

***REVISIÓN DE LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN
FRENTE A NEUMOCOCO EN POBLACIÓN
MENOR DE 18 AÑOS***

7 de febrero de 2024

Índice

1. Introducción	3
2. Prevención de la enfermedad neumocócica.....	3
3. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid	5
4. Conclusiones de la revisión de la estrategia de vacunación frente a neumococo en menores de 18 años en la Comunidad de Madrid	10

1. Introducción

La enfermedad neumocócica es una patología infecciosa prevalente causada por el diplococo Gram+ *Streptococcus pneumoniae* caracterizada por manifestaciones sistémicas graves (en general neumonías bacteriémicas, septicemias y meningitis, aunque puede aislarse con menor frecuencia en otras localizaciones), y por manifestaciones más frecuentes, pero de menor gravedad (infecciones del tracto respiratorio superior y neumonías comunitarias no bacteriémicas). Se conocen más de 95 serotipos de *S. pneumoniae* aunque no todos tienen la misma capacidad de colonizar la orofaringe ni de invadir el torrente sanguíneo, que es el origen de las patologías invasoras graves. Se estima que 20 serotipos son los responsables de más del 70% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Esta enfermedad es más común en los niños menores de cinco años y en los adultos mayores de 65 años¹.

En un estudio recientemente publicado² se pone de manifiesto que la infección neumocócica contribuye de forma importante a la morbilidad y mortalidad en España. Entre 2016 y 2020 se produjeron un total de 253.899 hospitalizaciones relacionadas con la infección neumocócica. El 58% fueron hombres, la edad media fue de 67 años y la duración media de la hospitalización fue de 12,72 días. La tasa de hospitalización anual fue de 10,84 hospitalizaciones por 10.000 habitantes, aumentando significativamente con la edad, alcanzando 65,75 por 10.000 habitantes en los mayores de 85 años. Las tasas de hospitalización por neumonía neumocócica, sepsis y meningitis fueron de 2,91, 0,12 y 0,08 hospitalizaciones por 10.000 habitantes, respectivamente, y alcanzaron el valor más alto en los mayores de 85 años para la neumonía neumocócica y la sepsis, con 22,29 y 0,71 hospitalizaciones por 10.000 habitantes, respectivamente, y en los niños de hasta 1 año para la meningitis neumocócica, con 0,33 hospitalizaciones por 10.000 habitantes. El número total de muertes durante el periodo de estudio fue de 35.716, con una tasa de letalidad del 14,07%. Para la neumonía neumocócica, la sepsis y la meningitis, las tasas de letalidad fueron del 8,47%, 23,71% y 9,99%, respectivamente. La tasa de letalidad aumentó con la edad y no varió en función del sexo. El coste anual de estas hospitalizaciones superó los 359 millones de euros. Todos estos datos avalan la necesidad de implementar medidas de prevención de la enfermedad neumocócica que incluyan todas las estrategias a nuestro alcance teniendo en cuenta tanto la edad como las condiciones de riesgo.

2. Prevención de la enfermedad neumocócica

La prevención de la enfermedad neumocócica se basa fundamentalmente en la utilización de vacunas. Se dispone de dos tipos de vacunas en función de la conjugación o no con proteínas transportadoras (conjugadas o polisacáridas).

En las **vacunas polisacáridas** la respuesta inmune es de tipo T independiente. Este tipo de respuesta es de corta duración, los anticuerpos generados son de escasa afinidad y no se asocia

¹ Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.

² Gil-Prieto, R.; Allouch, N.; Jimeno, I.; Hernández-Barrera, V.; Arguedas-Sanz, R.; Gil-de-Miguel, Á. Burden of Hospitalizations Related to Pneumococcal Infection in Spain (2016–2020). *Antibiotics* 2023, 12, 172.

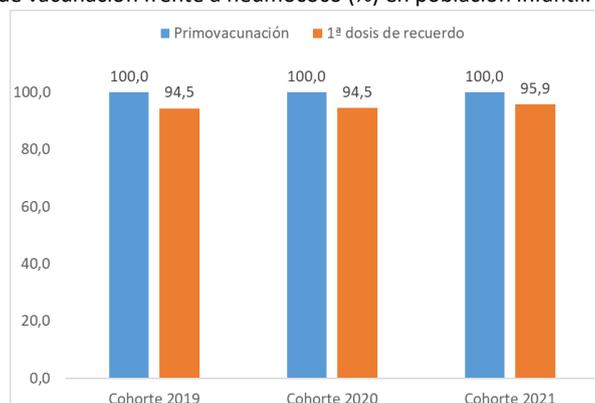
con el establecimiento de memoria inmune mediada por células T. No afecta al transporte nasofaríngeo de la bacteria al no proporcionar inmunidad en mucosas, por lo que no genera protección comunitaria. Es poco inmunógena en los menores de dos años ya que los antígenos vacunales estimulan las células de la zona marginal esplénica B que no maduran hasta pasada esa edad. Otra desventaja es el posible fenómeno de la hiporrespuesta inmunológica tras la administración repetida de esta vacuna. Este hecho se produciría por la depleción del *pool* de células B periféricas de memoria por los antígenos polisacáridos lo que conduce a una diferenciación terminal de éstas sin que se asocie a una renovación de dicho *pool*. Por el contrario, las **vacunas conjugadas** generan una respuesta T dependiente que va a superar las desventajas de las vacunas polisacáridas. Esto es, son inmunógenas a partir de las seis semanas de vida induciendo la producción de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno, generan memoria inmunológica tras la recepción de dosis de recuerdo por una impregnación (*priming*) del sistema inmune, (aunque en las personas mayores, respecto a este efecto, hay datos contradictorios), no provocan fenómenos de hiporrespuesta inmunológica o tolerancia inmune tras dosis repetidas y disminuyen la colonización nasofaríngea de la mayoría de los serogrupos vacunales al proporcionar inmunidad en las mucosas, generando, por tanto, inmunidad comunitaria¹.

La vacunación infantil frente a neumococo en la Comunidad de Madrid (CM) se inició en noviembre de 2006 con la inclusión de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN7) en el calendario sistemático. En junio de 2010 la VCN7 fue sustituida por la vacuna conjugada 13-valente (VNC13), Prevenar® (Pfizer), en julio de 2012 se excluyó del calendario sistemático infantil manteniéndose para grupos de riesgo y en enero de 2015 se volvió a incluir.

Según el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida, tanto el consensuado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, como el de la CM, **en la edad infantil** se recomienda administrar 3 dosis de VNC a los 2, 4 y 11 meses de edad (pauta 2+1). La vacuna que se administra actualmente en la CM es la vacuna VNC13. A aquellos niños/as con un riesgo aumentado de padecer infecciones neumocócicas graves se recomiendan pautas mixtas de vacunación con VNC13 + vacuna neumocócica polisacárida 23- valente (VNP23) con el fin de aumentar la cobertura frente a los serotipos adicionales.

La cobertura de vacunación frente a neumococo en población infantil es muy elevada, del 100% en la primovacuna y con dos dosis y en torno al 95% en la dosis de recuerdo, tal y como se observa en la Figura 1.

Figura 1. Cobertura de vacunación frente a neumococo (%) en población infantil. Comunidad de Madrid



En niños a partir de 2 años con condiciones de riesgo en los que está indicada al menos una dosis de VNP23, para complementar la vacunación con VNC13, las estimaciones de cobertura con VNP23 están por debajo del 50%, con variaciones según la patología crónica seleccionada.

En el año 2022 se aprobaron por la EMA y se comercializaron en España dos nuevas vacunas frente a neumococo: la vacuna conjugada 15-valente (VNC15), Vaxneuvance® (MSD) y la vacuna conjugada 20-valente (VNC20), Apexxnar® (Pfizer). Ambas vacunas han mostrado ser eficaces y seguras en los ensayos clínicos. La vacuna Vaxneuvance® está autorizada en España a partir de las 6 semanas de edad. Respecto a Apexxnar®, actualmente está autorizada a partir de 18 años de edad en Europa (en EEUU si está autorizada a partir de las 6 semanas de edad, Prevnar20®). El 25 de enero de 2024 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha adoptado una opinión positiva frente a la autorización de la vacuna a partir de las 6 semanas de edad, pero aún está pendiente su aprobación por la Comisión Europea. Una vez aprobada, la vacuna pasará a denominarse Prevenar20®. En la tabla 2 se observan los serotipos que incluyen las distintas vacunas comercializadas.

Tabla 2. Serotipos neumocócicos incluidos en las principales vacunas antineumocócicas

	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	
VNC13																									
VNC15																									
VNC20																									
VNP23																									

El *Advisory Committee on Immunization Practices* de EEUU (ACIP) ha establecido recomendaciones de uso de las vacunas VNC15 y VNC20 en población infantil^{3, 4}. Recomienda la pauta 3+1 (a los 2, 4, 6, 12-15 meses), ya sea con VNC15 o VNC20. En niños con condiciones de riesgo que se vacunen con VNC15, deben recibir una dosis de VNP23 a partir de los 2 años de edad y ≥8 semanas tras la última dosis de VNC. En los niños con condiciones de riesgo que se vacunen con VNC20 no se requieren dosis adicionales de ninguna vacuna frente a neumococo.

3. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid

En el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid de agosto de 2023⁵ se presenta la incidencia, letalidad y los serotipos circulantes de los casos de enfermedad neumocócica invasora ENI en la Comunidad de Madrid durante el periodo 2007-2022.

³ Kobayashi M et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR*. 2022 / 71(37);1174–1181

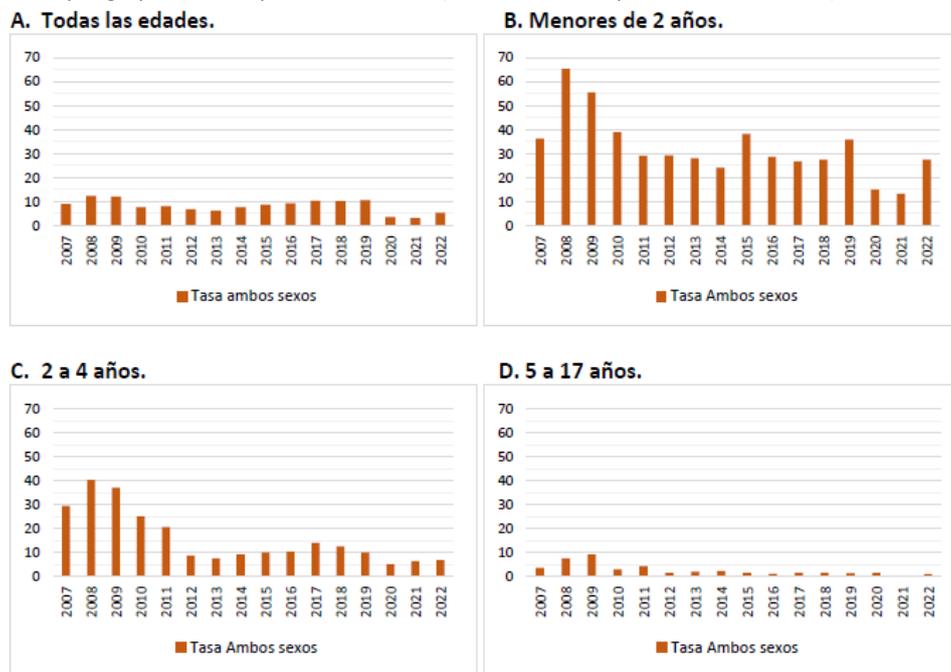
⁴ Farrar JL et al. Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023

⁵ Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

Incidencia

La evolución de las tasas de incidencia anual en el periodo de estudio para el total de la población muestra máximos en los años 2008-2009, un descenso hasta 2013, un incremento posterior hasta 2019 y el descenso final asociado a los años de pandemia de COVID-19 (Figura 2A). Respecto a los menores de edad, se observa que las tasas en menores de 2 años muestran una tendencia descendente, aunque son superiores a 20 casos por 100.000 habitantes en todos los años de estudio, con excepción de 2020 y 2021 (Figura 2B). En el grupo de 2-4 años también se observa una tendencia descendente y las tasas son más bajas que en el grupo anterior, situándose por debajo de 15 casos por 100.000 habitantes desde 2012 (Figura 2C). En el grupo de 5-17 años las tasas son inferiores a 2 casos por 100.000 habitantes desde 2012 (Figura 2D).

Figura 2. Evolución anual de las tasas (por 100.000 habitantes) de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en la CM por grupo de edad, para ambos sexos (todas las edades y menores de 18 años). Años 2007-2022

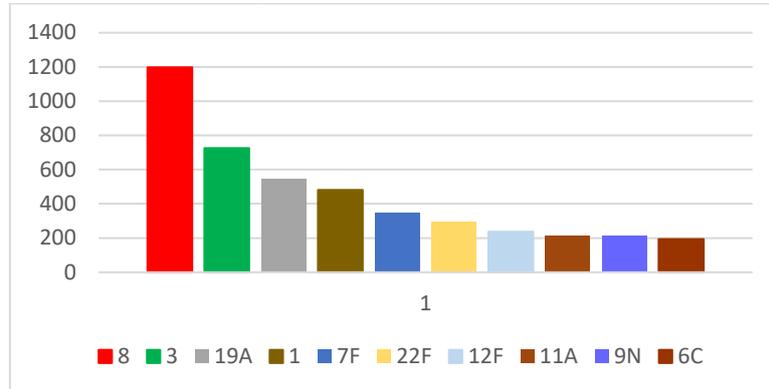


Fuente: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

Distribución por serotipos

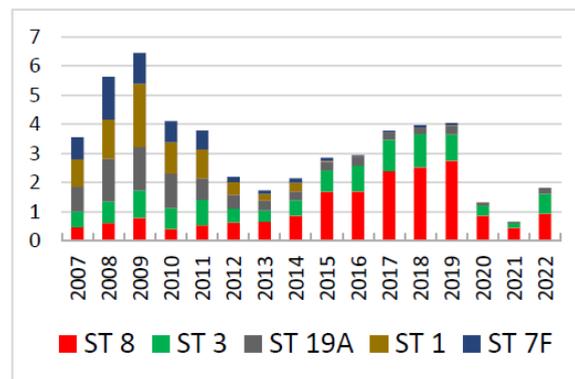
De los 8.427 casos de ENI notificados en el periodo 2007-2022 (todas las edades), en 7.291 (86,5%) se conocía el serotipo causante y en 1.136 (13,5%) no se dispuso de esta información. Entre los 7.291 casos con serotipo conocido se identificaron 81 serotipos distintos y los diez más frecuentes (8, 3, 19A, 1, 7F, 22F, 12F, 11A, 9N y 6C) supusieron el 60,9% (4.442 casos). El serotipo 8, presente en 1.197 casos (16,4%) y el 3 con 725 casos (9,9%) fueron los predominantes en el periodo de estudio (Figuras 3 y 4). Entre los diez serotipos más prevalentes la letalidad más elevada correspondió al 11A (letalidad 23,2%), seguido por el 3 (letalidad 17,2%), el 6C (letalidad 16,1%) y el 9N (letalidad 15,2%).

Figura 3. Número de casos de los diez serotipos (ST) de ENI más frecuentes. CM. Todas las edades. Años 2007-2022.



Fuente: Adaptado de Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

Figura 4. Tasas de incidencia anual de ENI. Cinco ST más frecuentes. CM 2007-2022.

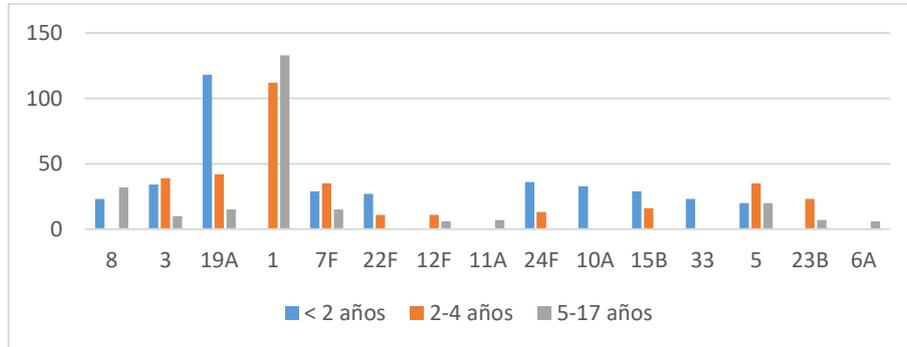


Fuente: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

En los menores de 18 años se observa una distribución diferente de serotipos ya que el serotipo 5, el 23B y 24F, el 15B y el 10A se sitúan entre los diez más frecuentes, desplazando al 22F, 12F, 11A, 9N y 6C. En la figura 5 se observa el número de casos de los diez serotipos de ENI más frecuentes en menores de 18 años, por subgrupos de edad, en el periodo 2007-2022 y en las figuras 6 A-C se observa la evolución a lo largo del periodo. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (28 casos) y serotipo 3 (13 casos).

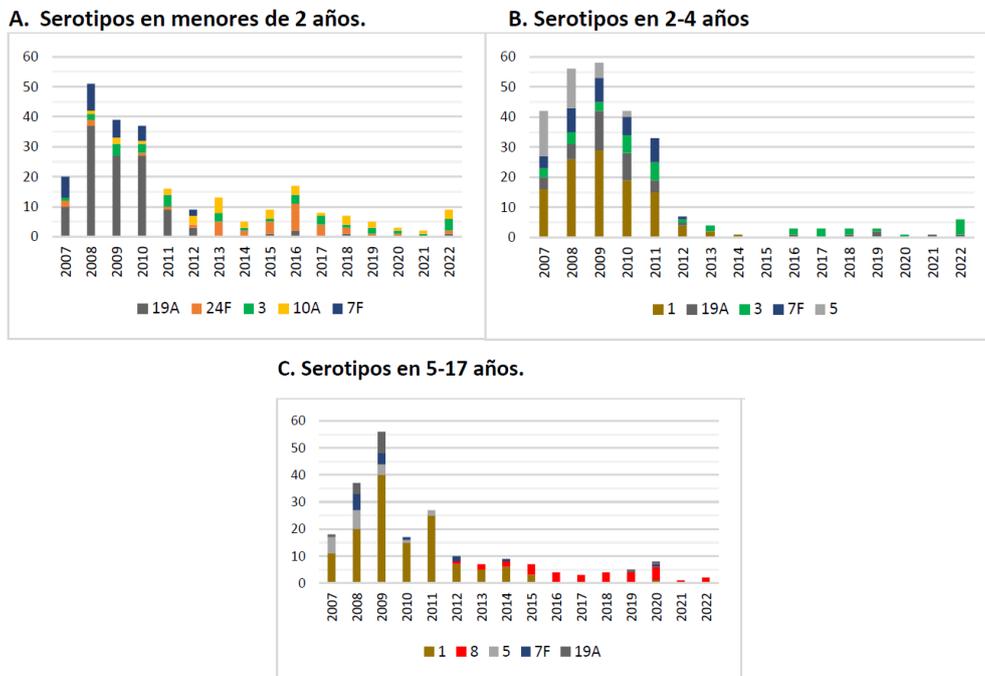
- En menores de 2 años el serotipo más frecuente fue el 19A que tuvo su máximo en 2008 con 37 casos y desde 2013 hay 0-2 casos anuales. El serotipo 24F es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2016 con 9 casos y desde 2018 hay 0-2 casos anuales.
- En el grupo de 2 a 4 años ha predominado el serotipo 1 que tuvo su máximo en 2009 con 29 casos y desde 2013 hay 0-2 casos anuales. El serotipo 19A es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2009 con 13 casos y desde 2012 hay 0-2 casos anuales.
- En el grupo de 5 a 17 años el serotipo más frecuente fue el 1 que tuvo su máximo en 2009 con 40 casos y desde 2016 hay 0-1 casos anuales. El serotipo 8 es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2020 con 5 casos.

Figura 5. Número de casos de los diez serotipos (ST) de ENI más frecuentes. CM. Menores de 18 años, por subgrupos de edad. Años 2007-2022.



Fuente: Adaptado de Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

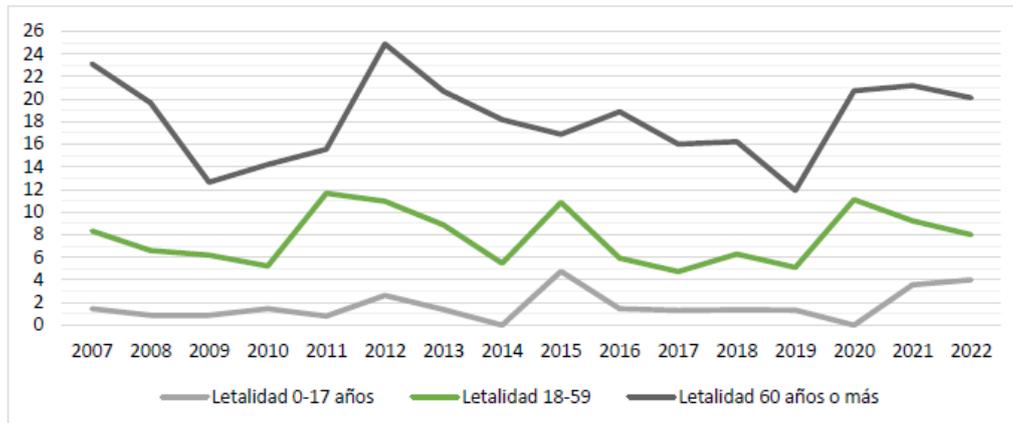
Figura 6. Número de casos de los serotipos de ENI más frecuentes. CM. Menores de 18 años, por subgrupos de edad. Evolución en el periodo 2007-2022.



Fuente: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

La letalidad aumenta con la edad, como se observa en la figura 7.

Figura 7. Letalidad de enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.

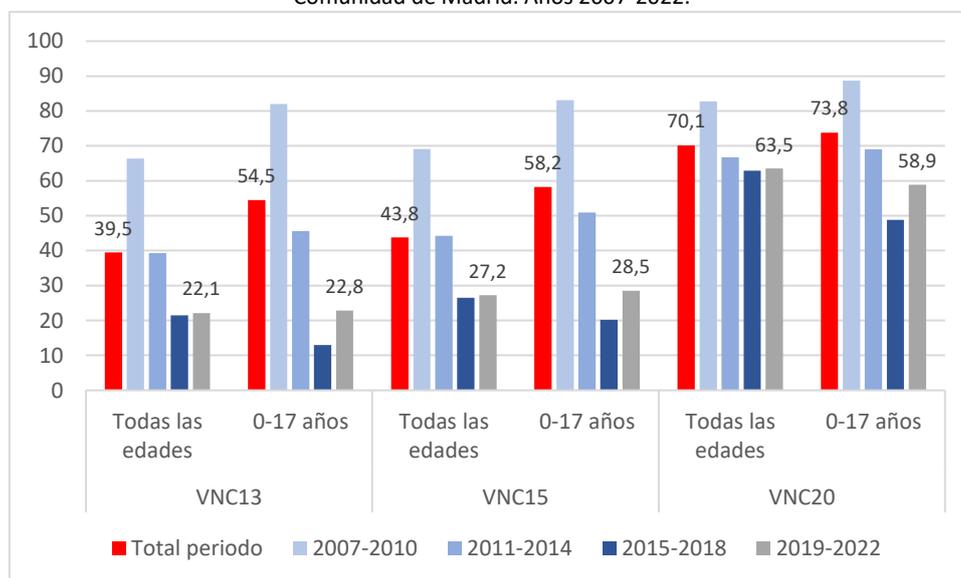


Fuente: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

Fracción atribuible de la enfermedad potencialmente evitable

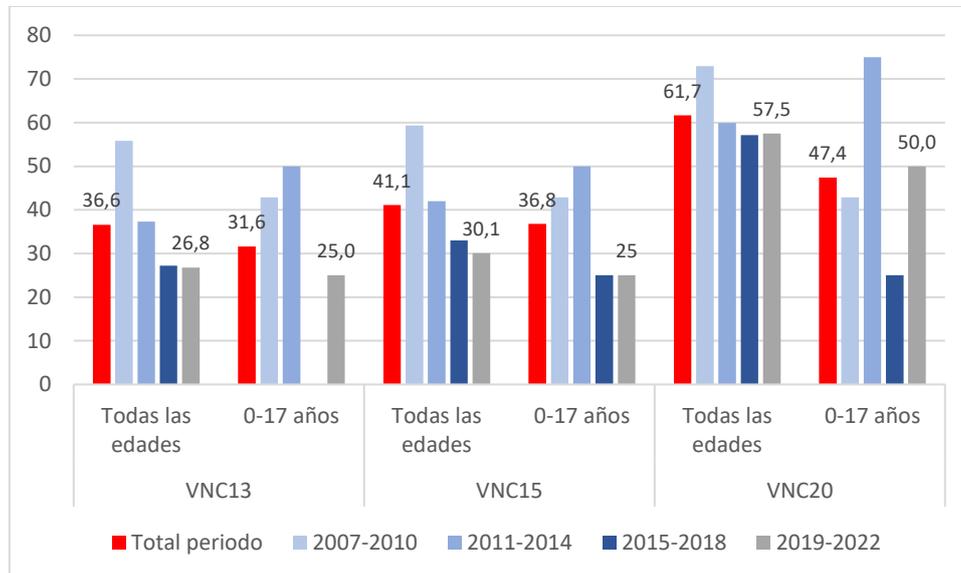
La fracción atribuible o proporción en la que se reduciría la enfermedad si se eliminaran los casos producidos por serotipos contenidos en las vacunas VNC13, VNC15 y VNC20, es la indicada en las Figuras 8 y 9. Así, en los menores de 18 años, para el periodo 2019-2022, la fracción de casos de ENI evitable asumiendo un 100% de eficacia frente a todos los serotipos incluidos asciende a 58,9% con VNC20 y al 28,5% con VCN 15.

Figura 8. Fracción evitable de casos de ENI según tipo de vacuna conjugada, por grupo de edad y periodo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.



Fuente: Adaptado de Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

Figura 9. Fracción evitable de defunciones por ENI según tipo de vacuna conjugada, por grupo de edad y periodo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.



Fuente: Adaptado de Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023

4. Conclusiones de la revisión de la estrategia de vacunación frente a neumococo en menores de 18 años en la Comunidad de Madrid

En base a la evidencia disponible, la disponibilidad de una nueva vacuna autorizada y tras la revisión en el seno del Comité Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid, se ha acordado la **incorporación al calendario de la vacuna neumocócica conjugada de 15 serotipos (VNC15) en sustitución de la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13) en la población menor de 18 años de edad.**

Con la incorporación de la vacuna conjugada 15-valente (VNC15), Vaxneuvance® (MSD), se espera **mejorar la protección de la población infantil frente al neumococo**, con la inclusión de dos serotipos adicionales que no estaban incluidos en la VNC13 (22F y 33F). El 22F se encuentra entre los 10 más frecuentes teniendo en cuenta la carga global de enfermedad por ENI en personas de todas las edades, así como en menores de 2 años y en el grupo de 2-4 años. La fracción evitable de casos con el uso de VNC15 asciende a 27,2%, para todas las edades y a 28,5% para los menores de 18 años, para el periodo 2019-2022 (22,1% y 22,8% respectivamente para VNC13).

Vaxneuvance® está aprobada con datos de pauta 2+1 en población infantil en su ficha técnica, lo que **se ajusta al calendario de vacunación actual** (vacunación a los 2, 4 y 11 meses de edad), tanto el consensuado a nivel nacional como el de la CM.

La aprobación de las nuevas vacunas conjugadas frente a neumococo por parte de las agencias reguladoras se basa en criterios inmunológicos de no inferioridad con respecto a los serotipos comunes con la VNC13. Uno de los criterios utilizados es el porcentaje de personas vacunadas

que alcanza un título de anticuerpos anti-polisacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, título que fue considerado por la OMS, para la población infantil, como el dintel protector a escala poblacional frente a ENI⁶ para los siete serotipos de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7). Otros parámetros de protección que se utilizan son las concentraciones medias geométricas (GMCs, por sus siglas en inglés) de IgG y la capacidad opsonofagocítica del suero (OPA) evaluada con la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT, por sus siglas en inglés). Los **datos de inmunogenicidad** de la vacuna Vaxneuvance[®] demuestran que:

- A los 30 días de la dosis de refuerzo, la respuesta es no inferior a la VNC13 para los 13 serotipos compartidos y es superior para los 2 serotipos adicionales, según la tasa de respuesta de IgG y las GMCs de IgG^{7 8}. Vaxneuvance produce anticuerpos funcionales, evaluados por las GMTs de OPA específicos de serotipo a los 30 días de la dosis de refuerzo, ligeramente inferiores a las de la VNC13 para los 13 serotipos compartidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta ligeramente inferior.
- Además, en dicha pauta, la tasa de respuesta de IgG y las GMCs de IgG para el serotipo 3, son superiores para VNC15 respecto a VNC13⁸⁹. Este serotipo es de relevancia en población infantil y adulta por ser uno de los más frecuentes y de mayor letalidad, a pesar de estar incluido tanto en la vacuna VNC13 como en la VNP23. Determinadas características del serotipo 3 podrían proporcionar a la bacteria una mayor virulencia y resistencia a los anticuerpos inducidos por las vacunas⁹, por lo que una vacuna que genere una mayor respuesta de anticuerpos frente a dicho serotipo podría contribuir a una disminución de la carga de enfermedad asociada.

Vaxneuvance[®] dispone de **datos en ficha técnica de administración en niños con condiciones inmunosupresoras** (VIH, trasplante de progenitores hematopoyéticos, drepanocitosis) que indican una inmunogenicidad similar a la VNC13 para los serotipos compartidos y superior para los serotipos 22F y 33F^{10 11 12}.

⁶ Siber GR, Chang IH, Baker S, Fersten P, O'Brian KL, Satosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007; 25: 3816- 3826.

⁷ Benfield T, Rämetsä M, Valentini P, Seppä I, Dagan R, Richmon P, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2). *Vaccine* 2023 Apr 6;41(15):2456-2465.

⁸ Martín-Torres F, Wysocki J, Szenborn L, Carmona-Martínez A, Poder A, Dagan R, et al. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine* 2023 May 16;41(21):3387-3398.

⁹ Luck JN, Tettelin H, Orihuela CJ. Sugar-Coated Killer: Serotype 3 Pneumococcal Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Dec 23;10

¹⁰ Wilck M, Barnabas S, Chokephaibulkit K, Violari A, Kosalaraksa P, Yesypenko S, et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS* 2023 Jul 1;37(8):1227-1237.

¹¹ Wilck M, Cornely OA, Cordonnier C, Velez JD, Ljungman P, Maertens J, Selleslag D, et al. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM). *Clin Infect Dis* 2023 Oct 13;77(8):1102-1110.

¹² Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, López-Medina E, Rodríguez HM, Papa M, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv* 2023 Feb 14;7(3):414-421.

En resumen, de las vacunas conjugadas frente a neumococo autorizadas actualmente en nuestro país para población infantil, Vaxneuvance® es la vacuna que cubre mayor número de serotipos y que está aprobada con la pauta definida en el calendario consensuado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y en el de la CM (pauta 2+1, a los 2, 4 y 11 meses). Adicionalmente, presenta mejor respuesta inmune para los serotipos comunes con VNC13, incluido el serotipo 3, de especial interés por la elevada carga de enfermedad en nuestra Comunidad. También cuenta con estudios de inmunogenicidad en población infantil con inmunosupresión.

La fecha en la que se hará efectivo este cambio, pendiente aún de definir, se comunicará mediante nota informativa a todos los centros autorizados de vacunación de la Comunidad de Madrid.

Se mantendrá un **seguimiento estrecho de la información procedente del Sistema de Vigilancia Epidemiológica**, en relación a la carga de enfermedad de ENI y a su distribución por edades y por serotipos.