estarán relacionados con una mayor susceptibilidad al no poderse generar C3b. De todas formas la asociación es rara.

El efecto del alcoholismo es multifactorial: exposición al frío, malnutrición, supresión del reflejo deglutorio y deterioro de la función fagocitaria de los polimorfonucleares.

El riesgo de infección postesplenectomía es mayor en los pacientes con enfermedades hematológicas que en los traumáticos⁴². El riesgo de sepsis en los pacientes esplenectomizados es unas 12 veces superior al de la población sana⁴³. La mayoría de estas infecciones están causadas por microorganismos encapsulados y entre ellos *S. pneumoniae* es el más frecuente (del 30 al 60%).

El mayor riesgo en la anemia de células falciformes es debido a la asplenia funcional por la hemólisis crónica y a una reducción de la actividad opsonizante por defectos de la activación de la vía clásica del complemento. El riesgo de meningitis neumocócica se estima 600 veces superior al de la población normal. Es de especial riesgo la edad comprendida entre los 4 meses y los 2 años⁴⁴.

La susceptibilidad de las personas ancianas está en relación a una producción disminuida de Ig, respuesta deficitaria al TNF y a la IL-1 y mal funcionamiento del reflejo deglutorio, malnutrición o presencia de otras

enfermedades. La incidencia de neumonía neumocócica en las personas mayores de 65 años varía del 4 al 16 por mil/año⁴⁵.

La diabetes mellitus provoca una disminución de la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de su capacidad de fagocitosis.

Las infecciones virales del tracto respiratorio predisponen a una mayor facilidad para la unión de bacterias patógenas a las células de la nasofaringe y a un peor aclaramiento⁴⁶.

Recientemente un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* ha demostrado el alto riesgo de padecer una infección neumocócica invasiva por parte de los fumadores jóvenes sin otros factores de riesgo⁴⁷.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son particularmente susceptibles⁴⁸ a las infecciones neumocócicas y tienen peor pronóstico.

1.1.4. Resistencia antibiótica

La disponibilidad de tratamiento antibiótico durante las últimas décadas no ha conseguido erradicar las infecciones neumocócicas. Clásicamente se consideraban bacterias extremadamente sensibles a la penicilina, pero en 1967 ya se detectó el primer caso de resistencia a la misma⁴⁹. Los casos se fueron sucediendo hasta que en 1974 ya se generalizó de forma universal la existencia de cepas resistentes. Posteriormente en 1977 se describieron las primeras cepas multirresistentes y con elevada resistencia a la penicilina⁵⁰. En la actualidad las infecciones neumocócicas siguen produciendo una no despreciable mortalidad y morbilidad favorecida por el hecho de la aparición de cepas resistentes a los antibióticos en todo el mundo^{51,52}. En España los porcentajes de resistencia se

han ido incrementando desde el 10% de la década de los setenta hasta más del 40% en 1993³⁶.

La resistencia a penicilina se considera como intermedia si la CMI va de 0,1 a 1,0 µg/ml o altamente resistente si la CMI es igual o mayor a 2 µg/ml. Actualmente estos límites están en revisión, en el caso de la neumonía, ya que se propone aumentar el límite hasta 2 µg/ml para la resistencia intermedia e igual o mayor a 4 µg/ml para los altamente resistentes⁵³.

Un estudio realizado en Cataluña en 1996 demostró un 27,4% de cepas con resistencia intermedia y un 8% alta⁵⁴. Además el nivel de resistencia a la penicilina ha ido aumentando de una concentración mínima inhibitoria (CMI) media de 0,1-0,2 µg/ml en la década de los 70 a 1-2 µg/ml en la década de los 80⁵⁵. Los datos correspondientes a nuestro centro (Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona) de los años 1998 y 1999 de aislamientos de cepas procedentes de líquidos estériles mostraron las siguientes tasas de resistencia: sensibles 68,5%, intermedia 20,8% y alta 10,7%.

La resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se debe a una alteración en la estructura molecular de una o varias de las proteínas fijadoras de la penicilina (PBP: 1a, 1b, 2x, 2a, 2b y 3). Las alteraciones de la PBP 2b cursan con cepas de sensibilidad intermedia mientras que las mutaciones de la PBP 2x se asocian con cepas altamente resistentes⁵⁶. En las cepas altamente resistentes hasta 4 PBP tienen disminuida su capacidad de fijación⁵⁷. Los genes que codifican las PBP se modifican por la adquisición de nuevas secuencias de DNA de donantes que suelen ser *S. viridans* como *S. mitis*. Ello comporta una disminución de la actividad antibiótica del grupo de los antibióticos betalactámicos. Las cepas altamente resistentes a penicilina pueden responder únicamente a cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima⁵⁸, a pesar que actualmente ya se conocen cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. En el estudio catalán de 1996, el 12,2% de las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas presentaban diversos grados de resistencia a cefotaxima y 17,7% lo eran a

eritromicina⁵⁴. La resistencia a otros antibióticos no betalactámicos no está en relación con las PBP.

Existe cierta correlación entre determinados serotipos y la resistencia a penicilina. Así, en África del Sur⁵⁹ la mayoría de cepas resistentes pertenecen a los serotipos 6A, 14, 19F y 23F al igual que en Francia⁶⁰ y en España donde entre las cepas resistentes también es alta la incidencia del serotipo 9V⁶¹. A destacar que estos serogrupos (6, 14, 19 y 23), que suman los 2/3 de las cepas *S. pneumoniae*, colonizan los niños menores de 2 años, lo hacen de forma más precoz y durante más tiempo y son los menos inmunogénos. Un estudio realizado por los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta, Estados Unidos, publicado en 1996 mostró que las cepas resistentes a penicilina correspondían a 15 serotipos siendo 6B, 9V, 14, 19A y 23F los mayoritarios. En este trabajo el 14,1% de las cepas presentaban una sensibilidad intermedia y el 3,2% alta. Las cepas con sensibilidad intermedia eran más frecuentes entre la población infantil. La resistencia a otro antibiótico se encontró en 2/3 de estas cepas. Además, en este estudio el 89% de las cepas con sensibilidad intermedia y el 100% de los aislamientos altamente resistentes eran de serotipos contenidos en la vacuna 23-valente polisacárida⁶². Datos correspondientes al Servicio de Microbiología del Hospital de Sant Pau muestran 11 serotipos resistentes, por orden, los más frecuentes son: 23F (30%), 6B (13,6%), 14 (12,6%), 19F (9,7%) y 9V (9,7%)²⁴. El estudio realizado en 16 hospitales catalanes en 1996 demostró que los serotipos más frecuentes eran el 6, 9 y 14⁵⁴. Cabe apuntar en este momento que el 89% de las cepas resistentes del estudio de CDC, el 72% del Hospital de Sant Pau y el 96,3% del estudio catalán están incluidas en la vacuna. En otras comunidades como el País Vasco la situación es similar. Así, de enero de 1981 a junio de 1992 se aislaron 784 cepas de *S. pneumoniae* en el hospital de Nuestra Señora de Aránzazu de San Sebastián de las cuales el 91,5% del total, el 98,1% de las resistentes a penicilina y el 98,8% de las multirresistentes estaban representadas en la vacuna 23-valente⁴⁵.

Se han identificado diversos factores clínicos⁶³ que se asocian a un aumento en el riesgo de infección neumocócica por cepas resistentes a penicilina, a saber:

1. Administración de antibióticos a una gran proporción de niños en las guarderías⁶⁴ o ancianos en las residencias, con lo que se suprime la flora susceptible con la creación de un nicho para microorganismos resistentes, se seleccionan las cepas resistentes de *S. pneumoniae* y se eleva la prevalencia de *S. viridans* resistentes a antibióticos que favorece la transformación de *S. pneumoniae* en cepas resistentes.
2. Haber estado hospitalizado los tres meses anteriores.
3. Haber padecido una neumonía el año anterior.
4. Ser inmunodeprimido o padecer una enfermedad de base grave.
5. Ser mayor de 75 o menor de 4 años.
6. Padecer una neumonía con afectación de más de un lóbulo.

Dada la prevalencia de las infecciones neumocócicas, la virulencia en los pacientes de riesgo y la progresión de las cepas resistentes, en los últimos años la atención se ha centrado en la prevención mediante la inmunización. Es por ello que la utilización de vacunas neumocócicas es una estrategia terapéutica teóricamente ideal para controlar estas infecciones.

1.2. La vacunación neumocócica

1.2.1. Historia

En 1890 Felix y George Klemperer iniciaron las investigaciones para la obtención de vacunas para la prevención de infecciones neumocócicas al inocular cepas de *S. pneumoniae* inactivadas y comprobar que se confería protección y que ésta se podía transferir por el suero a otros animales no inmunes⁶⁵.

En 1904 Neufeld y Rimpau establecieron las bases de la inmunidad humoral y describieron varios serotipos de *S. pneumoniae*⁶⁵.

La primera generación de vacunas neumocócicas fue utilizada clínicamente en 1911 por Wright para prevenir la neumonía en los mineros de oro de Suráfrica. Se trataba de una vacuna que contenía la totalidad de la bacteria⁶⁶.

En los años 20, Heidelberger y Avery demostraron que los anticuerpos protectores de la infección neumocócica reaccionaban con los polisacáridos capsulares y Felton logró purificar los primeros extractos del mismo⁶⁷. La vacuna dejaría de contener la totalidad de la bacteria para estar compuesta únicamente por el material capsular purificado. Su desarrollo y su aplicación clínica acaecieron a principios de la década de los 30. Durante la década de los 40 se desarrollaron diversas formulaciones que probaron su eficacia⁶⁸. En un principio estas vacunas contenían de 2 a 6 serotipos. Sin embargo, su uso decayó con la llegada de la penicilina hasta el punto que la primera generación de vacunas neumocócicas fue retirada del mercado⁶⁹.

A mediados de los 60 la mortalidad debida a la enfermedad neumocócica invasiva era alta a pesar de la penicilina⁷⁰. El interés por la vacuna renació, ya que además se observó que alrededor del 80% de las neumonías neumocócicas eran causadas por sólo 12 serotipos. Así, se crearon vacunas que contenían hasta 13 serotipos. Un ensayo clínico realizado en Suráfrica mostró la reducción de la incidencia de bacteriemia para los serotipos de los cuales el paciente había sido vacunado⁷¹. En 1977 Austrian y cols. desarrollaron una vacuna polivalente con 14 serotipos considerados los más prevalentes en las infecciones neumocócicas invasivas⁷². La vacuna 14-valente tenía 50 µg por 0,5 ml de cada polisacárido capsular. Esta vacuna 14-valente demostró en Papúa, Nueva Guinea, donde la neumonía era endémica, que se reducía la bacteriemia y la mortalidad⁷³. Aunque la vacuna parecía útil en la prevención de la enfermedad neumocócica, estaba limitada al contener únicamente 14 serotipos. Los estudios epidemiológicos ulteriores sobre la distribución de los tipos capsulares que causaban bacteriemia

así como un mayor conocimiento bioquímico e inmunológico de los polisacáridos capsulares neumocócicos nos llevaron a la actual vacuna 23-valente en 1983. En esta vacuna la cantidad de polisacárido capsular era de 25 µg por 0,5 ml ya que se observó que la respuesta inmunológica era similar y la duración de la protección no difería⁷⁴. Esta vacuna cubre aproximadamente el 90% de los serotipos que causan infección neumocócica invasiva⁷⁵ ya que además de proteger frente a los 23 serotipos incluidos, existe respuesta inmunológica cruzada frente a otros tipos que causan hasta un 8% adicional de enfermedad bacteriémica⁷⁶.

1.2.2. Características de la vacuna polisacárida.

- Composición

La vacuna neumocócica es una preparación estéril apta para su administración intramuscular o subcutánea. La vacunación confiere inmunización frente a los 23 serotipos más prevalentes de *S. pneumoniae* que son los responsables aproximadamente del 90% de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae* en el mundo. La vacuna es una mezcla de los polisacáridos capsulares purificados de estos 23 serotipos (según la clasificación danesa: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Cada uno de los polisacáridos capsulares es preparado separadamente. Después de que un serotipo crezca en un medio especialmente adecuado, los microorganismos son lisados para que liberen el polisacárido capsular. Los restos celulares se separan mediante centrifugación y posteriormente mediante diferentes escalones se consigue la separación del polisacárido capsular. Estos pasos incluyen un fraccionamiento en etanol y la eliminación del polisacárido C (a pesar de lo cual puede llegar a ser el 15% del contenido de la vacuna). Estos restos celulares se consideran como contaminantes capaces de provocar

reacciones adversas. Finalmente, la vacuna contiene 25 µg de cada uno de los 23 serotipos purificados en 0,5 ml de solución. Se añade timerosal al 0,001% como conservante si se trata de la vacuna de la casa Lederle (Pnu-Inmune®) o fenol al 0,25% si es de Merck (Pneumovax 23®).

- Administración, transporte y conservación

La vacuna neumocócica puede administrarse por vía subcutánea o intramuscular ya sea en deltoides, nalgas o cara anterolateral del muslo. El procedimiento para administrar la vacuna antineumocócica sería el siguiente:

1. Esterilizar el lugar de la punción.
2. Administrar una sola dosis de 0,5 ml via intramuscular deltoidea.
3. Tras la inserción de la aguja aspirar para evitar la administración endovenosa.

La vacuna debe transportarse y conservarse a una temperatura entre 2 y 8°C con lo que presenta una estabilidad de 24 meses. La vacuna no requiere reconstituirse y se presenta en forma de solución acuosa, incolora y transparente. Nunca deben utilizarse vacunas caducadas o con alteraciones reológicas.

- Efectos adversos e interacciones

La vacunación neumocócica se asocia con una incidencia de efectos adversos generalmente leves y de breve duración. Suelen presentarse con mayor frecuencia en la gente joven respecto los ancianos.

El dolor en la zona de inyección junto con induración y eritema se ha comunicado en el 30 al 50% de los casos dentro de los tres días postinmunización⁷⁷. En menos del 1% se han comunicado reacciones locales intensas.

La aparición de febrícula y mialgias ocurre ocasionalmente y se limita a las primeras 24 horas. Sin embargo, en los niños es frecuente (hasta el 40%) dentro de las 72 primeras horas.

Raramente se han observado otros efectos adversos como fiebre superior a 38°C, rash urticariforme, artritis, linfadenitis o reacciones anafilácticas. Los pacientes afectos de púrpura trombocitopénica idiopática pueden presentar disminución del recuento plaquetario desde 2 a 14 días tras la vacunación y con una duración inferior a las 2 semanas.

Finalmente, la administración de la vacuna neumocócica se ha asociado con la aparición de parestesias e, incluso, síndrome de Guillain-Barré de forma excepcional.

La administración de la vacuna mientras se está recibiendo tratamiento inmunosupresor reduce la producción de anticuerpos específicos. Por ello se recomienda administrar la vacuna 15 días antes de iniciar cualquier terapia en este sentido. También se aconseja administrarla dos semanas antes de una esplenectomía electiva.

Respecto a la administración junto otras vacunas se recomienda separarlas 1 mes, así ante la aparición de reacciones adversas, éstas serían menos graves y se podría conocer que vacuna es la causal. Sin embargo, la administración simultánea junto a la vacuna antigripal no supone un aumento en las reacciones adversas ni altera la respuesta inmunitaria⁷⁸.

- Inmunogenicidad

Nuestro organismo dispone de un sistema inmune dividido en dos componentes: el innato o inespecífico y el adquirido o específico. El primero se compone de diferentes células especiales como macrófagos, neutrófilos o células

NK (natural killer) y diferentes productos como citoquinas, interferones y complemento.

El sistema adquirido tiene mayor especificidad y memoria y se sustenta en tres células: el linfocito, del cual existen dos tipos (linfocitos B y T) y la célula presentadora de antígenos ya sea una célula dendrítica o un macrófago.

Los receptores de inmunoglobulinas de la superficie de los linfocitos B reconocen los epítopos de los antígenos. Este complejo sufre una endocitosis y se procesa dentro de la célula; es el primer paso de la diferenciación de una célula plasmática productora de inmunoglobulinas. Es la respuesta humoral.

La respuesta celular está mediada por los linfocitos T (derivados del timo) y la secreción de citoquinas. Los linfocitos T tienen tres clases de receptores en su superficie:

1. El receptor que reconoce el antígeno procesado por la célula presentadora de antígenos.
2. El receptor específico para reconocer la célula presentadora de antígenos.
3. Los receptores para las diferentes citoquinas.

Los linfocitos T CD4+ reconocen los antígenos de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígeno, mientras que los linfocitos T CD8+ hacen lo propio con los de clase I.

La función principal de los linfocitos T CD4+ es estimular a los linfocitos B en la producción de anticuerpos (linfocitos T colaboradores). Existen dos subclases de linfocitos T CD4+ según las citoquinas producidas y sus funciones.

Los linfocitos T CD8+ reconocen las células infectadas y las lisan. Son los linfocitos T citotóxicos. Estos linfocitos secretan una serie de citoquinas muy parecida a la de los linfocitos T colaboradores de tipo 1 (IL-1 y 2, TNF α y β , y γ -interferon). De ello se deriva que los linfocitos T colaboradores de tipo 1 y los linfocitos T citotóxicos se consideren células de tipo 1 (responsables de la inmunidad retardada) y los linfocitos T colaboradores de tipo 2 células de tipo 2

(producen IL-4, -5, -6, -10 y -13 y son los responsables en mayor medida de la respuesta inmunológica de los linfocitos B). Los linfocitos T circulan libres por el sistema linfático.

Mientras que los receptores de los linfocitos B reconocen directamente un antígeno extraño, el linfocito T necesita que el antígeno se haya procesado en la llamada célula presentadora de antígenos. Por lo general el material no infeccioso una vez procesado en los lisosomas forma un complejo con la molécula de clase II del complejo de histocompatibilidad que estimulará el linfocito T CD4+. Si un agente infeccioso entra en el organismo se procesará en el citoplasma y formará parte de una asociación con la molécula de clase I del complejo de histocompatibilidad que estimulará al linfocito T CD8+. Las células dendríticas son móviles y se suelen encontrar en los linfáticos aferentes.

Los estudios realizados en ratas nos demuestran que la respuesta a los antígenos polisacáridos capsulares neumocócicos es independiente del control del timo⁷⁹ mientras que la respuesta a los antígenos proteícos requiere de las células T para su inducción y posterior regulación. A pesar de que los antígenos neumocócicos pueden estimular los linfocitos B en ausencia de los linfocitos T, éstos pueden influir en el tipo y la magnitud de la respuesta inmunológica, de tal manera que la pueden amplificar o limitar. Los linfocitos T CD4+ amplifican la respuesta (de tipo IgG3 predominantemente). Esta función se activa 2 días después de la inmunización y alcanza su pico al 4º día. Los linfocitos T CD8+ limitan la respuesta de los linfocitos B tras la estimulación antigénica ya a las 18 horas postinmunización. Esta última regulación es controvertida por lo que respecta a los antígenos polisacáridos capsulares neumocócicos⁸⁰. Los linfocitos T no son activados directamente por el antígeno sino a través de idiotipos expresados en la superficie de los linfocitos B. Los linfocitos T CD8+ activados están influenciados por las linfocinas producidas por los linfocitos T CD4+. También la formación de inmunocomplejos antígeno/anticuerpo intervendría en la regulación de la respuesta inmunológica al frenar la producción de anticuerpos ante un exceso de los mismos.

En el hombre los linfocitos B sensibilizados in vivo con antígenos neumocócicos fabrican anticuerpos IgM tipoespecíficos in vitro en ausencia de células T⁸¹. Esta respuesta no supera las dos semanas. Estos hallazgos apuntan hacia una relativa pero no absoluta independencia de la regulación por parte de las células T; el papel amplificador de los linfocitos T CD4+ se ha observado respecto a la respuesta de los linfocitos B frente a los antígenos polisacáridos capsulares neumocócicos⁸². También se ha observado como aumenta la expresión de receptores de interleucina 2 en los linfocitos T CD8+ de sangre periférica⁸³ que limitaría la respuesta de los linfocitos B.

La pobre respuesta de los niños menores de 2 años se debe a un retraso en la maduración de los linfocitos B⁸⁴.

En resumen, los antígenos polisacáridos generan una respuesta serológica independiente de las células T de tipo II basada en la IgG2, mientras que la respuesta humoral a los antígenos proteícos es dependiente de las células T y genera primariamente IgM con la posterior conversión a IgG, preferentemente IgG1⁸⁵.

La respuesta a antígenos polisacáridos también se ve determinada genéticamente. Los genes que gobiernan los alotipos Gm y Km de la IgG influyen en la respuesta immunológica frente a los antígenos capsulares polisacáridos de *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* tipo b y *N.meningitidis*¹⁹. En general, se observan respuestas incrementadas frente a los antígenos polisacáridos en los sujetos que presentan el alelo G2m del cromosoma 23 (un marcador antigénico de la cadena pesada del idiotipo de IgG2) o en los sujetos que no poseen el alelo Km del cromosoma 1^{16,86,87}. La manera en que esta disminución en la respuesta a los antígenos neumocócicos ligada a los alotipos se relaciona con la producción de IgG en vez de IgM por parte de los linfocitos B o con la regulación de las interacciones entre linfocitos B y T no se conoce. Sin embargo, esta característica se pierde al conjugar la vacuna polisacárida (unir el polisacárido a una proteína para producir una respuesta timodependiente)⁸⁸.

Finalmente, el complejo HLA no está relacionado con la producción de anticuerpos, ya que los polisacáridos interactúan directamente con los receptores de superficie de los linfocitos B. Son los antígenos proteícos, los que tras transformarse en pequeñas secuencias de aminoácidos para su presentación en superficie, requieren de la participación del complejo mayor de histocompatibilidad a través de las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T.

Los antígenos neumocócicos polisacáridos contenidos en la vacuna inducen por tanto, la formación de anticuerpos tipoespecíficos que estimulan la opsonización, la fagocitosis dependiente del complemento y la destrucción de *S. pneumoniae* por los neutrófilos y otras células fagocíticas. Sin embargo, la protección frente a la infección neumocócica no depende exclusivamente de la producción de anticuerpos. De hecho, Musher y cols. no encontraron relación entre la capacidad del suero para opsonizar a *S. pneumoniae* y el título de anticuerpos específicos antineumocócicos⁸⁹. Por lo tanto el nivel de anticuerpos suficiente para proteger de la infección neumocócica se desconoce.

Inmunogenicidad en la población adulta sana

Los primeros estudios realizados con la vacuna 14-valente demostraban un incremento significativo en el título de anticuerpos a los 3 o 4 años en un 80% de sujetos y en un 40% a los 10 años⁹⁰. La medición de la respuesta se realizaba mediante radioinmunoensayo (RIA) y se encontró que la respuesta serológica era similar al utilizar 25 o 50 µg para cada polisacárido⁷⁶. En las respuestas medidas por ELISA tras la absorción del polisacárido C hasta un tercio de los sujetos que presentaron respuesta previa a la absorción no la tuvieron posteriormente⁹¹. Estudios clínicos realizados con la vacuna 23-valente demuestran aumentos superiores a las dos veces en los títulos de anticuerpos en más del 90% para cada tipo capsular contenido en la vacuna y una persistencia superior a los 5 años^{17,92,93}. De todas formas la respuesta inmunitaria no parece ser igual para todos los serotipos⁹⁴. Un estudio realizado con 72 adultos sanos con la vacuna polisacárida 23-valente estudió la respuesta IgG frente a 10 serotipos. Mientras el

75% respondió al serotipo 12F, el 99% lo hizo frente al 18C. El 53% de los sujetos obtuvieron respuesta para todos los serotipos, el 36% de 6 a 9 y el 11% a 5 o menos. Los que respondieron a más serotipos también lo hicieron con títulos más altos¹⁶. Otro estudio mostró más respuesta para los serotipos 3 y 7⁹⁵. Finalmente, la concentración de anticuerpos desciende más rápidamente en unos serotipos que en otros⁹³.

En general, son los anticuerpos IgG2 los que muestran mayor incremento. Elevaciones de la IgG1 se observan en algunos pacientes y de IgG3 e IgG4 ocasionalmente. En los pacientes que no se detecta una respuesta adecuada, no se debe a niveles anormales totales de IgG, IgM o IgA ni tampoco a un fallo en el paso de respuesta IgM a IgG puesto que la respuesta IgM inicial también es pobre. El sujeto no respondedor tampoco tiene un déficit en la producción de IgG2 global¹⁶.

La vacuna neumocócica también genera respuesta IgA⁹⁶ e IgM en la población adulta sana.

Inmunogenicidad en la población infantil sana

En los niños menores de 2 años los antígenos polisacáridos no inducen una respuesta correcta, ya que la formación de anticuerpos por mecanismos independientes de los linfocitos T requiere de un sistema inmunológico que no esté en crecimiento⁹⁷. Aunque los serotipos más inmunógenos como el 3 pueden inducir anticuerpos en niños de 3 meses, la respuesta en general es pobre. Entre los 2 y 5 años la respuesta es escasa, insuficiente y poco duradera⁹⁸. Es a partir de los 8 años de edad que los niños pueden desarrollar una respuesta inmunológica similar a la de los adultos.

Inmunogenicidad en la población con riesgo de infección neumocócica

Las personas mayores de 65 años suelen presentar una respuesta inmunológica disminuida⁹⁹ aunque algún estudio no ha demostrado diferencias en la respuesta a las 4-6 semanas¹⁰⁰. En ellos la prevalencia de anticuerpos frente a *S. pneumoniae* previa a la vacunación oscila entre el 30 y el 90%¹⁷. Frente a la vacuna neumocócica consiguen una respuesta útil definida como una respuesta similar a una población adulta sana, incluso en pacientes mayores de 85 años, que se mantiene a los 6 años de la vacunación si bien los niveles de anticuerpos descienden con el paso de los años¹⁰¹⁻¹⁰³. El factor que mejor predice el mantenimiento de la respuesta es la magnitud del título inicial de anticuerpos¹⁰⁴. Los pacientes revacunados presentaban un incremento de sus niveles de anticuerpos aunque sin llegar al valor de la primera inmunización⁹⁵. Como en los sujetos sanos, existen algunos serotipos más inmunógenos que otros; mientras los serotipos 9V, 14 y 19F muestran buena respuesta serológica, los serotipos 23F y 4 son los menos inmunógenos¹⁰³. Esta dato es importante al ser el serotipo 4, por ejemplo, el tercero más frecuente aislado en infecciones invasivas en Finlandia.

Los pacientes afectos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentan una respuesta inferior a la población adulta sana y los títulos de anticuerpos decaen más rápidamente en el tiempo^{91,105,106}.

Los niños que presentan infecciones de tracto respiratorio de repetición (sinusitis, bronquitis o neumonía) no tienen niveles detectables de anticuerpos frente a *S. pneumoniae* o son muy bajos. Al vacunar a aquéllos que presentaban unos niveles de IgG normales (incluyendo la IgG2) la respuesta no era adecuada¹⁰⁷. La naturaleza de este defecto en la producción de anticuerpos frente a *S. pneumoniae* es desconocida.

Los pacientes afectos de enfermedades crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica,...) consiguen una respuesta similar a la población sana aunque con un descenso más rápido de los niveles de anticuerpos^{108,109}.

Los pacientes esplenectomizados presentan una elevación en los títulos de anticuerpos tras la vacunación, aunque lo hacen peor los esplenectomizados por enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas¹¹⁰. Para conseguir un buen resultado la vacuna se debería administrar dos semanas antes de la realización de una esplenectomía electiva o la administración de quimioterapia antineoplásica o inmunosupresión. Siempre se deben revacunar pues los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo y presentan infecciones ya a los 2 años de la esplenectomía^{111,112} aunque la mitad de los episodios se presentan más allá de los 5 años. La revacunación se recomienda a los 5 años (a los 3 años si son pacientes menores de 10 años).

Los niños mayores de 2 años afectos de anemia de células falciformes pueden responder inicialmente a la vacuna neumocócica pero con escasa duración¹¹³. La revacunación 5 años después se sigue de una respuesta pobre con una caída de los niveles a la mitad de los valores basales en 10 a 15 meses en aquéllos con mejor respuesta. Los niños mayores presentan una respuesta superior a la revacunación¹¹⁴. En estos pacientes se debería realizar profilaxis con penicilina durante los primeros 5 años de vida¹¹⁵.

En el caso de las neoplasias hematológicas (enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple o leucemia linfática crónica) son diversos los factores que influyen en la respuesta inmunológica: el estadio de la enfermedad, la práctica o no de esplenectomía, la realización de radioterapia o quimioterapia y el tiempo transcurrido entre la vacunación y la finalización del tratamiento. La respuesta a la vacuna es correcta si se administra en los estadios iniciales de la enfermedad o previamente a la terapia inmunosupresora en los pacientes con linfoma. Sin embargo, los pacientes con mieloma múltiple tienen una respuesta pobre aunque algunos de ellos son capaces de responder bien frente a algún serotipo¹¹⁶.

Los pacientes que padecen síndrome nefrótico, transplante renal o hemodiálisis presentan unos niveles más bajos de anticuerpos y menos duraderos por lo que se recomienda la revacunación con lo que se consigue un discreto aumento de los niveles de anticuerpos sin evidenciarse efectos adversos¹¹⁷. Esta revacunación se recomienda a los 5 años.

En el caso de los pacientes sometidos a un transplante de órgano sólido la información es escasa, si bien se ha observado que en los pacientes con transplante hepático se produce un aumento en los niveles de anticuerpos tras la vacunación que descienden hasta los niveles basales a los tres meses¹¹⁸.

- Eficacia o efectividad

Estudios clínicos realizados en los años 70 ya establecieron la eficacia de la vacuna en personas sanas y en inmunodeprimidas. Un estudio en una población de 12000 mineros de oro en Sudáfrica, entre los cuales la neumonía neumocócica era epidémica y en el cual se utilizó la vacuna 13-valente, mostró una eficacia del 78,5% para prevenir la neumonía y del 82,3% respecto a la bacteriemia siempre para los serotipos contenidos en la vacuna⁷¹.

Un estudio realizado con una vacuna 8-valente en 183 pacientes con anemia de células falciformes demostró la ausencia de enfermedades neumocócicas durante 2 años de seguimiento frente a 8 episodios en el grupo control. Asimismo se vacunó un grupo de pacientes asplénicos que mostraron una respuesta serológica similar a la del grupo control¹¹⁹.

La vacuna 14-valente fue evaluada en un estudio a doble ciego en Papúa, Nueva Guinea donde la neumonía es una causa importante de morbilidad y mortalidad. El estudio se realizó en 1977 y mostró una reducción del 84% en la incidencia de infección neumocócica en el grupo vacunado y una reducción de la mortalidad por neumonía del 44%⁷³.

En Estados Unidos, en situación no epidémica, la mayoría de enfermedades neumocócicas en los adultos ocurren en las personas ancianas o con patologías médicas crónicas. En 1986, Simberkoff y cols.¹²⁰ realizaron un estudio con la vacuna 14-valente en veteranos del ejército de Estados Unidos, 1145 vacunados y 1150 controles, que demostró ausencia de eficacia protectora frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica aunque el poder estadístico del estudio fue cuestionado^{121,122}.

Paralelamente, se publicaron diferentes estudios serológicos que ponían en duda la capacidad de desarrollar una respuesta serológica adecuada en pacientes de alto riesgo (síndrome nefrótico, neoplasias hematológicas,...). Sin embargo, varios autores plantearon que los diseños de los estudios controlados y el tamaño de las muestras no permitían extraer conclusiones definitivas al respecto¹²³. Así para realizar un ensayo en personas ancianas con una incidencia de 2 casos por mil/año de neumonía neumocócica, causada en el 88% por serotipos incluidos en la vacuna 23-valente y con una estimación de eficacia vacunal del 60%, se necesitarían controlar 22.300 personas en cada brazo del estudio, con un seguimiento de un año, para tener una posibilidad del 80% de demostrar diferencias significativas. En el caso de la bacteriemia se necesitarían 55.600 personas en cada brazo. Ante las dificultades logísticas de diseñar ensayos clínicos adecuados de suficiente tamaño muestral y longitud de seguimiento se decidió que la manera más rápida y eficiente de solucionar el problema era realizar estudios de caso-control o de cohortes indirectos aunque su poder estadístico es menor. En este momento se dejaba de evaluar la eficacia para pasar a determinar la efectividad.

Parte de los diferentes estudios que se han llevado a cabo para evaluar la eficacia o efectividad de la vacuna neumocócica quedan recogidos en la tabla 4.

Los estudios sobre efectividad muestran resultados positivos a excepción del de Forrester y cols. publicado en 1987 que demostró falta de efectividad en la prevención de la bacteriemia neumocócica. Ello fue debido tal vez al tamaño

reducido de la muestra, la determinación incompleta del estado de los pacientes respecto la vacunación y la diferencia en cuanto a la gravedad de los cuadros médicos subyacentes entre el grupo control y la población a estudio¹²⁴.

Tabla 4. Estudios de eficacia y efectividad en la población de Estados Unidos.

Lugar	Población estudio	Tipo infección	Diseño	Eficacia	CI*
Austrian ⁷¹ , 1976	Jóvenes de minas de oro en Sudáfrica	Neumonía	Ensayo clínico	79%	65-88
Smit ¹²⁵ , 1977	Jóvenes de minas de oro en Sudáfrica	Neumonía	Ensayo clínico	92%	49-100
Simberkoff ¹²⁰ , 1986	Ancianos con enfermedades crónicas	Neumonía	Ensayo clínico	<0	<0-45
Forrester ¹²⁴ , 1987	Ingresados en centro de Veteranos	Bacteriemia	Caso-control	-21%	-221-55
Sims ¹²⁶ , 1988	Pacientes hospitalizados	Infección invasiva	Caso-control	70%	36-86
Shapiro ¹²⁷ , 1991	Pacientes ingresados	Infección invasiva	Caso-control	56%	42-67
Butler ¹²⁸ , 1993	Pacientes ingresados	Infección invasiva	Cohortes	48%	3-72
Farr ¹²⁹ , 1995	Pacientes con enfermedad crónica o >65 años	Bacteriemia	Caso-control	81%	34-94

*CI: intervalo de confianza del 95%

Un estudio caso-control de Shapiro y cols. publicado en 1991 fue realizado de forma prospectiva en un hospital del noreste de Estados Unidos¹²⁷. De 1054 casos de infección neumocócica, 983 (93%) padecieron una infección neumocócica por un serotipo incluido en la vacuna. La efectividad global de la

vacuna se estimó en el 56%. El 18% de los pares casos/control eran inmunodeprimidos y en ellos la efectividad fue del 21%, no estadísticamente significativa. Tres fueron los factores que se implicaron en la efectividad de la vacuna:

1. La efectividad fue del 61% en el grupo de pacientes inmunocompetentes, sin embargo no se detectaron diferencias entre los pacientes inmunodeprimidos. La diferencia de efectividad entre vacunados inmunodeprimidos o no, fue significativa.
2. La efectividad de la vacuna disminuía con el aumento de la edad de los pacientes. Así, en los pacientes de menos de 55 años la efectividad era del 93% frente al 46% de los mayores de 84 años para enfermos vacunados hacía menos de tres años.
3. La efectividad de la vacuna disminuía con el paso del tiempo desde la vacunación. Los pacientes menores de 55 años tenían una efectividad del 93% dentro de los tres primeros años postvacunación que pasaba al 85% a más de 5 años. Estas variaciones las podemos observar en la tabla 5.

Tabla 5. Efectividad de la vacuna neumocócica en pacientes inmunocompetentes.

Edad	Nº de pares caso/control	Tiempo desde la vacunación*		
		<3 años	3-5 años	>5 años
		% eficacia° (intervalo de confianza 95%)		
<55	125	93 (82-97)	89 (74-96)	85 (62-94)
55-64	149	88 (70-95)	82 (57-93)	75 (38-90)
65-74	213	80 (51-92)	71 (30-88)	58 (-2-83)
75-84	188	67 (20-87)	53 (-15-81)	32 (-67-72)
>84	133	46 (-31-78)	22 (-90-68)	-13 (-17-54)

*Medido desde la fecha de vacunación hasta el día del ingreso.

°Calculado como 1 menos la odds ratio habiendo sido vacunado 100 veces.

Otro método para comprobar la efectividad de la vacuna neumocócica lo constituía el estudio de cohortes indirectas. Se asume que si la vacuna es efectiva, se deben dar menos casos de enfermedad causada por los serotipos incluidos en la vacuna en los pacientes vacunados frente a los no vacunados y los mismos casos por serotipos no incluidos en la misma. Con esta premisa, investigadores de los CDC de Atlanta¹²⁸ de Estados Unidos mostraron una efectividad del 57% en prevenir la bacteriemia por *S. pneumoniae*. Por grupos la efectividad fue: diabetes mellitus 84%, enfermedad coronaria 73%, insuficiencia cardiaca 69% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 65%. En los pacientes mayores de 65 años fue del 75%.

Los estudios restantes mostraron una efectividad que oscilaba entre el 56% y el 70%^{108,126,127,129,130}. En el estudio de Butler y cols. no se observaron diferencias entre los pacientes inmunocompetentes o no¹²⁸ aunque la efectividad de la vacuna no se pudo confirmar para ciertos grupos de pacientes inmunodeprimidos (linfoma, drepanocitosis) por falta de un número suficiente de pacientes. Recordamos que en el estudio de Shapiro y cols. la vacuna no demostró protección en los pacientes inmunodeprimidos¹²⁷.

Hasta este momento la mayoría de los estudios realizados mostraban efectividad de la vacuna frente a las infecciones invasivas, pero no respecto la neumonía. Estudios previos a la licencia de la vacuna neumocócica 23-valente demostraban una reducción significativa en los episodios de neumonía^{68,71,125,132}, pero su aplicabilidad en la actualidad es cuestionable pues las poblaciones eran adultos jóvenes sanos expuestos a epidemias en lugares cerrados. Algunos ensayos clínicos con la vacuna 14-valente no mostraron beneficio respecto la neumonía^{120,133} lo que motivo que algunos autores dudaran de su efectividad incluso en pacientes de alto riesgo^{134,135}. Un ensayo clínico aleatorio posterior realizado con la vacuna 23-valente en Suecia en pacientes de 50 a 85 años volvía a indicar la ausencia de eficacia¹³⁶. Este estudio ha sido criticado por falta de validez externa, inadecuación de criterios de identificación de neumonía, seguimiento incompleto de los pacientes y tamaño muestral insuficiente.

Sin embargo, existen estudios que muestran reducción en la tasa de neumonía neumocócica realizados en Francia, con reducción del 77%¹³⁷ y en Finlandia, con reducción del 57%¹³⁸. También, un brote provocado por *S. pneumoniae* multirresistente del serotipo 23F que afectó a 11 personas residentes en un centro geriátrico mostró cómo la vacunación sistemática de este colectivo era eficaz para prevenir la enfermedad¹³⁹.

Un metaanálisis que incluye nueve ensayos clínicos^{71,73,105,120,125,137,140-142} indica que la vacuna es eficaz para prevenir la neumonía neumocócica bacteriémica en general, y la causada por los serotipos incluidos en la vacuna, aunque su eficacia varía según la población de riesgo estudiada¹⁴³.

De estos estudios podemos concluir que la vacunación es efectiva en reducir la incidencia de neumonía y bacteriemia en pacientes jóvenes con riesgo de enfermedad elevado y en adultos de los grupos de bajo riesgo. También es efectiva en los pacientes ancianos que desarrollan una respuesta serológica adecuada. La reducción en la incidencia de enfermedad neumocócica en pacientes inmunodeprimidos es menor. Respecto al valor protector de la vacuna en pacientes infectados por el VIH no hay hasta la fecha datos concluyentes.

- Relación beneficio-coste

La relación beneficio-coste varía ampliamente en relación con la incidencia de la enfermedad y la eficacia de la vacuna en los diferentes grupos de riesgo. El manejo de las infecciones neumocócicas conlleva un alto coste por lo que la prevención a través de la vacuna puede ser económicamente ventajosa. En Estados Unidos se calcula un coste anual de 23 billones de dólares por la neumonía adquirida en la comunidad de los que entre 7 y 18 se atribuyen a *S. pneumoniae*. El 97% de este gasto deriva de la hospitalización de las personas ancianas. Así la vacunación de personas mayores de 65 años reduce costes en el sistema sanitario a través de la reducción de la incidencia de infección neumocócica bacteriémica^{144,145}.

En Estados Unidos, Gable y cols. realizaron un estudio retrospectivo que analizó dos cohortes, una de individuos vacunados y otra sin vacunar. El resultado mostró que se redujo el riesgo de neumonía un 69%. Al sumar los costes generados por la administración de la vacuna más los generados por la infección neumocócica en las personas vacunadas eran netamente inferiores a los generados por la infección neumocócica en las personas no vacunadas¹⁴⁶. El coste proyectado para tratar un paciente infectado era de 2.709 dólares que multiplicado por la incidencia estimada anual suponía un total de 195.048 dólares sobre 1.000 pacientes. Sin embargo en los pacientes vacunados sólo se produjeron 22 casos por mil/año con un coste de tratamiento de 1.610 dólares lo que supuso un total de 35.420 dólares que sumados a los 18.530 dólares del gasto de la administración de la vacuna representa un total de 53.950 dólares. El ahorro es de 141 dólares por paciente. La relación beneficio-coste fue de 3,6.

En España, Plans y cols. en 1995 y Jiménez y cols. en 1996 demostraron relaciones beneficio-coste de 1,75 y 2,3 respectivamente para poblaciones mayores de 65 y 60 años^{147,148}.

- Indicaciones, revacunaciones y contraindicaciones

Las indicaciones, reguladas por cada país, se basan en las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practice de los CDC de Atlanta (Estados Unidos)³⁰ que quedan reflejadas en la tabla 6. Existen 3 tipos de recomendaciones en relación a la evidencia de las pruebas respecto a la vacunación que son:

- A= evidencia epidemiológica firme y beneficio clínico sustancial.
- B= evidencia moderada.
- C= no está demostrada la efectividad de la vacunación, pero el elevado riesgo de enfermedad y los posibles beneficios y seguridad de la vacuna justifican su uso.

Tabla 6. Indicaciones de vacunación neumocócica.

1. Personas inmunocompetentes:
 - Población mayor de 65 años. Recomendación de tipo A.
 - Personas de 2 a 64 años de edad con enfermedades cardiovasculares o respiratorias (no asma) o diabetes mellitus. Recomendación de tipo A.
 - Personas de 2 a 64 años de edad con cirrosis hepática, alcoholismo o fistulas de líquido cefalorraquídeo. Recomendación de tipo B.
 - Personas de 2 a 64 años de edad con asplenia funcional o anatómica. Recomendación de tipo A.
 - Personas de 2 a 64 años de edad que viven en ambientes o instituciones cerradas con riesgo aumentado de infección neumocócica. Recomendación de tipo C.
2. Personas inmunodeprimidas:
 - Personas inmunocomprometidas mayores de 2 años de edad con infección por VIH, enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer generalizado, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides y las que han recibido un trasplante de órgano o médula ósea. Recomendación de tipo C.

A pesar de existir unas indicaciones claras, disponer de los medios para conseguir una cobertura adecuada es complejo. En primer lugar por la dificultad en la obtención de la vacuna, pues en España no se registró hasta 1999. Cada comunidad autónoma toma sus propias decisiones sobre las vacunas a recomendar y su empleo; se adquieren con el erario público y se administran gratuitamente mediante programas de vacunación. En la actualidad el Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Catalunya tiene en marcha un programa de vacunación neumocócica para todas las personas mayores de 65 años, con los objetivos para el 31 de diciembre de 2000 de conseguir cobertura vacunal del 98% en las personas mayores de 65 años

institucionalizadas y del 40% para todas las personas mayores de 65 años¹⁴⁹. En segundo lugar por la falta de oportunidad para vacunar durante los contactos con los médicos en consultas, ambulatorios y hospitales. En tercer lugar, por la falta de estudios concluyentes en determinados grupos de riesgo, no se vacuna a todos los pacientes que la OMS recomienda. En países, como Estados Unidos, donde existe una mayor sensibilidad por el problema, en 1993 el porcentaje de adultos de más de 65 años vacunados era del 28%¹⁵⁰ y del 35% dos años después¹⁵¹. Fedson analiza la evolución de la vacunación entre 1981 y 1996 en 21 países desarrollados y observa un incremento generalizado de la vacunación desde 1991 aunque a bajos niveles¹⁵². Un método que se ha mostrado eficaz para mejorar este porcentaje es implicar a los hospitales en su administración. El control de las altas hospitalarias puede conseguir identificar a más del 75% de los pacientes de riesgo¹⁵³. Además se conoce que estos pacientes tienen mayor probabilidad de reingresar y fallecer por una neumonía neumocócica en los siguientes 5 años o que el 66% de los pacientes ingresados por una bacteriemia neumocócica había padecido un ingreso previo en los últimos 3 a 5 años¹⁵⁴.

Respecto a la revacunación se desaconseja una segunda dosis antes de haber pasado 3 años respecto a la primera por la posibilidad de aparición de reacciones adversas¹⁵⁵. Incluso tras haber transcurrido 5 años los pacientes revacunados presentan más reacciones locales aunque suelen ser leves y autolimitadas¹⁵⁶. A pesar de que los niveles de anticuerpos pueden aumentar tras una segunda vacunación⁹⁵, al no existir memoria inmunológica no se puede considerar como un efecto “booster”, responden menos pacientes y los títulos son menores y de menor duración a los de la primovacunación. Los estudios de inmunogenicidad no han demostrado la necesidad de la revacunación ni el momento adecuado en caso de ser necesario. Se conoce que la respuesta medida por RIA pierde valor para determinados serotipos como 1, 3, 12F, 14 y 19F pero persiste para otros como 4, 7F y 8 tras 5 a 10 años⁹³. La revacunación estaría justificada en determinados grupos de riesgo en los que se conoce que el título de anticuerpos antineumocócicos disminuye con el paso del tiempo con una periodicidad variable^{93,157,158}. En general se acepta la revacunación en adultos de

alto riesgo y en los que cabe esperar un descenso más acusado de los anticuerpos (síndrome nefrótico, asplénicos,...) con una segunda dosis a los 3 o 5 años. Aunque se han realizado estudios en este sentido^{17,111,117,159} no se dispone de datos concluyentes para soportar dicha afirmación.

Las recomendaciones del Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) de los Estados Unidos³⁰ son:

1. En los pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años que se les administró la vacuna cuando eran menores de 65 años y tras haber pasado más de 5 años administrar una segunda dosis.
2. Los pacientes asplénicos o con síndrome nefrótico se revacunarán tras 5 años si su edad es mayor a los 10 años o a los 3 años si la edad es inferior a los 10 años.
3. Los pacientes inmunodeprimidos mayores de 2 años (HIV, inmunodeficiencias congénitas, enfermedad neoplásica, transplantados, insuficiencia renal crónica, terapia corticoidea) recibirán una segunda dosis a los 5 años.

La revacunación no se recomienda de forma rutinaria, está contraindicada en aquellos pacientes que sufrieron un efecto adverso a la primera dosis y no existen datos que avalen la efectividad clínica de esta medida.

Evidentemente la primera contraindicación es el conocimiento de antecedentes de alergia a la vacuna o algunos de sus componentes.

La sepsis neumocócica en el recién nacido provocada por la colonización del canal del parto es rara aunque con elevada letalidad. No existen suficientes estudios controlados en mujeres embarazadas o en animales, por lo que su administración está restringida a casos de alto riesgo de infección neumocócica y nunca durante el primer trimestre de la gestación. La vacunación de la mujer embarazada protegería al recién nacido hasta los 6 meses de edad. Los anticuerpos IgG, especialmente IgG1, atraviesan la placenta, por lo que la vacunación en el tercer trimestre provoca un aumento de los anticuerpos frente a

los antígenos polisacáridos en el cordón umbilical¹⁶⁰ que representan el 25 a 50% de los valores maternos.

La vacuna neumocócica no está indicada en niños menores de 2 años. Se acepta en mayores de 2 años si están afectos de enfermedades crónicas a pesar de que los niños entre 2 y 5 años no responden bien a la vacuna⁹⁸.

1.2.3. Vacunación neumocócica. Perspectivas.

Aunque la vacuna polisacárida 23-valente es claramente eficaz en determinadas situaciones y su uso se está generalizando, la infección neumocócica continúa siendo un grave problema sanitario. Incluso en los países más concienciados por el problema la tasa de vacunación no supera el 20%. A esto debemos añadir las limitaciones propias de la vacuna 23-valente como son la escasa respuesta que generan en pacientes inmunodeprimidos o niños menores de 2 años (el 80% de las infecciones por *S. pneumoniae* en la infancia ocurren en este grupo de edad) o la cobertura de 23 serotipos en vez de los 90 conocidos.

Con el fin de mejorar la eficacia de las vacunas polisacáridas, se ha estudiado en animales la incorporación de adyuvantes^{161,162} y en los últimos años se han iniciado estudios para evaluar la utilidad de las vacunas neumocócicas conjugadas. Ello se basa en la condición timodependiente tipo 2 de los antígenos polisacáridos que conlleva una respuesta inmunitaria poco intensa y la falta de producción de células B de memoria con una respuesta secundaria débil y tardía. Por ello se pensó en unir los polisacáridos de forma covalente con una proteína transportadora y así ser procesados por los linfocitos T para generar una respuesta protectora más duradera¹⁶³. Una de las limitaciones que genera esta técnica es la imposibilidad de unir diversos serotipos capsulares dado el tamaño de la proteína transportadora.

En un principio se conjugaba un polisacárido con toxoide tetánico o diftérico. Posteriormente se dio paso a vacunas conjugadas bivalentes con una mutante no tóxica de la toxina diftérica y, tetravalente (6B, 14, 19F y 23F) junto con la membrana externa de *Neisseria meningitidis* (OMPNm). En la actualidad se incluyen aquellos 7 serotipos mayoritariamente implicados en las infecciones invasivas pediátricas (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con OMPNm y se trabaja en vacunas que contienen 11 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Estos 11 serotipos son responsables entre el 75 al 90% de todos los casos de infección neumocócica invasiva u otitis media en niños y en los niños menores de 2 años podrían prevenir más del 80% de las meningitis y bacteriemias¹⁶⁴. Producen un aumento significativo de anticuerpos específicos tras la segunda o tercera dosis.

Estas vacunas en los niños consiguen reducir el estado de portador¹⁶⁵ lo que podría originar una disminución de la circulación del microorganismo y la consiguiente reducción de las tasas de incidencia de enfermedad invasora en el niño y en el adulto. Son vacunas bien toleradas por los niños; incluso en los niños menores de 2 años se ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad tanto en controles sanos como en pacientes con infección por VIH¹⁶⁶. En los adultos la vacuna conjugada puede inducir una respuesta en personas que no fabrican anticuerpos a la vacuna polisacárida⁸⁸ y posiblemente puede estimular niveles de IgG más altos en personas que responden normalmente o en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, dos estudios muestran que no hay diferencias en los niveles de IgG tras la vacunación polisacárida o conjugada en pacientes ancianos^{167,168}, aunque otro estudio ha sugerido que tras una primera dosis de vacuna conjugada una segunda polisacárida estimula una mejor respuesta en pacientes con enfermedad de Hodgkin¹⁶⁹. Previamente el mismo grupo demostró una respuesta inferior frente a la vacuna 7-valente conjugada respecto la polisacárida 23-valente en pacientes tratados de enfermedad de Hodgkin⁴¹. La vacuna 7-valente conjugada se comercializará en España a principios del año 2001 y será incluida dentro del programa vacunal infantil.

Otro camino a seguir sería la inmunización frente a antígenos no capsulares comunes a todos los serotipos. Con ello se conseguiría una vacuna plurivalente activa frente a todos los serotipos y además podrían inducir una respuesta T-dependiente con capacidad para generar memoria inmunológica. Por el momento se ha estudiado la neumolisina o la proteína A.

La neumolisina estimula la producción de IL-1 por las células mononucleares y activa la vía clásica del complemento en ausencia de anticuerpos antineumolisina específicos. Algun estudio ha relacionado la alta incidencia de infección neumocócica bacterémica en los pacientes con infección por VIH a los bajos niveles basales de anticuerpos frente a la neumolisina¹⁷⁰. Su conjugación con toxoides es altamente inmunógena y ha demostrado protección frente a 9 serotipos diferentes en el ratón¹⁷¹.

La proteína A al parecer aún podría ser más inmunógena que la neumolisina pero todavía no se ha determinado su verdadero potencial¹⁷².

También se tiene en consideración la introducción de un plásmido de DNA portador de un gen que codifique para una proteína que se comporte como un antígeno que estimule la respuesta inmunológica. Son las llamadas “vacunas DNA”. La inmunización de ratones con un plásmido que expresa la proteína A de superficie se ha observado que induce una respuesta inmune significativa y confiere protección frente al serotipo 3¹⁷³.

Finalmente, también tenemos disponible la inmunización pasiva. Algunos ensayos clínicos con BPIG (del inglés, *bacterial polysaccharide immune globulin*), una preparación hiperinmune obtenida de adultos inmunizados con la vacuna neumocócica 14-valente, meningocócica A y C y la vacuna polisacárida frente a *Haemophilus influenzae*, mostraron que reducían los episodios de otitis media en niños menores de 24 meses¹⁷⁴ tras la administración de dos dosis frente a placebo. En Estados Unidos están comercializadas 6 preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) que contienen diferentes cantidades de

anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*. Estos preparados no se deben administrar en pacientes con inmunodeficiencias selectivas IgA ya que el 40% de ellos producen anticuerpos frente IgA que se han visto implicados en las reacciones anafilácticas frente a IVIG¹⁷⁵. La infusión mensual de este preparado reduce la incidencia de infección neumocócica en adultos con mieloma múltiple y linfoma¹⁷⁵. Sin embargo, su uso es caro (hasta 45.000 dólares por año en un adulto) y la relación coste-efectividad en pacientes con infección por VIH y otras inmunodeficiencias no está bien establecida.

1.3. Técnicas de determinación de anticuerpos antineumocócicos

Los primeros estudios que evaluaban la respuesta inmunológica frente a los polisacáridos capsulares determinaban los anticuerpos específicos a través de técnicas de radioinmunoanálisis (RIA)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Las técnicas de RIA son sensibles y reproducibles pero tienen una serie de desventajas: son caras, se necesitan polisacáridos tipoespecíficos radiomarcados y es imposible discernir entre las diferentes clases de anticuerpos. Además, dada la existencia de unos valores basales de anticuerpos, la respuesta se medía por el incremento “n” y ello dificultaba la interpretación de qué valor debía ser el protector. Por otro lado, los anticuerpos determinados por RIA no siempre reflejaban los niveles de anticuerpos funcionales específicos para cada serotipo. Este fenómeno se debía a la utilización de antígenos que contenían tanto los polisacáridos capsulares como el polisacárido C y a la característica del RIA para detectar anticuerpos de alta y baja afinidad. Consecuentemente, la contribución de los anticuerpos frente al polisacárido C y a los polisacáridos capsulares de baja afinidad respecto al resultado final medido por RIA variaba mucho en relación con el tipo de suero (niño, adulto, prevacunal o postvacunal) y el serotipo testado.

Posteriormente se desarrollaron técnicas más simples y con capacidad para diferenciar los diferentes serotipos como ELISA^{179,180} y otras técnicas inmunoenzimáticas¹⁸¹. Las ventajas respecto al RIA son su simplicidad, menor

coste, no necesidad de radiomarcadores y la posibilidad de diferenciar las inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG). Además los resultados del ELISA se pueden expresar como microgramos por mililitro. En esta técnica también se requiere la absorción previa de los anticuerpos frente al polisacárido C a través de una preparación purificada del mismo suministrada por el Statens Serum Institut de Copenhague.

En los sujetos sanos se ha demostrado con estas técnicas la aparición de anticuerpos contra la mayoría de serotipos ya sean de tipo IgM o IgG entre los 5 y 8 días postvacunación. Si bien los anticuerpos IgM desaparecen tras unos meses, la respuesta IgG perdura durante 5 años o más. En la actualidad es la técnica de elección.

De todas formas, se están intentado homogeneizar los métodos para cuantificar los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares neumocócicos y, así, poder comparar los resultados obtenidos por diferentes laboratorios¹⁸². Con esta técnica se puede determinar el título de IgG específica frente a cada polisacárido capsular que protege al ratón de los diferentes múltiplos de la dosis media letal de *S. pneumoniae*¹⁸³. Sin embargo no existen datos en humanos de cuál es el título mínimo para protegernos frente a cada serotipo ya que los tests cuantitativos no tienen en consideración la actividad funcional de los anticuerpos. En la actualidad podemos predecir mejor la respuesta protectora de la vacuna, ya que los anticuerpos que se desarrollan tras la vacunación estimulan la opsonización y fagocitosis por parte de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, y esta actividad se correlaciona con las concentraciones de anticuerpos medidas por ELISA tras la absorción de polisacárido C¹⁸⁴.

1.4. *Streptococcus pneumoniae* y el paciente con infección por VIH.

1.4.1. Inmunidad en el paciente con infección por VIH.

La característica esencial de la infección por VIH es una profunda inmunodepresión debida en su mayor parte a una deficiencia cualitativa y cuantitativa de la población de linfocitos T CD4+. Los efectos directos del VIH sobre los linfocitos T CD4+ provocan citotoxicidad con pérdida en el número absoluto de los mismos. Los efectos indirectos de la infección por VIH provocan una disminución en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4+, disminución en la producción de IL-2 y otras citoquinas, disminución de la expresión del receptor para la IL-2 y deficiencias en la formación de colonias de linfocitos T¹⁸⁵. Los linfocitos T presentan una serie de anomalías fenotípicas. Los linfocitos T CD4+ tienen una expresión reducida de CD28 que es el mayor coestimulador necesario para la activación normal de los linfocitos T¹⁸⁶. El ligando CD40 está expresado en niveles bajos lo que comporta una alteración en la regulación de los linfocitos B¹⁸⁶. La propia expresión de CD4 en la superficie del linfocito T está interferida por componentes del VIH (gp120, nef o vpu) con lo que se altera la interacción con las moléculas de clase II de HLA. El VIH tiene predilección por los linfocitos T de memoria por lo que se presenta una pérdida en la respuesta frente a antígenos solubles lo que comporta un riesgo aumentado de infecciones por gérmenes oportunistas¹⁸⁶. La deplección en el número de linfocitos T CD4+ se explica por diferentes mecanismos: directos e indirectos. Entre los directos destacamos la acumulación de DNA viral no integrado, la interferencia con el procesamiento del RNA celular y la pérdida de integridad de la membrana plasmática. Entre los indirectos se han implicado la formación de sincitios, fenómenos autoinmunes, estimulación por superantígenos, fenómenos de espectador inocente, apoptosis e inhibición de la linfopoyesis¹⁸⁶.

Tras la primoinfección por el VIH los linfocitos T CD8+ presentan unos niveles elevados. Estos linfocitos también presentan una ausencia en la expresión

del receptor para la IL-2. Los linfocitos T CD8+ expresan HLA-DR y CD38 lo que conlleva una mayor actividad con mayor deplección de linfocitos T CD4+¹⁸⁶.

La infección por VIH se asocia invariablemente con hipergammaglobulinemia e hiperactivación de los linfocitos B. En un inicio esta respuesta va dirigida contra el VIH. Sin embargo, a pesar de esta hiperestimulación la capacidad para responder a los diferentes antígenos está disminuida. La expresión de HLA-DR en la superficie de los linfocitos B está disminuida¹⁸⁶ y también la de CD70 lo que conduce a una disminución en la fabricación de inmunoglobulinas¹⁸⁶. Estas alteraciones son las que se relacionan con el aumento de las infecciones bacterianas en los pacientes en estadio avanzado. Los linfocitos B presentan una mayor producción de TNF α e IL-6, citoquinas que aumentan la replicación viral¹⁸⁶. Esto se debe a la presencia de productos del propio VIH, como la gp120, que estimula los linfocitos B a modo de superantígeno o, la gp41 que lo hace directamente.

Los monocitos también expresan la molécula CD4 en su superficie por lo que son blanco de la infección. En ellos el virus se puede replicar ampliamente sin efecto citopático lo que los convierte en el reservorio de la enfermedad. Los monocitos infectados presentan defectos en la quimiotaxis, en la secreción de IL-12 y en la capacidad de presentación del antígeno a los linfocitos T por una menor expresión de moléculas de clase II de HLA y aumento en la producción de IL-10¹⁸⁶. Como consecuencia de estas alteraciones se favorecen las infecciones intracelulares.

Las células dendríticas son las primeras en contactar con el VIH tras la exposición mucosa y son las responsables del transporte del VIH a los órganos linfoides. La alteración de la activación de los linfocitos T por parte de estas células en la infección por VIH no está aclarada.

Los neutrófilos se afectan en todos los estadios de la infección por VIH. La actividad opsonizante está disminuida en correlación con el estadio de la

enfermedad¹⁸⁶. La producción de TNF α y de IL-6 también está elevada. Estas alteraciones conllevan una mayor incidencia y gravedad de las infecciones fúngicas, en particular, por *Candida*¹⁸⁶.

Los linfocitos citolíticos o “natural killer” también tienen alteradas sus funciones que no su número. Así, presentan un defecto en la lisis de la partícula infectiva una vez unida sin que se conozca el mecanismo íntimo implicado.

Todas estas alteraciones nos llevan a la existencia de una serie de eventos que favorecen la infección por *S. pneumoniae*:

1. A nivel de mucosas:

- Los niveles de IgA2 (la fracción de IgA predominante en las mucosas) están disminuidos¹⁸⁷.
- Disminución en la capacidad defensiva de las células mononucleares¹⁸⁸.

2. A nivel sistémico:

- Deficiente producción de Ig, en particular IgG2 que junto con IgG4 son las más timo-dependientes¹⁸⁹.
- Activación anormal del complemento¹⁸⁸.
- Disminución del aclaramiento de las bacterias opsonizadas con el complemento en las células de Kupffer¹⁹⁰.
- Disminución del aclaramiento de las bacterias opsonizadas con IgG a su paso por el bazo.
- Alteración en la quimiotaxis de los polimorfonucleares¹⁹¹.
- Disminución en la citotoxicidad de los polimorfonucleares relacionada con el depósito de IgG o complemento en *S. pneumoniae*.

1.4.2. Inmunización del paciente con infección por VIH.

La inmunización de pacientes inmunodeprimidos es importante desde dos puntos de vista. En primer lugar se trata de proteger al individuo frente a infecciones graves. Pero además, desde la vertiente de la sanidad pública es

necesario prevenir el incremento de individuos vulnerables frente a determinados agentes infecciosos.

Los pacientes con infección por el VIH tienen riesgo de contraer diferentes enfermedades infecciosas que pueden ser protegidas mediante la vacunación. La pregunta es cuándo se deben indicar estas vacunaciones ya que es evidente el riesgo de vacunar con microorganismos atenuados o la activación del sistema inmune que puede conllevar a un empeoramiento de la replicación viral. Desde la instauración de la actual terapia antirretroviral intensiva no se dispone de estudios al respecto. Sin embargo, en general, no hay peligro en la vacunación con microorganismos atenuados si bien su eficacia es inferior en estadios avanzados de la enfermedad¹⁹². Por otro lado, existe el riesgo de activar los linfocitos T CD4+ con la posibilidad de incrementar la carga viral. Los primeros estudios realizados al respecto con la vacuna antigripal y el toxoide tetánico mostraron la posibilidad de este riesgo en relación a un mayor número de linfocitos T CD4+ y según la terapia antirretroviral utilizada¹⁹³.

1.4.3. Las infecciones neumocócicas en el paciente con infección por VIH.

Los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen una alteración en su sistema de inmunidad celular con una incapacidad para fabricar Ig^{194,195}. A medida que la infección avanza y el recuento de linfocitos T CD4+ disminuye por debajo de 500/ml la capacidad para fabricar anticuerpos se deteriora rápidamente^{196,197} y el riesgo de padecer una neumonía bacteriana aumenta. De hecho, el aumento de pacientes con infección por VIH ha comportado un aumento en el número de infecciones neumocócicas^{196,198}. Hasta el 40% de las infecciones neumocócicas invasivas en personas en edad adulta de 18 a 64 años se producen en pacientes con infección por VIH^{196,199,200} y según un estudio realizado por García-Leoni y cols. hasta el 72% de los pacientes menores de 40 años con neumonía neumocócica eran positivos para los anticuerpos frente a VIH²⁰¹.

El estado de portador nasofaríngeo es similar en la población con infección por VIH respecto a la población normal¹⁹⁶ quizás por no existir una disminución de los títulos de IgA2 mucosa²⁰², lo que sugiere que son los factores del huésped y no la exposición o colonización a la bacteria, los culpables de la mayor incidencia. Estudios posteriores mostraron tasas de colonización orofaríngea superiores y con mayores índices de resistencia antibiótica; sin embargo, no pudieron relacionarlo con la mayor incidencia de enfermedad neumocócica en estos pacientes²⁰³.

En los pacientes con SIDA el riesgo de padecer una neumonía neumocócica se eleva hasta 17,9 por mil/año lo que supone unas 6 veces el riesgo ajustado por edad respecto la población sana²⁰⁴. Los pacientes con infección por VIH que no están afectos de SIDA también tienen una incidencia mayor de neumonía por *S. pneumoniae*. En los pacientes que además son usuarios de drogas por vía parenteral la incidencia de neumonía bacteriana está significativamente aumentada y puede llegar a 97 casos por mil pacientes/año^{205,206}. El hábito de fumar también se ha asociado a un incremento en la incidencia de neumonía bacteriana, en especial cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 200 elementos/ml²⁰⁷. De un 30 a un 50% de estas neumonías se acompañan de bacteriemia en comparación del 11 al 30% en la población general^{204,208}.

La incidencia de infección neumocócica bacterémica en pacientes con SIDA se sitúa en un 9,4 por mil/año lo que supone un aumento de 100 veces respecto la población general. Si tenemos en cuenta a los pacientes con infección por VIH adultos el riesgo aumenta unas 8 veces mientras que lo hace 37 veces en los niños²⁰⁹. Si bien la mortalidad es comparable, alrededor del 8,5%, en los pacientes con infección por VIH, los pacientes con SIDA tienen una mortalidad alrededor del 50%^{188,200,201,210-212}.

La infección neumocócica es la primera causa de neumonía bacteriana y bacteriemia en los pacientes con infección por VIH^{188,213}, y se presenta en más de

la mitad de los casos previamente a la etapa de SIDA²¹⁰, aunque la epidemiología varía en relación a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y al tratamiento antirretroviral de gran actividad^{214,215}.

En cuanto a la meningitis purulenta un estudio español mostró una incidencia de 0,46 casos por mil pacientes/año lo que supone un riesgo 150 veces mayor respecto la población general. El 75% de los casos se debieron a *S. pneumoniae*²¹⁶.

Una vez padecida una infección por *S. pneumoniae*, el riesgo de padecer un segundo episodio aumenta hasta 15 veces²⁰⁰. Este riesgo de recurrencia oscila del 8 al 25% dentro de los primeros 6 meses ya sea por el mismo u otro serotipo^{204,210}. Los pacientes con infección por VIH y neumonía neumocócica recurrente tienen mayor predisposición a adquirir otras infecciones oportunistas²⁰⁸ lo que ha motivado que sea criterio de definición de SIDA.

La administración de cotrimoxazol como profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 elementos/ml retrasa, que no previene, la aparición de neumonías bacterianas²¹⁷, pero, sin embargo, reduce la presentación de bacteriemia en estos pacientes²¹⁸.

Un estudio de Gebo y cols. asoció la enfermedad neumocócica en este tipo de pacientes con la raza afroamericana, el estadio avanzado de la infección por VIH (linfocitos T CD4+ < 200 elementos/ml), una albúmina inferior a 3 g/dl y una historia previa de neumonía. Resultaron factores protectores el tratamiento antirretroviral y la vacunación neumocócica en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ superior a 200 elementos/ml²¹⁹.

En cuanto a la distribución de los serotipos que causan bacteriemia es similar a la población normal, aunque difiere según los estudios: los serotipos 4, 14, 12F y 3 son los más frecuentes para Janoff y cols.¹⁸⁸ y Redd y cols.²¹⁰ y 9V,

19F, 14 y 23F para Frankel y cols.²⁰⁰. Unicamente el serotipo 1 es estadísticamente menos frecuente en pacientes con infección por VIH frente a los que no la tienen^{209,220}. No existen particularidades respecto a las cepas resistentes ya que los serogrupos 6, 14, 19 y 23 son los más frecuentes al igual que en la población sin infección por VIH. Sin embargo se ha observado que la frecuencia de cepas con resistencia elevada es mayor en el grupo de pacientes con infección por VIH⁵⁹ y, entre ellas, el serotipo 9V²⁰⁰. Esta mayor incidencia se atribuye a la propia inmunodeficiencia que ocasionaría la infección por cepas resistentes por lo general menos virulentas y al uso de cotrimoxazol para la profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*²²¹. Esta mayor resistencia antibiótica parecía no condicionar una peor evolución^{200,209,221}; sin embargo, un estudio posterior de Turett y cols. demostraba que la resistencia antibiótica era una variable independiente predictora de mortalidad²²².

Finalmente, los serotipos implicados en las infecciones neumocócicas en estos pacientes están contenidos desde un 82,5%^{199,210} hasta un 92,3%¹⁹⁸ en la vacuna 23-valente polisacárida.

1.4.4. Vacuna neumocócica en pacientes con infección por VIH.

La respuesta a la vacuna 23-valente polisacárida no se ve alterada por los niveles de anticuerpos específicos antineumocócicos previos (que en estos pacientes son inferiores a la población sin infección por VIH) ni por la presencia de infección neumocócica anterior a la vacunación²²³. Así, en general, los pacientes con infección por VIH responden a la vacuna con un aumento de los niveles de IgG total e IgG2, aunque con una tasa de anticuerpos inferior a la población normal^{195,197,224-229}. Esta respuesta es inferior en los pacientes con SIDA o un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 500 elementos/ml^{197,230}, aunque en algunos estudios la respuesta ha sido razonablemente buena en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 e, incluso, 100 elementos/ml^{225,231-233}. Además, los pacientes respondedores lo hacen a un número de serotipos inferior

a los sujetos sanos¹⁹⁷. Cabe resaltar que algún estudio ha demostrado una respuesta serológica similar entre sujetos sanos y pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ superior a 500 elementos/ml¹⁹⁷. De todas formas, algunos de estos pacientes no son capaces de desarrollar ninguna respuesta^{226,234-236} y se han comunicado infecciones neumocócicas por serotipos incluidos en la vacuna en pacientes previamente vacunados^{208,229,237-239}. En los pacientes con alelo Km negativo del cromosoma 1, que codifica para un determinado alotipo de IgG, la respuesta es mejor, al igual que en los sujetos sanos. Sin embargo no se ha podido establecer relación con la presencia del alelo G2m del cromosoma 23²³⁴.

Otros estudios demuestran diferentes alteraciones en la respuesta inmune a la vacunación como una respuesta IgM deficiente²³⁵, una pobre respuesta IgA en pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 500 elementos/ml²³³, o una respuesta baja respecto a la IgG2^{226,240}.

Las diferencias en la respuesta inmunológica a la vacuna se basan en parte a la diferente composición de las poblaciones estudiadas, el pequeño tamaño de las muestras y los diferentes métodos utilizados en la cuantificación de la respuesta serológica (RIA o ELISA , preabsorción o no del polisacárido C,...)

Los pacientes que desarrollan una respuesta normal, definida habitualmente por un incremento superior a 2 veces el valor basal de anticuerpos, presentan una disminución rápidamente progresiva de los títulos de anticuerpos²³³ aunque hasta la fecha existen muy pocos estudios al respecto. Se ha observado que los pacientes que recibían tratamiento con zidovudina presentaban una mejor respuesta immunológica²⁴¹ aunque en otros estudios la respuesta serológica no variaba con el tratamiento antirretroviral²⁴². En un estudio caso-control, la terapia con zidovudina junto con la vacunación en pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ superior a 200 elementos/ml se asoció con un menor riesgo de infección neumocócica²¹⁹. No existen estudios realizados en pacientes que realicen tratamiento antirretroviral de gran actividad.

También se han observado incrementos transitorios en la carga viral pero sin repercusiones en el curso clínico de la enfermedad^{243,244}. Sin embargo, otros autores no demuestran una aumento de la replicación viral a las 6 semanas de la vacunación²⁴⁵ y, recientemente, Janoff y cols.²⁴⁶ observan que los pacientes con seroconversión reciente para VIH, a pesar de mostrar una respuesta serológica vigorosa frente a la vacuna 23-valente polisacárida, no aumentan la replicación viral.

En cuanto a la revacunación, un estudio de Rodríguez-Barradas y cols. no objetivó resultados positivos tras revacunar a 13 pacientes con infección por VIH, con un recuento de linfocitos T CD4+ superior a 200 elementos/ml y en tratamiento con zidovudina durante 16 meses, tras falta de respuesta a la primovacunación. Ello parece indicar que los pacientes no respondedores no se benefician de la administración de una nueva dosis²³⁴.

Las nuevas vacunas conjugadas parece que tampoco ofrecen una inmunización superior a la conseguida con la vacuna polisacárida. Kroon y cols. administraron la vacuna 4-valente conjugada (serotipos 6B, 14, 19F y 23F) a 30 pacientes con infección por VIH divididos en 3 grupos según su número de linfocitos T CD4+ y observaron que la respuesta inmunitaria era significativamente inferior en los tres grupos frente a un grupo control de individuos sanos y menor a menor número de linfocitos T CD4+²⁴⁷. Así, Ahmed y cols. encontraron respuestas similares a ambas vacunas entre los pacientes con infección por HIV mientras que los sujetos sanos controles obtuvieron unos títulos de anticuerpos superiores de forma significativa con la vacuna conjugada²⁴⁸. Estos resultados se suman a los estudios iniciales de Ammann y cols. que ya demostraron una respuesta disminuida frente a los antígenos proteícos²³⁰.

En el año 2000, Breiman y cols. publicaron un estudio caso-control para valorar la efectividad de la vacuna en esta población²⁴⁹ frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la cifraron en un 49%. Sin embargo, los controles presentaban mayor inmunodepresión (menor recuento de linfocitos T CD4+ y más

pacientes con diagnóstico de SIDA) que los casos lo que puede sesgar los resultados. Previamente, French y cols.²⁵⁰ realizaron un ensayo clínico randomizado, a doble ciego en el que compararon la vacuna 23-valente polisacárida frente a placebo para establecer la eficacia de la misma en el caso de infección neumocócica invasiva. El estudio concluyó que la vacuna no era eficaz como ya se había sugerido en un metaanálisis previo¹⁴³. Sin embargo, este trabajo también presentaba factores de sesgo: población vacunada muy inmunodeprimida, ausencia de tratamiento antirretroviral y fallecimientos prematuros a consecuencia de la enfermedad de base. Este resultado les empuja a plantear más estudios al ponerse en tela de juicio la indicación de la vacunación en este grupo de pacientes en los lugares donde actualmente ya está recomendada.

Aunque los datos que se disponen sobre eficacia en los pacientes con infección por VIH son limitados y contradictorios, la alta incidencia y la aparente seguridad y potencial beneficioso de la vacuna podrían justificar su uso²⁵¹. A pesar de ello, un estudio de los CDC observó que sólo el 37% de una cohorte de sujetos con infección por VIH mayores de 13 años había recibido la vacuna²⁵².