

# Recomendaciones para la vacunación neumocócica en fumadores

---

*Grupo de trabajo del Área de tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR:* Dr. Carlos A. Jiménez Ruiz, Dr. Segismundo Solano Reina, Dr. Juan Antonio Riesco Miranda, Dra. Neus Altet Gómez, Dr. Jaime Signes-Costa Miñana, Dr. José Javier Lorza Blasco, Dra. Ángela Ramos Pinedo, Dra. Eva de Higes Martínez, Dr. Vicente Plaza Valía, Dr. José Luis Celdrán Gil, Dr. Manuel Ángel Martínez Muñiz, Dr. Antonio Santacruz Seminami, Dr. José Ignacio de Granda Orive.

*Grupo de trabajo de Tabaquismo de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN:* Dr. José Luis Díaz-Maroto Muñoz, Dr. Raúl de Simón Gutiérrez, Dr. Francisco Javier Alonso Moreno, Dra. Natacha Hernández Pérez.

*Grupo de trabajo de Actividades Preventivas y Salud Pública de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN:* Dra. Esther Redondo Margüello, Dra. Carmen Gómez González, Dra. Dulce Ramírez Puerta, Dra. Agustina Cano Espín.

*Grupo de Trabajo de Respiratorio de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN:* Dr. José Antonio Quintano Jiménez, Dr. José Hernández Úrculo, Dr. Antonio Hidalgo Requena, Dr. José Tomás Gómez Saenz.

## INTRODUCCIÓN

En el humo del tabaco se han descrito hasta 4.500 sustancias tóxicas, la mayor parte de ellas con capacidad patogénica para el ser humano<sup>(1)</sup>. Muchas de estas sustancias alteran los mecanismos de defensa pulmonares y facilitan que las infecciones bacterianas respiratorias se produzcan más frecuentemente en fumadores que en no fumadores<sup>(2,3)</sup>. Se ha encontrado que la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se desarrolla con mayor frecuencia entre fumadores y que el germen etiológico implicado más frecuentemente es el *Streptococcus pneumoniae*<sup>(4,5)</sup>. Por otro lado, se sabe que la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es más frecuente en fumadores activos, en fumadores pasivos y en exfumadores de menos de cinco años de evolución que en aquellos que nunca han fumado<sup>(6)</sup>. Todos estos datos señalan al tabaquismo como uno de los principales factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAC y de ENI.

Desde el año 1999 está disponible en España la vacuna anti-neumocócica polisacárida 23 valente (VNP-

23) que contiene antígenos capsulares purificados de 23 serotipos, pero que induce una respuesta independiente de las células T, con lo cual no produce memoria inmunológica y ello le resta eficacia a largo plazo<sup>(7)</sup>. Más recientemente, en octubre del año 2011, ha sido aprobada en Europa la vacuna antineumocócica conjugada que contiene 13 antígenos capsulares polisacáridos conjugados en la proteína transportadora CRM y que representan más del 60% de los serotipos causantes de ENI en España. Se trata de la nueva vacuna VNC-13, que viene a cubrir 6 serotipos adicionales sobre la antigua VNC-7<sup>(8)</sup>. Una de las principales ventajas de esta vacuna es que, al ser conjugada, es capaz de inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmune T-dependiente que permite mejorar la respuesta inmunológica en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugados<sup>(9)</sup>.

A lo largo de este documento se comentarán las razones que explican la mayor frecuencia de infecciones bacterianas en los fumadores, así como la mayor prevalencia de NAC y de ENI en este grupo de sujetos. Igualmente, se expondrán las ventajas de la reciente

2 vacuna VNC-13 sobre las vacunas más antiguas; y para terminar se mostrarán las recomendaciones de este grupo de trabajo sobre la vacunación neumocócica en fumadores. Queremos hacer notar que, recientemente, un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR, constituido por miembros de las Áreas de Tabaquismo y de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias publicó una editorial en la Revista *Prevención del Tabaquismo* en la que se esbozaban unas recomendaciones para la vacunación antineumocócica en fumadores<sup>(10)</sup>. El presente artículo muestra su total acuerdo con lo expresado en aquel y pretende establecer más claramente la indicación de vacunación en algún grupo de riesgo que no se especificó en las anteriores recomendaciones.

## RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE TABACO E INFECCIONES RESPIRATORIAS

Existen tres factores que contribuyen fundamentalmente a un mayor riesgo de infecciones bacterianas, de NAC y de ENI en los fumadores: la disminución del aclaramiento pulmonar y nasal, el aumento de la adherencia bacteriana y los cambios en las respuestas inmunes, innata y adaptativa, que se operan en el grupo de fumadores<sup>(11,12)</sup>. En este sentido, es de destacar que los macrófagos alveolares de los fumadores están incrementados en número y, además, están activados. Las interleukinas 6 y 8 están disminuidas en su producción y la interleukina 1 intra-macrofágica está aumentada; además, se ha detectado una disminución de la actividad citotóxica de las células NK y un descenso de las inmunoglobulinas frente a adenovirus<sup>(11-13)</sup>.

Diferentes estudios han encontrado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAC. Así, en un estudio de base poblacional, de casos y controles, realizado en nuestro país por Almirall et al en el que fueron identificados 1.336 casos de NAC sobre una población de 859.033 sujetos, en el análisis multivariante se encontró que el consumo de tabaco era un factor de riesgo para el desarrollo de este proceso: OR: 1,48 (1,14-1,86)<sup>(14)</sup>. Además, en otro estudio del mismo autor se encontró que había una relación dosis/respuesta entre el consumo de tabaco y la posibilidad de desarrollar NAC. De tal manera que, a una mayor duración del consumo de tabaco, a un mayor número de cigarrillos consumidos y a un más alto número de años/paquete, la posibilidad de desarrollar NAC

Tabla 1. Relación entre tabaquismo activo y pasivo y riesgo de desarrollar ENI

Estatus tabaquismo	Odds ratio (95%IC)*	p
Fumador activo	4,1 (2,4-7,3)	< 0,001
Exfumador	1,1 (0,5-2,2)	0,91
Fumador pasivo	2,5 (1,2-5,1)	0,01
Fumador 1-14 CD	2,3 (1,3-4,3)	0,06
Fumador 15-24 CD	3,7 (1,8-7,8)	< 0,001
Fumador 25 o más CD	5,5 (2,5-12,9)	< 0,001
Fumador 1-14 A/P	1,5 (0,9-2,5)	0,1
Fumador 15-29 A/P	3,0 (1,4-6,6)	0,006
Fumador 30 o más A/P	3,2 (1,6-6,9)	0,002
Exfumador menos de 5 años	3,5 (1,3-9,8)	0,02
Exfumador de 5 a 9 años	3,7 (1,1-13,2)	0,04
Exfumador de 10 o más años	0,6 (0,2-1,3)	0,18
Fumador pasivo (4 o menos horas/día)	2,4 (0,9-6,3)	0,08
Fumador pasivo (más 4 horas/día)	3,9 (1,0-16,1)	0,05

CD: Cigarrillos al día. A/P: Años/paquete. \*Odds ratio ha sido ajustada para múltiples variables. Modificada de Nuorti et al<sup>6</sup>.

era más alta. Incluso, se observó que las posibilidades de desarrollar este proceso disminuían al dejar de fumar, de tal manera que caían por debajo del 50% tras cinco años del abandono del tabaco<sup>(15)</sup>. Es destacable que otros estudios han encontrado que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el padecimiento de NAC severa de etiología neumocócica<sup>(16,17)</sup>.

Además, el tabaquismo se ha mostrado como el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de ENI en adultos inmunocompetentes en un estudio de base poblacional<sup>(6)</sup>. Los autores de este estudio analizaron a todos los sujetos inmunocompetentes que habían padecido ENI en diferentes ciudades de EEUU y Canadá. Un total de 228 sujetos fueron identificados y un total de 301 fueron utilizados como controles. Los autores encontraron que ENI se asoció significativamente con el consumo de tabaco (Odds ratio, 4,1 95%IC 2,4 a 7,3). Además, había una relación dosis/respuesta positiva no solo con el número de paquetes/año consumido, sino también con el tiempo de abandono de consumo (Tabla 1)<sup>(6)</sup>. Es más, se encontró un riesgo de desarrollar ENI atribuible al tabaquismo pasivo, que alcanzó el 17%<sup>(6)</sup>.

## VACUNAS ANTI-NEUMOCÓCICAS DISPONIBLES EN ESPAÑA

En nuestro país existen dos tipos de vacunas antineumocólicas: la de polisacáridos capsulares 23 valente (VNP-23) y la de polisacáridos conjugados 13 valente (VNC-13).

La VNP-23 contiene antígenos capsulares purificados de 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), que representan el 76% de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de ENI en España. Esta vacuna induce una respuesta independiente de las células T en el 80% de los adultos sanos, aunque la magnitud de la respuesta varía según los distintos serotipos incluidos en la misma y la edad del sujeto<sup>(7)</sup>. Entre las principales limitaciones de la VNP-23, destacan las siguientes:

- Inmunidad vacunal de corta duración (3 a 10 años) y necesidad de revacunación en personas de alto riesgo.
- Ausencia de memoria inmunitaria. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario mediante las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de las células T. El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos con escasa avidez y afinidad por el antígeno. Tras el contacto del linfocito B con el antígeno no queda ningún recuerdo en el sistema inmunitario y, ante un nuevo contacto con el mismo antígeno, se producirá en el mejor de los casos una respuesta similar a la inicial<sup>(18)</sup>.
- Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones<sup>(19)</sup>.
- No actúa sobre la colonización nasofaríngea. Por lo tanto, no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocólicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas de neumococo resistentes a los antibióticos<sup>(20)</sup>.

La VNC-13 contiene 13 polisacáridos capsulares (4,6B,9V,14,18C,19F,23, 1,3,5,6A,7F,19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM, que representan más del 60% de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de ENI en España<sup>(8)</sup>.

Las principales ventajas de esta nueva vacuna frente a las anteriores son las siguientes:

- La tecnología de conjugación permite inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmune T-depen-

diente que mejora la respuesta inmune y genera memoria inmunológica en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugados<sup>(9)</sup>.

- La VNC-13 genera respuestas de Ig A en las mucosas, lo cual disminuye la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, por reducirse la circulación de neumococos, y produciéndose una inmunidad de grupo que dificulta la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos<sup>(21,22)</sup>.
- La VNC-13 produce una disminución de la enfermedad causada por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos<sup>(23)</sup>.
- La administración inicial de VNC-13 genera memoria inmune que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (VNC-13 o VNP-23), induciendo un efecto de sumación (efecto *booster*), hecho que no se observa cuando la vacunación inicial es con vacuna no conjugada<sup>(24,25)</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN ANTI-NEUMOCÓCICA EN FUMADORES

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios previamente comentados, nuestros grupos de trabajo recomiendan la vacunación anti-neumocócica utilizando una sola dosis de vacuna de polisacáridos conjugada 13 valente (VNC-13) en los siguientes grupos de sujetos:

- Fumadores de cualquier edad sin co-morbilidad y que tienen una carga de consumo de al menos de 15 o más año/paquete
- A todos los fumadores, independientemente de su edad e intensidad y/o carga de consumo, que padecen enfermedades respiratorias (EPOC, bronquiectasias, asma, neumonía, EPID, etc.).
- Al grupo de exfumadores que tienen una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Segovia de Pablo, Iglesias Dorado PP. Composición físico-química de la planta y del humo del tabaco. En: Jimenez Ruiz CA, Fagerström KO (eds). Tratado de Tabaquismo. 3ª Edición. Madrid: Aula Médica; 2012. p. 113-124.
- Bagaitkar J, Donald R Demuth RD. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. Tob Ind Dis. 2008; 4-12.

- 4 3. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med.* 2011; 269: 258-69.
4. WHO. World Heart Repport 1999: Making a Difference. Geneva: WHO; 1999.
5. Salleras L, Domínguez A, Izquierdo C. Epidemiología de la enfermedad neumocócica en el adulto. En: Moraga Llop FA. La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. 2010. p. 113-26.
6. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak M, et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 681-9.
7. A. Koskela M, Leinonen M, Häivä VM, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1986; 5: 45-50.
8. Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults – a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 176-9.
9. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 736-42.
10. Almirall J, Bello S, Riesco Miranda JA, Romero Palacios PJ, Jimenez Ruiz CA, Blanquer J, et al. Vacuna neumocócica en fumadores. *Prev Tab.* 2012; 14: 8-10.
11. Hodge S, Hodge GI, Ahern J. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 37: 748-55.
12. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med.* 2011; 269: 258- 69.
13. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34: 258-65.
14. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008; 31: 1274-84.
15. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzó X, Bolivar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest.* 1999; 116: 375-9.
16. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host and pathogen related factors and outcomes. *Thorax.* 2010; 65: 77-81.
17. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine.* 2007; 86: 103-11.
18. Centers for Disease Control. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP) polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR* 1985; 34(15): 201-5.
19. WHO. [www.who.int/immunization/PPV23\\_Additional\\_summary\\_Duration\\_protection\\_revaccination.pdf](http://www.who.int/immunization/PPV23_Additional_summary_Duration_protection_revaccination.pdf). Accessed December 12, 2012.
20. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schereder D, Parcels V, Margolis A et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1453-60.
21. Klugman K P. Eficacia y efectividad de las vacunas anti-neumocócicas conjugadas. En: De Quadros CA, editor. *Vacunas: Prevención de enfermedades, protección de la salud.* Washington: OPS-OMS; 2004. p. 114-118.
22. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 547-55.
23. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 187-95.
24. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults, 50-64 years of age. En: 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano, 7-10 May 2011.
25. Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2002; 1: 399-10.