



PDF generado el 28 de Junio de 2006

Los contenidos de este documento solo pueden ser utilizados bajo los principios de las Advertencias de uso que puede encontrar en www.vacunasaep.org/advertencias.htm

Comentarios del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) al documento emitido por el Ministerio de Sanidad (DM) español en Abril de 2006: **“Enfermedad Invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones de la vacunación con vacuna conjugada heptavalente”**

La AEP a la vista de la difusión entre todo el colectivo pediátrico del referido documento DM en el que se concluye que no se debe vacunar a los niños españoles de forma universal con una vacuna que protege frente a la enfermedad neumocócica grave, se ve en la obligación de hacer las siguientes consideraciones a todos los Pediatras, desde una perspectiva constructiva fundamentada en las evidencias contrastadas, en la literatura científica nacional e internacional. Para ello analizaremos punto por punto, las diferentes conclusiones que hace el Ministerio.

Consideración preliminar: La Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI) al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, no se tiene información oficial de los datos de su incidencia, morbilidad y mortalidad, previos a la comercialización de la vacuna ni tampoco posteriores, por tanto todos los estudios que se hagan en la actualidad tienen un sesgo importante e insalvable.

DM

El descenso en la incidencia de la enfermedad registrada en otros países, de forma especial en Estados Unidos, no se observa en España a pesar de la utilización de la vacuna PCV-7, probablemente debido a la diferente distribución de serotipos circulantes previa a la autorización de la vacuna lo que obliga a tener un buen sistema de monitorización de la carga de enfermedad.

AEP

Esta afirmación presupone que España es diferente del resto de países de nuestro entorno, sin aportar datos previos a la comercialización de la vacuna en relación a la incidencia de ENI y de los serotipos responsables. No es posible por tanto concluir que la enfermedad no ha disminuido. Existen datos de incidencia y de serotipos responsables de ENI procedentes de diversas fuentes previos a la puesta en el mercado de la vacuna conjugada que son similares a los recogidos en la literatura europea¹⁻⁵

Si coincidimos con la necesidad de que el Ministerio monitorice la carga de la enfermedad, si bien lo lógico habría sido iniciarlo ya en el año 2001, cuando comenzó la vacunación.

DM

En Navarra no ha disminuido la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en las cinco últimas temporadas a pesar del incremento progresivo de la cobertura vacunal. La mitad de los casos incidentes en Navarra en la temporada 2004-2005 en niños menores de dos años fue en niños previamente vacunados. En estos niños vacunados, se ha observado un incremento progresivo de la frecuencia de enfermedad neumocócica invasora fundamentalmente causada por serotipos no incluidos en la vacuna.

AEP.

Los datos referidos de Navarra están sesgados, porque no se ha tenido en cuenta el incremento de hemocultivos llevado a cabo desde el año 2001 hasta el 2005 (ver documento de la AEP en esta misma web). Los datos que aporta no están contrastados en ninguna publicación a la que se tenga acceso, y los referidos a enfermedad en vacunados son discordantes con los de los pediatras que gestionan la enfermedad neumocócica pediátrica en Navarra.

Más aún, estos datos son presentados en temporadas y no en años como lo hace toda la bibliografía internacional y nacional, contribuyendo así a la confusión de las cifras aportadas. Tampoco se hace referencia a un estudio comunicado recientemente (ESPID, Basilea 2006) que analiza las incidencias de ENI entre Navarra y Mallorca y en donde se pone en evidencia que la práctica en mayor o menor medida de hemocultivos en niños pequeños, condiciona de forma rotunda la incidencia de ENI⁶.

DM

La cobertura de vacunación infantil a nivel nacional debe ser inferior al 50% en menores de 2 años, con al menos tres dosis, según estimaciones realizadas por diversas comunidades, en ocasiones a partir de información procedente de la compañía farmacéutica.

AEP

Concluir algo sobre la cobertura vacunal infantil es puramente especulativo y falto de todo rigor científico cuando la única fuente objetiva que existe es la cifra de venta del producto.

DM

La meningitis neumocócica ha aumentado en los últimos años, según los diversos estudios realizados en algunas Comunidades.

AEP

Esta afirmación es atrevida y falta de rigor. Si analizamos la gráfica que introduce el documento sobre Andalucía (imposible de encontrar la publicación para contrastarla), sería necesario tomar medidas

drásticas en esa comunidad. Una posible explicación sería un mejor diagnóstico etiológico de las meningitis con respecto a hace 5 años. De otro modo no se comprendería que las

autoridades sanitarias de dicha comunidad no tomaran medidas para aclarar y atajar este singular fenómeno. En la CA de Madrid han aumentado las meningitis pero los responsables sanitarios de la Comunidad indican que se debe a una mejora en el diagnóstico etiológico de dichos procesos, situación lógica, cuando en esa misma comunidad en el mismo periodo, ha disminuido la ENI globalmente con respecto al periodo prevacunado.

El documento no habla de otras Comunidades en las que ha disminuido drásticamente la incidencia de meningitis neumocócica como son Galicia⁷, o como es el País Vasco⁸. Curiosamente en Galicia a la disminución de meningitis se corresponde en el mismo periodo un aumento de incidencia de ENi, lo contrario que en Madrid, lo que indica sin duda una intensiva búsqueda del neumococo en los servicios de Urgencias pediátricas.

No se pueden hacer afirmaciones como las que hace el DM sin aclarar previamente que los métodos de diagnóstico antes eran muy escasos y en la actualidad han mejorado. Sucede lo mismo que con los hemocultivos en Navarra.

DM

Disminuye el aislamiento de serotipos incluidos en la vacuna y simultáneamente aumenta el aislamiento de serotipos no vacunales.

Esta conclusión es obvia, se está vacunando con una vacuna muy eficaz para lo que está formulada, evitar la ENI por los siete serotipos vacunales. El reemplazo de serotipos es un fenómeno esperado desde que se introdujo la vacuna. Por otro lado hablar de aumento del porcentaje de serotipos no vacunales no tiene ningún rigor y hay que hablar de tasa de enfermedad por serotipos no vacunales. Aquí tropezamos siempre con lo mismo, la falta de datos, previos a la comercialización de la vacuna, de incidencia de ENI por serotipos no vacunales.

DM

Los serotipos no vacunales aislados, tanto como causa de EIN como en el estado de portador asintomático, han aumentado desde la autorización de la vacuna PCV-7, aportando evidencias de que se está produciendo un reemplazo de determinados serotipos, fundamentalmente por el 19A, 6A y 1.

AEP

De nuevo, si se habla de porcentajes no se está siendo riguroso: hay que hablar de incidencia, aunque no existen datos previos para comparar.

¿Donde se hallan las evidencias de que está habiendo un reemplazo por serotipo 6A?: no las hay ni en España ni en otros países. Además se conoce desde hace muchos años que el serotipo 1 no se encuentra en la faringe, ya que invade directamente la sangre del niño.

El único serotipo que se ha demostrado que aumenta de forma significativa desde el inicio de la vacunación es el 19A, en el documento no indica las formas clínicas que condiciona este serotipo, si es responsable de meningitis o solo de bacteriemias etc. Solamente habla de un estudio aislado en el que se ha evidenciado un aumento de resistencias a penicilina no corroborado en otros estudios que analizan este fenómeno.

DM

Incremento en la incidencia y gravedad del empiema pleural en los últimos años que puede estar causado por un aumento en la circulación de serotipos más virulentos de *S pneumoniae* que requiere una vigilancia continuada.

AEP

El aumento de los empiemas paraneumónicos es una constante que se aprecia en publicaciones de todo el mundo desde el inicio de la década de 1990⁹⁻¹⁸. Los empiemas que aumentan no son solo los causados por *Streptococcus pneumoniae*, sino que hay otros microorganismos implicados. Implicar a la vacunación, como sutilmente se deja entrever en el DM, es una maniobra poco rigurosa. Los trabajos citados en el documento para confirmar este extremo^{9,10} omiten uno previo del mismo autor¹¹ publicado en 2002 y que ya advertía de este aumento antes de la era vacunal. Tampoco se indica que el serotipo 1 es el causante de la

mayor parte de empiemas paraneumónicos y se sabe que este serotipo tiene una predilección tradicional por los tejidos pulmonar y pleural, y una agresividad que provoca cuadros complejos y con largas evoluciones y consumo de recursos.

También se omite que el serotipo 1 es responsable de la mayor parte de los empiemas en USA^{9,10,11,13,15} (alta cobertura vacunal). Francia (media alta), España^{19,20} (cobertura media-baja) y Gran Bretaña^{12,14,16,17,18} (cobertura nula). Esto demuestra la independencia de este aumento del inicio de la vacunación neumocócica.

Cuando el documento se refiere al aumento en España de los empiemas paraneumónicos hace referencia a un artículo original y a una carta^{21,22}, publicados en Anales de Pediatría de enero de 2006. El análisis detallado de estos trabajos pone de relieve importantes limitaciones: el original de Eiros²¹ y colaboradores indica que el 20% de sus casos son empiemas paraneumónicos pero no indica si se han producido en la era pre o postvacunal ni cual es la etiología de dichos empiemas. El neumococo es causante del derrame en menos del 15% de ellos y no serotipa ninguno de los 18 casos.

Con respecto a la carta²² publicada en el mismo número de Anales a la que hacen referencia, se trata de una impresión del autor que a la vista de la línea de investigación emprendida por él y su grupo, hace unas reflexiones sobre cómo le parece que puede comportarse la ENI en un futuro, no haciendo ninguna conjetura sobre su posible relación con la vacunación.

La afirmación en el documento sobre el aumento de empiemas y complicaciones de neumonías en Andalucía, no está documentada ni referenciada para que pueda ser contrastada.

DM

Necesidad de reforzar la vacunación en los niños que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones de la vacuna PCV-7.

AEP

Se indica en el documento que los niños de riesgo que deben ser vacunados no lo son, debido a que en un estudio retrospectivo, que hizo el Ministerio en 2003 había 26 niños de riesgo que enfermaron, de los cuales 21 no habían sido vacunados y la consecuencia que sacan es que el 85% de los niños de riesgo para infección neumocócica en España, no estaban vacunados. Esto es, evidentemente, otra interpretación libre ya que los redactores del documento desconocen el número de niños de riesgo que hay, ni los que están o no vacunados. Para poder realizar tal conclusión sería necesaria una evaluación prospectiva.

DM

Necesidad, para seguir valorando las tendencias observadas, de realizar una vigilancia continua de la enfermedad neumocócica y de los serotipos responsables de la misma.

Inciden de nuevo en una necesidad evidente y que todos los profesionales de la medicina comparten. Lo preocupante es que no se esté realizando aún, y que además por no hacerlo, todos nuestros niños no se estén vacunando frente a la enfermedad neumocócica, a diferencia de los niños de los países de nuestro entorno

DM

Desde un punto de vista de salud pública, la introducción de ésta vacuna o de cualquier otra vacuna en el calendario de vacunación infantil tiene que tener presente entre otros aspectos, la carga de enfermedad grave prevenible y los posibles cambios en la epidemiología de la enfermedad derivados de su uso masivo.

AEP

Por supuesto que si, pero como ya hemos comentado, desconocemos los datos de partida y será imposible conocer la carga de la enfermedad si los responsables sanitarios no ponen los medios de vigilancia epidemiológica que desde un principio deberían haberse puesto en marcha.

Nota Final:

Al final del documento y antes de las conclusiones hay una referencia sobre la administración concomitante de Prevenar[®] con vacunas conjugadas frente a meningococo C, que nos interesa que los pediatras conozcan y valoren en su justa medida.

DM

La experiencia que aparece en dicha ficha técnica de Prevenar® sobre la administración concomitante de las dos vacunas, procede de ensayos realizados con una vacuna experimental de nueve serotipos de neumococo combinada con una vacuna de antígeno meningocócico C y cada antígeno conjugado con proteína diftérica CRM197. En los ensayos clínicos realizados con la combinación de ambas vacunas, y tras la primovacunación completa, las titulaciones de anticuerpos bactericidas de MenC fueron inferiores en los receptores de esta combinación comparadas con los que recibían la vacuna MenC sola, aunque casi todos los individuos alcanzaron titulación de al menos 1:8. No obstante, tras la primovacunación completa, a los 12 meses, las titulaciones de anticuerpos bactericidas de MenC mostraron una tendencia a disminuir en los niños que recibieron dicha administración concomitante, con respecto a los que recibieron la vacuna de MenC sola (2).

AEP

La cita que propone es la nº 2 que corresponde a la ficha técnica del Prevenar® y en el texto que sigue se puede ver lo que dice:

No se dispone de datos sobre la administración concomitante de vacunas meningocócicas conjugadas del grupo C, pero los datos obtenidos a partir de un estudio experimental que combina los mismos 7 antígenos conjugados de los serotipos neumocócicos incluidos en Prevenar y el antígeno meningocócico conjugado del serogrupo C de Meningitec no han demostrado interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos frente a cada uno de los antígenos individuales, sugiriendo que la administración concomitante de Prevenar y las vacunas meningocócicas conjugadas con CRM del meningococo del serogrupo C no causaría ninguna interferencia inmunológica cuando se administrasen de acuerdo a la pauta de vacunación primaria de tres dosis en el primer año de vida.

Habría que esperar a los estudios que haga el Ministerio de Salud Pública en UK con un esquema muy parecido al español ya que ha introducido Prevenar® en su Calendario este año 2006. Lo deseable sería que nuestro Ministerio promueva los estudios necesarios para aclarar las dudas y no depender exclusivamente de los estudios epidemiológicos que se hagan en otros países.

Hace un comentario que no aporta nada más que confusión por lo que si al Ministerio le parece que debe cambiar la directriz sobre la administración concomitante de las dos vacunas no debe esperar y debe recomendar la pauta que considere más oportuna. Eso sí "olvida" decir que el estudio al que hace referencia además de otras diferencias en el esquema de vacunación con vacuna antimeningocócica C, no se hizo con booster de MC en el segundo año de vida como se está haciendo en la actualidad en España. No nos parece por el momento, motivo para cambiar el esquema vacunal recomendado en el Calendario de la AEP.

Habría que esperar a los estudios que haga el Ministerio de Salud Pública en UK con un esquema muy parecido al español ya que ha introducido Prevenar® en su Calendario este año 2006. Lo deseable sería que nuestro Ministerio promoviera los estudios necesarios para aclarar las dudas y no depender exclusivamente de los estudios epidemiológicos que se hagan en otros países.

En cualquier caso se puede hacer un esquema de 3-5-7 para la vacunación con Prevenar® sin problemas, de igual manera se puede seguir con el esquema 2-4-6

Conclusión final de la AEP sobre el documento del Ministerio

El informe ministerial sobre el neumococo carece del rigor científico y de evidencias que sustenten las conclusiones que en él se establecen. Por ello, la AEP y su Comité Asesor Vacunal se reafirman en la inclusión de la vacuna neumocócica conjugada de siete serotipos en su Calendario vacunal y recomiendan a todos sus asociados que continúen vacunando frente al neumococo a los niños de los que son responsables de mantener su buena salud.

Desde la AEP se insiste a que el Ministerio articule los mecanismos para poner en marcha un sistema de vigilancia epidemiológica acorde con el sistema sanitario de nuestro país.

En la página web de vacunas de la AEP se podrá consultar este manuscrito con los comentarios sobre el DN, que la AEP quiere divulgar profusamente a los pediatras y profesionales que tengan responsabilidades con la salud y la prevención en niños y por supuesto a las autoridades sanitarias responsables de vacunas, tanto centrales como autonómicas.

Bibliografía

1. Fenoll A, Martín C, Muñoz R, Vicioso D, and Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *S.pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-66
2. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, and Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antibiotic Resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998;36:3447-3454
3. Hausdorff WP, Siber G, and Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-52.
4. Pineda V, M Domingo, H Larramona, A Pérez, F Segura, Fontanals d. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002;3:13-7
5. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, y Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. *Acta Paediatr* 2002;91:1251-6.
6. A Pérez, M Herranz, M Segura, E Padilla, L Torroba, G Durán, F Ferres, A Esteve and E Bernalola. Impact of blood-culture practices and antimicrobial resistance on the epidemiology of invasive pneumococcal infections in children. *ESPID. Basilea* Mayo 2006
7. <http://dxsp.sergas.es>
- 8.
9. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Parapneumonic Empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):250-254.
10. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):21-9.
11. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic

- empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):434-40.
12. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):499-504.
 13. Tan TQ, Mason EO, Jr., Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):1-6.
 14. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004;59(6):522-5.
 15. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113(6):1735-40.
 16. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, *Lancet* 1997;349:402-3
 17. Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax*.2006; 61: 179-180
 18. Fletcher M, Lenning J et al. Childhood empyema: Limited potential impact of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PIDJ* 2006;25(6):559-560
 19. Pineda V, Pérez A, Domingo M, Larramona H, Segura F, y Fontanals D. Neumonía neumocócica bacteriémica en la infancia. *An Esp Pediatr* 2002;57:408-13
 20. Bernaola E, de Arístegui J, Herranz M, Fernández C, et al. Incidencia y características de la neumonía neumocócica bacteriémica en niños entre 0 y 5 años en el País Vasco y Navarra. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 74 - 75
 21. Deirós Bronte L, B-A, F., García-Miguel MJ., Hernández González N., Peña García P., del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(1):40-5.
 22. Obando Santaella I, STD, Mateos Wichmann I, Torronteras Santiago R, León Leal JA. Incremento en la incidencia de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(2):173-186.

NOTA FINAL:

Cualquier duda que se pueda suscitar por este tema pueden dirigirse a la sección de preguntas y respuestas de la web de vacunas de la AEP <http://www.vacunasaep.org/>