



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Editorial

Vacunación antineumocócica en tiempos de COVID-19

Pneumococcal vaccination in times of COVID-19

Ángel Vila Córcoles^{a,b,*}^a Direcció d'Atenció Primària Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut, Unitat de Suport a la Recerca Tarragona-Reus, Tarragona, España^b IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, principalmente enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y neumonía neumocócica (NN), son un importante problema de salud en el mundo¹. La existencia de más de 90 serotipos distintos de *S. pneumoniae* ha complicado hasta ahora enormemente el desarrollo y evaluación de sucesivas formulaciones de vacunas antineumocócicas².

La «vieja» vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VNP23) fue comercializada en 1983 y ha sido recomendada desde entonces para personas mayores de 60-65 años y adultos con procesos de alto riesgo o susceptibilidad a la infección neumocócica, habiéndose reportado inicialmente una eficacia del 40-60% para prevenir ENI por serotipos vacunales (que representaban el 80-90% de los serotipos circulantes cuando la vacuna fue comercializada) entre individuos sanos inmunocompetentes, aunque un efecto protector frente a NN es más incierto³.

Tras observarse que la VNP23 no era inmunogénica en niños pequeños, años después se desarrolló una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) que sí resultaba inmunogénica en niños y que contenía los 7 serotipos más frecuentes en niños americanos cuando la vacuna fue comercializada en 2000. Inicialmente esta vacuna mostró un alto nivel de eficacia clínica para prevenir ENI causadas por serotipos vacunales entre los niños vacunados, aunque constatándose también diferencias de efectividad en distintas áreas geográficas según la prevalencia previa de serotipos en cada región. A diferencia de la vacuna polisacárida (que no tiene efectos sobre la colonización nasofaríngea) enseguida se vio que, en aquellos países donde la VNC7 fue introducida como vacuna infantil rutinaria, la vacunación tenía también un efecto protector indirecto en la población infantil y adulta no vacunada al reducirse la colonización nasofaríngea y la circulación de los 7 serotipos contenidos en la vacuna, resultando en una significativa reducción de la incidencia global de ENI durante los primeros años postintroducción de la VNC7⁴.

A pesar del indudable éxito inicial de la VNC7, como consecuencia del conocido fenómeno de reemplazo de serotipos y la aparición

de serotipos emergentes no contenidos en la vacuna, la VNC7 fue reemplazada años después por una nueva generación de vacunas conjugadas incorporando progresivamente más serotipos (VNC10 y VNC13). En vista de los buenos resultados observados en niños, la «nueva» VNC13 fue aprobada también para su posible uso en adultos (además de la clásica VNP23)⁴.

A día de hoy existe bastante uniformidad recomendando la VNC13 en los niños. Sin embargo, existe controversia sobre «a quién y qué vacuna» antineumocócica (VNP23 y/o VNC13) utilizar en los adultos. De hecho, las recomendaciones sobre vacunación antineumocócica en adultos son heterogéneas según distintos organismos, sociedades científicas, países y regiones⁵⁻⁸.

La VNP23 es recomendada (y financiada públicamente en España desde hace 20 años) para todas las personas mayores de 65 años y adultos de 18-64 años en algunas situaciones de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad cardíaca/respiratoria crónica, nefropatía/hepatopatía severa, diabetes y/o alcoholismo)⁵.

La VNC13, inicialmente vacuna pediátrica, fue autorizada para su posible uso en adultos en 2011, y distintos organismos (*Centers for Disease Control and Prevention* [CDC], Ministerio de Sanidad) aprobaron en 2012 la recomendación de VNC13 (secuencialmente con la VNP23) en pacientes considerados de muy alto riesgo (asplenia anatómica o funcional, inmunodeprimidos, fistulas de líquido cefalorraquídeo o implante coclear)⁹, estando estas indicaciones financiadas desde entonces públicamente en España⁵.

En 2014, tras evaluar los datos aportados por el estudio CAPITA¹⁰, los CDC recomendaron el uso sistemático de la VNC13 (secuencialmente VNC13 + VNP23) para todas las personas mayores de 65 años (con o sin otros factores de riesgo)¹¹, aunque reconocían que el grado de evidencia de esta recomendación era solo moderado y, de hecho, algunos expertos se mostraron en contra de esta recomendación y en España no fue seguida por el Ministerio de Sanidad en sus recomendaciones^{5,11}.

Desde entonces el uso de la VNC13 en adultos ha ido extendiéndose progresivamente en la práctica clínica a otros grupos considerados de riesgo «intermedio» (p. ej., enfermedad respiratoria crónica, cardiopatía o diabetes) aunque sin financiación pública en la mayoría de comunidades autónomas en nuestro país^{5,8}.

La principal ventaja de la VNC13 es su teórica mejor inmunogenicidad, siendo sus principales inconvenientes el elevado coste y su menor cobertura de serotipos en comparación con la VNP23. Sin

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: avila.tgn.ics@gencat.cat

embargo, las evidencias actualmente disponibles no permiten dilucidar cuál de ellas posee mayor «efectividad» clínica en la práctica. Al contrario de lo que sugieren algunas sociedades profesionales en nuestro país⁸, la pregunta sobre «qué vacuna antineumocócica es mejor en los adultos» continúa abierta. El argumento a favor de una vacunación dual (secuencialmente VNC13 + VNP23) pretende sumar las ventajas de cada una de las dos vacunas, pero obvia el tema de la más que dudosa eficiencia (coste-efectividad) de esta medida en la actualidad¹².

Los resultados reportados por el estudio CAPITA, ensayo clínico que evaluó la eficacia de la VNC13 frente a placebo en 85.000 personas mayores de 65 años en Holanda durante 2009–2012¹⁰, no pudieron demostrar una eficacia significativa de la VNC13 para prevenir ENI y/o NN en el subgrupo de pacientes inmunodeprimidos (que son precisamente aquellos en quienes más se indica esta vacuna). Asimismo, aunque el citado estudio CAPITA mostró una eficacia vacunal significativa para prevenir ENI y NN causadas por alguno de los 13 serotipos vacunales, ello debería ser interpretado con cautela puesto que las estimaciones de eficacia reportadas no difieren esencialmente de las estimadas para la VNP23 en la última revisión Cochrane³, y además el número total de casos prevenidos entre los sujetos vacunados del estudio CAPITA fue relativamente bajo (concretamente 21 casos de ENI y 27 de NN prevenidos sobre una población total de más de 300.000 personas-año vacunadas)¹⁰.

Después del ensayo CAPITA, en 2018 fueron publicados 3 estudios observacionales que evaluaban la efectividad de la VNC13 en adultos americanos y europeos mostrando resultados divergentes^{13–15}, e incluso uno de ellos (que incluía una cohorte de más de 2 millones de personas mayores de 50 años seguidas durante 2015–2016 en Cataluña) reportó un inesperado incremento de incidencia y riesgo ajustado de hospitalización por neumonía (neumocócica y por todas las causas) entre los sujetos vacunados¹⁵.

En su última actualización (noviembre 2019) los CDC retiraron su anterior recomendación de VNC13 sistemática para todas las personas mayores de 65 años tras considerar que el uso generalizado de la VNC13 en los niños ha reducido (y continúa reduciendo) la incidencia de ENI/NN causada por VNC13 serotipos en los adultos (por un efecto protector indirecto de la vacunación infantil al reducirse la colonización nasofaríngea y la circulación de VNC13 serotipos en la población)⁶. En este informe los CDC recomiendan VNP23 sola para todas las personas mayores de 65 años y únicamente recomiendan la vacunación sistemática con VNC13 para individuos inmunodeprimidos y eventualmente para algunos individuos en los que el criterio clínico considere que presentan un riesgo muy elevado de infección neumocócica⁶.

En España, mientras que el Ministerio de Sanidad mantiene recomendaciones muy similares a las actuales de los CDC^{5,6}, un documento de consenso de 18 sociedades profesionales recomienda «vacunación antineumocócica con VNC13, además de los pacientes inmunodeprimidos, a los sujetos inmunocompetentes tanto sanos >65 años, como aquellos con otras enfermedades de base o factores de riesgo como enfermedad respiratoria crónica (incluyendo EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica, enfermedad cardiovascular crónica (incluyendo insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, hipertensión con afectación cardíaca y pacientes con patología cerebrovascular), diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, abuso del alcohol, fumadores y exfumadores»⁸.

Los principales argumentos contemplados para una recomendación general de vacunación antineumocócica en adultos con condiciones de riesgo y/o edad avanzada se apoyan en la más alta incidencia de ENI y NN en estos individuos^{1,8}, pero en realidad no existe una evidencia clara de la efectividad de la vacunación (que es diferente a la eficacia de la vacuna) en estas personas^{3,5,6,15}. De hecho, tener un riesgo incrementado de padecer una

infección neumocócica no implica necesariamente que la vacunación de estas personas vaya a ser una medida efectiva y eficiente en la práctica. Las indicaciones antes mencionadas están, en nuestra opinión, largamente sobreestimadas puesto que se incluyen en ellas pacientes con cualquier magnitud de riesgo aumentado (desde 10–12 veces en inmunocomprometidos a solo 1,2–1,5 veces en diabéticos o fumadores)⁸.

En nuestra opinión, hoy por hoy no está justificado administrar VNC13 de forma sistemática en las personas mayores, de acuerdo con la recomendación actual de los CDC y la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad^{5,6}, y en contra de lo propuesto en el manifiesto de las 18 sociedades profesionales publicado en la *Revista Española de Quimioterapia*⁸. En este sentido debe comentarse que el citado manifiesto fue publicado en su primera versión en 2013 (es decir, sorprendentemente 2 años antes de que los resultados finales del ensayo CAPITA fuesen publicados en 2015), sus conclusiones son sesgadas pues se limitan a proponer que se ponga preferentemente la VNC13 (sin especificar si conviene o no administrar también al cabo de unos meses la VNP23 para incrementar la cobertura de serotipos), y la mayoría de autores firmantes tienen conflictos de interés en el tema (lo cual debería ser motivo de reflexión para todos).

Debe señalarse que el número total de casos de ENI notificados al Sistema de Información Microbiológica en España ha crecido ininterrumpidamente en los últimos años (desde 1.237 casos en 2014 hasta 3.796 casos en 2018) a pesar del incremento de las coberturas de vacunación antineumocócica¹⁶. Aunque esta tendencia ascendente puede estar influida por algunos cambios introducidos en el sistema de notificaciones (la ENI es enfermedad de declaración obligatoria desde 2016), no puede descartarse un agotamiento del potencial impacto actual de los programas de vacunación con la VNC13 (y también la VNP23 que comparte 12 serotipos con ella).

No existen datos publicados sobre incidencia poblacional de ENI y/o NN durante 2020 en nuestro país, aunque algunos microbiólogos y clínicos han constatado una reducción de los casos diagnosticados durante la época COVID en comparación con años anteriores. En Cataluña, en una cohorte poblacional que incluye 2.234.000 personas mayores de 50 años adscritas a 274 Áreas Básicas de Salud gestionadas por el *Institut Català de la Salut*, durante 2019 se produjeron 762 casos hospitalizados de ENI (códigos diagnósticos CIE-10: G00.1, A40.3 y/o B95.3), mientras que esta cifra fue un 7,6% inferior durante 2020 (704 casos). Se ha observado una reducción aún mayor en las NN (CIE-10: J13) con un descenso del 21,9% en el número de casos durante 2020 (1.794 casos) en comparación con 2019 (2.296 casos) (datos del autor, procedentes del estudio SIDIAP-EPIVAC3 pendiente de publicación).

También se ha reportado un considerable descenso en los casos de ENI durante el periodo COVID en otros países como Inglaterra, donde la incidencia de ENI durante 2019–2020 fue de 7,6/100.000; n=3.964 casos) lo que representa un descenso del 30% en comparación con el periodo 2018–2019 (10,9/100.000; n=5.666 casos), con importantes reducciones reportadas en todos los grupos de edad y observándose una distribución de serotipos similar a años previos¹⁷.

Como justificación para ampliar la financiación pública de la VNC13 en adultos se ha argumentado que las coinfecciones ENI/COVID se asocian con una letalidad alta (9–32% en diferentes series)^{18,19}. Es cierto que esas coinfecciones presentan una mortalidad alta (principalmente en ancianos y pacientes ingresados en UCI) pero en realidad la letalidad no es sustancialmente mayor que la descrita hasta ahora en ENI simples en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades¹.

Aunque improbable (escasa evidencia hasta la fecha), es posible que pueda haber algún tipo de interrelación entre *S. pneumoniae* y SARS-CoV-2¹⁸. Sin embargo, la rareza hasta ahora de las coinfecciones ENI/COVID (0,1–3% en distintos estudios)¹⁸, distribución

etaria y distribución de serotipos (similares a años anteriores) no justifica, en nuestra opinión, una modificación de las actuales recomendaciones de vacunación antineumocócica en estos momentos de tribulación.

En los próximos años, con la llegada de una vacuna conjugada con cobertura serotípica cercana o similar a la actual VNP23 (p. ej., la VNC20)²⁰, el principal problema a dilucidar en relación con la vacunación antineumocócica será «a quién vacunar/revacunar» y no «qué vacuna utilizar».

Como asignatura pendiente desde hace años, quizás más cerca de ser aprobada aprovechando la experiencia con las vacunas COVID, la obtención de una vacuna antineumocócica de nueva tecnología (que pueda proporcionar protección completa independiente del serotipo) es una ilusionante aspiración.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés en el tema.

Agradecimientos

Gracias a Eva Satué, Cinta de Diego y Ángel Vila-Rovira por su ayuda en la preparación del manuscrito, así como al Instituto de Salud Carlos III por su financiación del estudio EPIVAC3 (expediente PI20/01223) cuyos datos aún no publicados son citados en este artículo.

Bibliografía

1. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med.* 2018;137:6–13.
2. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83–93.
3. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
4. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:617–24.
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunas y Programa de Vacunación. Enfermedad Neumocócica Invasiva. Recomendaciones de vacunación actuales acordadas en el Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud (CISNS) [consultado 30 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/profesionales/enfNeumococcalInvasiva.htm>
6. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide

- vaccine among adults aged ≥ 65 years: Updated recommendations of the ACIP. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:1069–75.
7. Bonnaville C, Mertens D, Peetermans W, Cobbaert K, Ghesquiere B, Deschodt M, et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:785–91.
8. Gonzalez-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:142–68.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816–9.
10. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114–25.
11. Centers for Disease Control and Prevention. 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;63:822–5.
12. Treskova M, Scholz SM, Kuhlmann A. Cost Effectiveness of elderly pneumococcal vaccination in presence of higher-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination: systematic literature review with focus on methods and assumptions. *Pharmacoeconomics.* 2019;37:1093–127.
13. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A Test-negative design. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1498–506.
14. Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ Open.* 2018;8:e019034.
15. Vila-Córcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, Satué E, Diego C, Vila-Rovira A, et al. Clinical effectiveness of 13-valent and 23-valent pneumococcal vaccination in middle-aged and older adults: The EPIVAC cohort study, 2015–2016. *Vaccine.* 2020;38:1170–80.
16. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid, 2020 [consultado 10 Dic 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE.Informe_anual_2017-2018.pdf
17. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection with SARS-CoV-2: prospective national cohort study, England. *Clin Infect Dis.* 2021;72:e65–75.
18. McIntosh SDG, Feemster K, Rello J. Protecting adults at risk of pneumococcal infection and influenza from exposure to SARS-CoV-2. *Hum Vaccin Immunother.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1957647>.
19. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:266–75.
20. Hurley D, Griffin C, Young M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1489–97.