

La neumonía neumocócica y su prevención mediante una vacuna: resultados del estudio CAPITA

Juan Carlos Tinoco*

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluida la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se encuentran dentro de las 10 principales causas de mortalidad a nivel mundial. Fueron responsables de poco más de 3 millones de muertes en el mundo en el año 2012.¹ Los individuos más frecuentemente afectados son los niños menores de 5 años y los adultos de ≥ 45 años, aunque la incidencia se incrementa de manera significativa en personas de ≥ 60 años.

En el adulto, el principal factor de riesgo para padecer NAC es la edad. Por lo tanto, el envejecimiento de la población hace que la NAC sea una causa importante y significativa de carga de enfermedad a nivel de la salud pública mundial. Aunado a lo anterior, existen otras comorbilidades frecuentes en los adultos mayores que contribuyen a una mayor frecuencia de NAC, especialmente y de manera significativa en individuos de ≥ 80 años. Entre éstas se encuentran la diabetes mellitus, la enferme-

dad cardiaca crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el alcoholismo y las neoplasias sólidas y hematológicas.²

El *Streptococcus pneumoniae* o neumococo es el principal agente causal de la NAC en el adulto mayor.³ En América Latina se considera que entre 35 y 40% de los casos de NAC son producidos por este germen.⁴ El neumococo es un diplococo Gram positivo que frecuentemente se encuentra colonizando las vías respiratorias de hasta 60% de los niños sanos.⁵ Su principal factor de virulencia es una gruesa cápsula de polisacáridos que lo protege del sistema inmunológico; su composición permite definir los diversos tipos capsulares o serotipos y es además el sitio blanco de las vacunas actualmente en uso. Hasta ahora se han identificado 97 diferentes serotipos, aunque sólo 13 son los que más comúnmente causan enfermedad.⁶

El espectro clínico de la enfermedad por *S. pneumoniae* es amplio e incluye la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) que comprende

* Hospital General de Durango, Durango, México.

Correspondencia:
Dr. Juan Carlos Tinoco

Hospital General de Durango, Durango, México.
E-mail: jctinoco@prodigy.net.mx

Conflictos de intereses:

El autor declara no recibir ningún estipendio relacionado a la publicación.

Recibido: 29 de julio de 2015. Aceptado con modificaciones: 6 de agosto de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

aquellas entidades en las que el neumococo es aislado a partir de líquidos estériles, tales como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR). La enfermedad no invasiva incluye infecciones de la mucosa respiratoria, tales como la otitis media y la sinusitis, es decir, infecciones de sitios que con el tiempo son colonizados por el neumococo. La neumonía es catalogada como una enfermedad no invasiva. Sin embargo, alrededor de 25% de los casos cursan con bacteriemia; esta entidad se denomina neumonía bacteriémica y es catalogada como una ENI (*Figura 1*).⁷

La protección inmunológica en contra de la enfermedad neumocócica se lleva a cabo a través de anticuerpos opsonofagocíticos dirigidos en contra de los antígenos polisacáridos capsulares de la bacteria. Actualmente, existen dos tipos de vacunas para prevenir las infecciones por neumococo, incluyendo la NAC. La vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23v) desarrollada en 1983 fue la primera en utilizarse. Los polisacáridos simples son antígenos no dependientes de las células T que se unen al receptor de los linfocitos B, promoviendo su diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos.⁸ No producen memoria inmunológica y no son inmunogénicas en niños ≤ 2 años de edad.⁹ Esta vacuna contiene los serotipos correspondientes a 85 - 90% de los aislados clínicos causantes de ENI. Es la vacuna que actualmente se recomienda en varios países en los adultos de ≥ 65 años y en los de ≤ 65 años con ciertas condiciones de riesgo para ENI.¹⁰ La VNP23v ofrece una protección más amplia en contra de los serotipos relacio-

nados más frecuentemente con la ENI. Revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes han demostrado que es una vacuna eficaz en esta entidad, excepto en los niños, especialmente en los menores de un año de edad, en quienes la enfermedad neumocócica invasiva alcanza su máxima incidencia. Por otro lado, la duración de la protección es limitada y no previene la neumonía neumocócica no invasiva adquirida en la comunidad en ningún grupo de edad, la entidad clínica más frecuentemente observada en el adulto.¹¹

En las vacunas conjugadas, los polisacáridos se encuentran químicamente conjugados a una proteína no tóxica derivada de la toxina tetánica o del toxoide diftérico, lo cual favorece el procesamiento del antígeno por parte de las células B específicas del polisacárido y su presencia en las células T a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. De esta manera, inducen una respuesta dependiente de células T y son capaces de generar, posterior a una dosis subsecuente, una respuesta de memoria a largo plazo a través de la producción de nuevas células B de memoria. Estas vacunas generan una respuesta inmunológica adecuada en los niños, incluidos los infantes.⁸

En el año 2000 una vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC7v) fue autorizada para su uso en infantes y niños en Estados Unidos de América (EUA). Estudios clínicos controlados demostraron que esta vacuna, administrada en un régimen de 4 dosis, fue muy eficaz en la prevención de la ENI. Se observó una eficacia un poco menor en la prevención de la otitis

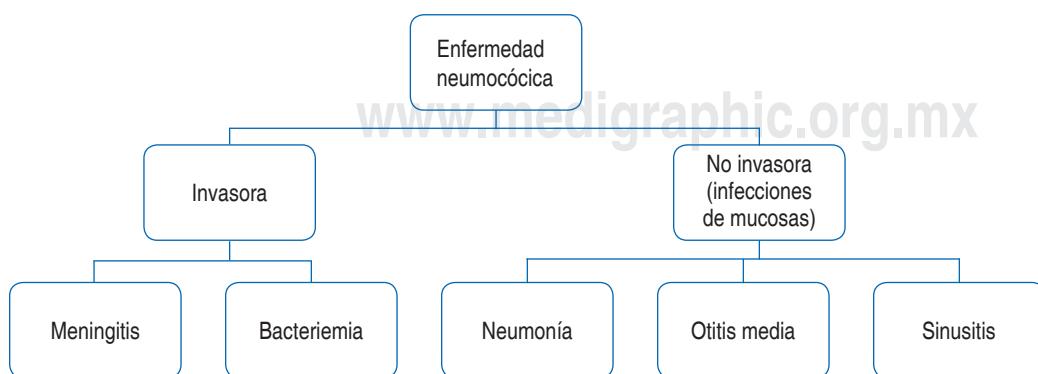


Figura 1.
Espectro de la enfermedad neumocócica.

media y en la NAC. Igualmente, se apreció una reducción en el estado del portador nasal de los serotipos incluidos en la vacuna y un incremento en los serotipos no contenidos en la misma.¹² Al cabo de 7 años de su aplicación universal se demostró un nivel importante de inmunidad en rebaño, con una disminución de 92% en la incidencia de ENI en los adultos ≥ 65 años¹³ y una reducción de la meningitis por neumococo en todos los grupos de edad.¹⁴

La vacuna que inicialmente contenía sólo 7 serotipos, ha ampliado su espectro para incluir actualmente un total de 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F). Estudios previos realizados en adultos concluyeron que la vacuna neumocócica conjugada provocó una respuesta superior cuando se comparó con la VNP23v. Esta respuesta inmunológica fue medida a través de la cuantificación de los anticuerpos antineumocócicos generados y su actividad funcional opsonofagocítica.¹⁵

Con base en la información anterior, la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la VNC13v en 2011 para uso en adultos de ≥ 50 años de edad bajo una proceso de aprobación acelerada, pero condicionado a la verificación del beneficio clínico mediante un estudio apropiado. Pfizer, en conjunto con las agencias regulatorias de EUA y Europa, llevaron a cabo el estudio de inmunización en la neumonía adquirida en la comunidad en adultos (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*, CAPITA, por sus siglas en inglés) con un diseño prospectivo, doble ciego y con asignación al azar, siendo uno de los más grandes estudios de vacunas que se hayan realizado.

El objetivo clínico primario fue establecer la eficacia de la VNC13v en la prevención de un primer episodio de NAC por uno de los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna en adultos de ≥ 65 años residentes de la comunidad.

El objetivo secundario fue establecer la eficacia de la VNC13v en la prevención de un primer episodio de neumonía neumocócica no bacteriémica y de la ENI por los serotipos del neumococo incluidos en la vacuna. Los objetivos adicionales comprendieron la evaluación de la

eficacia en contra de la NAC por todas las causas y el desenlace de la infección, incluyendo la muerte. La seguridad de la vacuna fue evaluada a través de la medición de eventos adversos graves en una subpoblación vacunada versus la que recibió placebo.

El estudio se llevó a cabo en Holanda, en donde la inmunización con la VNP23v sólo se aplicaba en aquel entonces a un número limitado de individuos que se encontraban en alto riesgo de desarrollar ENI. Al no aplicarse en forma universal, existía una población de adultos mayoritariamente susceptibles a la infección por neumococo, condiciones que crearon el escenario ideal para la conducción de un estudio controlado con placebo. La vacuna de influenza se aplicaba rutinariamente a esta población. El seguimiento de los pacientes fue posible gracias a que en Holanda los cuidados médicos agudos y crónicos corren a cargo de un sistema de salud unificado, altamente computarizado y con una importante tradición en la investigación académica. Además, el uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas diversas sólo se realiza bajo prescripción médica. Esto permitió identificar inmediatamente casi todos los casos de NAC y de ENI que ocurrieron en un área geográfica definida que participaba en este estudio.¹⁶

Los episodios de NAC y de ENI fueron identificados gracias al desarrollo y aplicación de una prueba para la detección de antígeno urinario (DAU) específico para los serotipos contenidos en la vacuna¹⁷ y mediante el aislamiento e identificación del neumococo en la ENI usando métodos de laboratorio estándar.

El estudio inició el 15 de septiembre de 2008 y finalizó el día 28 de agosto de 2013, participaron 84,496 adultos de ≥ 65 años. El periodo de vigilancia finalizó una vez que se alcanzó un número previamente especificado de un primer episodio de NAC por los serotipos incluidos en la vacuna. La aleatorización dio como resultado una distribución balanceada en edad, género y comorbilidades entre los dos grupos de tratamiento. Los principales criterios de inclusión fueron ausencia de inmunización previa ver-

sus neumococo y de inmunocompromiso. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. En un subgrupo de participantes se realizaron visitas domiciliarias durante dos años para obtener información adicional sobre seguridad, incluyendo la frecuencia de reacciones locales y sistémicas.

Del total de los sujetos reclutados en el estudio, 42,240 recibieron una sola dosis de la VNC13v y 42,256 recibieron el placebo. El promedio de seguimiento fue de 3.97 años en ambos grupos. La frecuencia de la suspensión en la participación del estudio fue de 12.4% en el grupo que recibió VNC13v y de 12.6% en el grupo placebo. Las causas principales fueron muerte (7.1% en cada grupo) y pérdida del seguimiento (4.8% en el grupo in VNC13v y 5.1% en el grupo placebo).

El análisis de los resultados de eficacia se muestra en el cuadro I. La eficacia de la vacuna para la NAC confirmada por un serotipo vacunal fue de 45.6% (IC95% 21.8-62.5, $p < 0.001$). La eficacia para un primer episodio de NAC no bacteriémica y no invasiva por un serotipo vacunal fue de 45% (IC95% 14.2-65.3%, $p = 0.007$) y para un primer episodio de ENI fue de 75% (IC95% 41.4-90.8, $p < 0.001$). La vacuna no mostró una eficacia significativa en contra de un primer episodio de NAC no invasiva no bacteriémica causada por los serotipos no incluidos en la vacuna o en contra de la neumonía por todas las causas. Tampoco se observó ningún efecto sobre la mortalidad, aunque el número de muertes asociado a la enfermedad neumocócica fue muy reducido como para permitir un análisis significativo del efecto de la vacuna en la mortalidad.

Se identificó a todos los serotipos incluidos en la VNC13v en los primeros episodios de NAC neumocócica a lo largo del estudio. Los resultados del estudio fueron biológicamente plausibles, reflejando la fortaleza de la respuesta inmunológica antineumocócica, así como el desarrollo de memoria dependiente de células T en los sujetos inmunizados. El análisis posterior del desenlace primario y secundario mostró evidencia de que la eficacia la vacuna inició poco tiempo después de la vacunación y persistió a través de todo el estudio, sin evidencia de decremento.

En relación con la seguridad, la frecuencia de reacciones adversas reportadas por los participantes en el subgrupo de seguridad fue más elevada en el grupo de personas que recibieron la VNC13v, pero muchas de las reacciones locales y eventos sistémicos presentaron severidad leve o moderada. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con la prevalencia de reacciones en el sitio de la inyección o dolor muscular ni se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna.

Los resultados de este estudio demostraron que en adultos de ≥ 65 años la VNC13v es segura y eficaz para la prevención de NAC y ENI causada por los serotipos vacunales. El diagnóstico de NAC neumocócica no bacteriémica fue posible gracias a la utilización del DAU. De esta manera, el estudio CAPITA es el primero en demostrar la eficacia en la prevención de la NAC no bacteriémica por los serotipos vacunales.

Existen algunas limitaciones del estudio. Se llevó a cabo en un solo país con una baja incidencia de neumonía neumocócica y una elevada

Cuadro I. Eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la neumonía adquirida en la comunidad y en la enfermedad neumocócica invasora.

Desenlace	Episodios	PCV13	Placebo	Porcentaje de eficacia de la vacuna (IC95%)
Primer episodio de NAC	139	49	90	45.6 (21.8-62.5)
NAC no bacteriemia no invasora	93	33	60	45.0 (14.2-65.3)
Enfermedad neumocócica invasora	35	7	28	75 (41.4-90.8)

tasa de vacunación en los niños con la VNC7v, la cual fue introducida en 2006, seguida en marzo de 2011 por la VNC10v, lo cual pudo haber afectado la magnitud de la eficacia observada en la vacuna.

El número de sujetos que desarrollaron inmunosupresión después de la vacunación durante el estudio, así como el número de sujetos mayores de edad, fue muy reducido como para obtener conclusiones del efecto de la vacuna en este tipo de subpoblaciones. El estudio tampoco se diseñó para analizar el efecto de la vacuna en la NAC por todas las causas y en la mortalidad, de tal manera que estos desenlaces sólo fueron considerados exploratorios.

La información derivada de este estudio será importante al considerar las nuevas recomendaciones para el uso de la VNC13v en los adultos. Un factor clave es tener en cuenta el efecto en rebaño que se presenta en los adultos como consecuencia del uso de la VNC13v en los niños pues, como se mencionó previamente, se han observado importantes reducciones de la ENI en los adultos posterior a la vacunación en los niños. Sin embargo, en la NAC neumocócica no bacteriémica las conclusiones son diferentes, ya que múltiples estudios han demostrado la circulación persistente de los serotipos incluidos en las VNC7v y VNC13v en pacientes con NAC neumocócica confirmada varios años después de la implementación del programa de inmunización neumocócica, sugiriendo que la cohorte de ENI no es un marcador subrogado acertado para la NAC.

El conocimiento actual sobre el potencial del *S. pneumoniae* de causar enfermedad en adultos es complejo e incompleto. El análisis de las tasas de ENI en el adulto puede subestimar la verdadera incidencia de NAC neumocócica no bacteriémica prevenible a través de la vacunación con la VNC13v en el adulto. Por lo anterior, el efecto indirecto del uso de la vacuna en los niños puede no ser suficiente para confrontar el problema de salud pública que representa la carga de enfermedad de la neumonía neumocócica en los adultos. Una vigilancia continua tanto de la ENI como en la NAC, incluyendo la neumocócica no bacteriémica, es esencial para

entender la repercusión real de la protección directa e indirecta derivada de la inmunización con la VNC13v.

Los resultados del estudio CAPITA fueron presentados al *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP, por sus siglas en Inglés) de Estados Unidos de América en junio de 2014. En septiembre de 2014, ACIP recomendó la administración secuencial y rutinaria de la VNC13v y de la VNP23v en todos los adultos de ≥ 65 años.¹⁸ Estas recomendaciones serán revaloradas en 2018.

Actualmente se recomienda el uso rutinario de la VNC13v en adultos de ≥ 19 años que cursan con ciertos factores de riesgo de ENI, tales como inmunosupresión, asplenia, fistula de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares. No obstante, no se recomienda en adultos inmunocompetentes de 19 a 64 años de edad que padecen enfermedades crónicas, tales como enfermedad cardiaca y pulmonar o diabetes mellitus, entre otras, aun cuando estas comorbilidades los colocan en un mayor riesgo de enfermedad neumocócica. En EUA, la tasa de NAC por todas las causas en esta población es comparable a la observada en adultos de ≥ 65 años y la proporción de los serotipos de neumococo causantes de NAC fue similar en el periodo de 2010 a 2011 comparada con el periodo de 2013 a 2014 y no se observaron cambios aparentes en la prevalencia a pesar de las elevadas tasas de vacunación en los niños.

En el estudio sólo se incluyeron sujetos que al momento de la aleatorización se consideraron inmunocompetentes. Sin embargo, 42% de ellos cursaban cuando menos con una condición médica intercurrente asociada a un mayor riesgo de padecer neumonía neumocócica. Basados en la experiencia de estudios previos de inmunogenicidad, esta población es capaz de beneficiarse con la aplicación de la VNC13v.^{19,20}

La evidencia inicial de la emergencia de serotipos no vacunales en la ENI posterior a la introducción de la VNC13v en EUA y Europa es limitada, pues se desconoce el rol de estas cepas como agentes causales de NAC en adultos. El uso más amplio de la prueba UAD que incor-

pora serotipos adicionales puede ayudar en el futuro a definir la epidemiología cambiante de la NAC y la necesidad de usar una vacuna que incluya un mayor número de serotipos.

En adultos en riesgo de padecer NAC neumocócica la VNC13v ha probado ser eficaz y segura, tal como se demostró en el estudio CAPITA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consultado el día 19 de Julio de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Maggi S. Vaccination and healthy aging. *Expert Rev Vaccines*. 2010; (S3): 3-6.
3. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60273.
4. Isteriz RE, Luna CM, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e852-856.
5. Sleeman KL, Daniels L, Gardiner M et al. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 121-127.
6. Geno KA, Gilbert GL, Song JY et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 871-899.
7. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G et al. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 57-65.
8. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 213-220.
9. Baltimore RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine. *JAMA*. 1992; 268: 3366-3367.
10. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1472-1480.
11. Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD000422.
12. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1737-1746.
13. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010; 20: 32-41.
14. Hsu HE, Shutt KA et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 244-256.
15. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 259-264.
16. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med*. 2008; 66: 378-383.
17. Huijts SM, Pride MW, Vos JM et al. Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1283-1290.
18. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged > 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63: 822-825.
19. Schmoele-Thoma B, Jackson LA, Greenberg RN, French R. The immunogenicity of Prevnar 13 in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions is comparable to that in healthy older adults. Presented at: IDWeek; October 17-21, 2012; San Diego, CA.
20. Schmoele-Thoma B, Jackson LA, Greenberg RN et al. The immunogenicity of PCV13 compared with PPSV23 in immunocompetent older adults with stable at-risk conditions. Presented at: IDWeek; October 8-12, 2014; Philadelphia, PA, USA.