

Nuevas vacunas antineumocócicas

M.^a JOSÉ CILLERUELO Y ROI PIÑEIRO

Unidad de Infectología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.
mjose.cilleruelo@salud.madrid.org; roipineiro@telefonica.net

Introducción

Las infecciones por neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) continúan siendo una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. Las formas de infección neumocócica en niños se pueden clasificar en:

- Enfermedades invasoras: bacteriemias, meningitis, neumonías bacteriémicas.
- Infecciones no invasoras: otitis media aguda, sinusitis, neumonías.

El neumococo es un colonizador habitual de la nasofaringe, pero cada serotipo tiene una capacidad colonizadora e invasora diferente. En los últimos años se han producido cambios indiscutibles en la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en todo el mundo^{1,2}. Por una parte, la presión antibiótica favorece la selección de cepas resistentes y cambios en la colonización nasofaríngea, y por otra, la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente ha influido en el reemplazo de los serotipos colonizadores y puede dar lugar a un incremento de enfermedad por serotipos no vacunales^{3,4}.

Razones para el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) Prevenar[®] fue comercializada por Wyeth en EE.UU. en el año 2000 y en Europa en 2001. La repercusión sobre la carga global de enfermedad ha sido indudable, con disminución del 60-90% de casos de ENI⁵. Paralelamente, se han producido variaciones en la prevalencia de los diferentes serotipos neumocócicos, y se ha encontrado una disminución de enfermedad causada por serotipos vacunales y aumento de los no vacunales⁶. Los serotipos neumocócicos cuya prevalencia se ha incrementado de forma más significativa han sido: 1, 5, 7F y 19A.

Por otra parte, el cambio observado en la prevalencia de los distintos serotipos se ha visto acompañado de una variación de los cuadros clínicos. La más importante ha sido el fuerte ascenso en la frecuencia de empiemas y neumonías bacteriémicas según datos de numerosos países, incluido España. El serotipo más frecuentemente implicado en este incremento ha sido el 1, seguido del 19A, 3 y 7F^{7,8}.

Diversos estudios han mostrado una reducción significativa en la incidencia de meningitis neumocócica, especialmente

Puntos clave

- Los cambios en la epidemiología de la enfermedad neumocócica justifican la necesidad de ampliar la protección a un mayor número de serotipos de neumococo.
- El desarrollo de las nuevas vacunas antineumocócicas se ha basado en la ampliación del número de serotipos de neumococo incluidos y la selección de nuevas proteínas transportadoras para su conjugación.
- Las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas VNC10 y VNC13 ofrecen la posibilidad de alcanzar una efectividad superior frente a la enfermedad neumocócica que la conseguida con la vacuna heptavalente. Se pueden coadministrar con el resto de vacunas del calendario habitual.

- La VNC10 contiene una nueva proteína transportadora, la proteína D de *Haemophilus influenzae*, mediante la cual pretende no sólo incrementar la cobertura frente a los serotipos de neumococo con mayor capacidad invasora, sino también ampliar la eficacia frente a la otitis media aguda.

- La VNC13 pretende ofrecer la protección más amplia y con la mayor cobertura posible en las diferentes zonas geográficas, frente a los distintos serotipos de neumococo responsables de la enfermedad neumocócica.

de los casos producidos por serotipos vacunales. Este descenso, sin embargo, se ha visto acompañado de un incremento de los casos producidos por serotipos no vacunales, sobre todo 19A^{9,10}. También se ha comprobado un cambio en la etiología de la otitis media aguda, con reducción de *Streptococcus pneumoniae* e incremento de *Haemophilus influenzae* no tipable¹¹.

En relación con las resistencias del neumococo a los antibióticos, una gran proporción de las mismas se asocia a los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 19A y 23F, todos ellos colonizadores frecuentes de la nasofaringe, y por lo tanto expuestos a la presión selectiva de los antibióticos¹². La disminución de la colonización nasofaríngea por las cepas vacunales tras la introducción de la VNC7 es, probablemente, el principal mecanismo por el que estas vacunas disminuyen las resistencias¹³.

De todo lo anterior se desprende que los cambios producidos en la epidemiología de la enfermedad neumocócica justifican la necesidad de ampliar la protección a un mayor número de serotipos de neumococo.

Nuevas vacunas antineumocócicas

Las principales características en el diseño de las nuevas vacunas antineumocócicas han sido la inclusión de mayor número de serotipos y la selección de nuevas proteínas transportadoras para su conjugación. Se han desarrollado varias combinaciones, siendo dos las vacunas que han completado el desarrollo clínico requerido para su comercialización: una vacuna decavalente (VNC10) Synflorix® (GlaxoSmithKline) y una vacuna tridecavalente (VNC13) Prevenar 13® (Pfizer). Ambas vacunas han sido aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), basándose en los niveles de anticuerpos frente al polisacárido capsular y en los títulos de actividad opsonofagocítica que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido como parámetros indirectos de protección¹⁴, ya que no resultaba ético realizar estudios de eficacia en ENI, enfermedad para la que ya existe una vacuna eficaz como es Prevenar®.

Vacuna antineumocócica conjugada decavalente (VNC10)

Esta vacuna fue autorizada por la EMA en marzo del 2009, con indicación para la prevención de la ENI y OMA por neumococo en niños de 6 semanas a 2 años de edad. En España está disponible desde finales de agosto de 2009. Contiene polisacáridos para los mismos serotipos neumocócicos que la VNC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), más los serotipos 1, 5 y 7F (fig. 1). Como proteína de conjugación utiliza la proteína D, una forma no lipídica recombinante de la proteína D de *H. influenzae* no tipable, en todos los serotipos neumocócicos, excepto en el 18C y en el 19F, conjugados con toxoide tetánico y diftérico, respectivamente.

Estudios de no inferioridad inmunológica han demostrado que, aplicando los criterios establecidos por la OMS, la VNC10 no es inferior a la VNC7 para los serotipos comunes. Además, para los serotipos adicionales contenidos en esta vacuna, la respuesta inmunológica inducida cumple los parámetros de protección establecidos, y la dosis de refuerzo genera una adecuada memoria inmunológica para todos los serotipos que contiene¹⁵.

Existen también estudios que demuestran que la vacuna decavalente puede utilizarse como dosis de recuerdo en primovacunados con Prevenar®, obteniéndose una respuesta similar para los serotipos que comparten ambas vacunas¹⁶. La VNC10 puede coadministrarse con otras vacunas del calendario, ya que no se producen interferencias significativas en la inmunogenicidad ni mayor reactogenicidad¹⁷.

Vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente (VNC13)

Esta vacuna contiene polisacáridos para 13 serotipos neumocócicos conjugados con el toxoide diftérico CRM197: los 7 serotipos de la VNC7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A (fig. 2). La VNC13 fue aprobada por la EMA en diciembre de 2009, indicada para la prevención de la ENI, neumonía y OMA causada por neumococo en niños entre 6 semanas y 5 años de edad y ha sido comercializada recientemente en España.

Los estudios realizados demuestran que la VNC13 es tan eficaz como VNC7 en la prevención de la enfermedad neumocócica causada por los 7 serotipos comunes, y que además amplía la cobertura de la VNC7 contra la enfermedad neumocócica causada por los 6 serotipos adicionales. La VNC13 cumple los criterios de no inferioridad inmunológica frente a la VNC7 para los serotipos comunes, así como los parámetros de protección frente a los 6 serotipos que amplía, considerando los criterios inmunológicos establecidos por la OMS. La dosis de refuerzo induce una adecuada memoria inmunológica. No existen interferencias inmunológicas significativas ni se incrementa la reactogenicidad cuando se coadministra con otras vacunas del calendario¹⁸.

Diversos estudios indican que sólo es necesaria una dosis de VNC13 como recuerdo en primovacunados con VNC7 para obtener una adecuada respuesta inmunitaria para los 6 serotipos adicionales. Además, ya que para los 7 serotipos comunes las 2 vacunas son idénticas y el perfil de inmunogenicidad es similar, se puede recomendar sustituir la VNC7 por la VNC13 para completar la pauta en cualquier momento del calendario, tanto en la primovacunación como en la dosis de recuerdo¹⁹.

La pauta actual de primovacunación para ambas vacunas consiste en 3 dosis con un intervalo mínimo de un mes entre ellas. Se recomienda una dosis de recuerdo al menos 6 meses después de la primovacunación, preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad. La VNC10 sólo está aprobada hasta los 24 meses de vida, mientras que la VNC13 lo está hasta los 5 años^{16,19}.

Es indudable que estas vacunas desempeñan un papel importante en el control de la ENI al disminuir la carga global de la enfermedad. Específicamente, la prevención de las infecciones por los serotipos 1 y 5 se traducirá en una disminución de las neumonías bacteriémicas y las que cursan con empiema. La repercusión sobre el 19A también puede disminuir la carga de ENI en forma de empiema y meningitis, así como las tasas de resistencias de neumococo a los antibióticos²⁰. Resulta más difícil cuantificar la repercusión de las nuevas vacunas en la carga de enfermedad no invasora, ya que los marcadores indirectos de protección no están tan bien definidos en la neumonía y la OMA como en la ENI. Es muy posible que la VNC13 amplíe la efectividad frente a OMA observada con la VNC7 al incluir serotipos implicados en la misma, como el 19A. Por otra parte, la vacuna predecesora de la VNC10, una vacuna 11-valente

experimental, redujo la incidencia de cualquier tipo de OMA en un 33,6%, y la reducción fue del 35% para la OMA por *H. influenzae* no tipable²¹.

También es difícil predecir el papel de las nuevas vacunas en la prevención de neumonías neumocócicas no bacteriémicas. Aunque el 10-40% de las neumonías de los niños son neumocócicas, no existen estudios amplios que determinen los serotipos implicados, aunque es probable que sean los mismos que los causantes de neumonías bacteriémicas²². De ser así, las nuevas vacunas pueden mejorar la efectividad ya comprobada con la VNC7 en la prevención de estas neumonías.

Pautas de transición entre vacunas antineumocócicas

Dado que ambas vacunas están ya disponibles en nuestro país, y basándose en las especificaciones e indicaciones de las fichas técnicas de ambas vacunas, es necesario definir las estrategias de transición²³ para pacientes que hayan recibido dosis previas de vacunas antineumocócicas conjugadas.

Los esquemas de transición de la VNC7 a la VNC13 en niños que no han completado la vacunación y el rescate en niños completamente vacunados se presentan en la tabla 1. Las VNC7 y VNC13, con el mismo *carrier* proteico, son totalmente intercambiables, de manera que cualquier niño en el que se haya iniciado la vacunación con VNC7, podrá continuar con VNC13 hasta completar la inmunización¹⁹.

Por el contrario, la VNC10, con distinta proteína de conjugación, no puede intercambiarse en la serie de primovacunación con la VNC7. Sin embargo, esta vacuna podría utilizarse como dosis de refuerzo en el segundo año de vida en aquellos niños que hayan completado la serie de primovacunación con 3 dosis de VNC7¹⁶. Los individuos que han iniciado la vacunación con VNC10 deben completar toda la serie de inmunización (primovacunación y refuerzo) con la VNC10 y no existen datos que documenten la intercambiabilidad, ni la transición a la VNC13.

En los niños vacunados con VNC7 que no hubieran recibido en la primovacunación, al menos, 2 dosis de VNC13, la ficha técnica establece la indicación de administrar 2 dosis de esta vacuna, separadas por un intervalo mínimo de 2 meses. No obstante, se contempla como alternativa la administración de una sola dosis

Tabla 1. Pautas de transición de la VNC7 a la VNC13 en niños que no han completado la vacunación y rescate en niños completamente vacunados

	Serie primaria			Refuerzo	Rescate
	2 meses	4 meses	6 meses	≥ 12 meses	24-59 meses
Niño 1	VNC7	VNC13	VNC13	VNC13	-
Niño 2	VNC7	VNC7	VNC13	VNC13 ^a	-
Niño 3	VNC7	VNC7	VNC7	VNC13 ^a	-
Niño 4	VNC7	VNC7	VNC7	VNC7	VNC13

^a: En niños entre 12 y 23 meses se puede completar la pauta de vacunación con sólo una dosis basándose en recomendaciones oficiales.

Tomada de Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría²⁴.

de VNC13 en el segundo año de vida en primovacunados con VNC7. Esta indicación está incluida en las recomendaciones oficiales de diferentes países y también en Madrid²³.

Los niños de hasta 59 meses de edad que previamente hayan recibido la pauta completa con cualquiera de las vacunas antineumocócicas conjugadas VNC7 o VNC10 pueden beneficiarse de una dosis adicional de VNC13, administrada con, al menos, 2 meses de intervalo tras la última dosis de vacuna antineumocócica, lo que permite ampliar su protección a los serotipos que incorpora esta nueva vacuna²³.

Esquemas de vacunación

Las coberturas de vacunación en las diferentes comunidades autónomas, excepto en Madrid, han sido variables e insuficientes para inducir una potente inmunidad de grupo. En situaciones de vacunación no sistemática, en los lactantes que inician la vacunación antineumocócica a los 2 meses de edad, debe seguir utilizándose el esquema de inmunización 3 + 1, con 3 dosis de primovacunación más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Una primovacunación con 2 dosis, en ausencia de inmunidad de grupo, puede dejar al niño en situación de riesgo frente a algunos serotipos neumocócicos menos inmunógenos, como el 6B y el 23, hasta que no se administre la dosis de refuerzo²⁴. Cuando la vacu-

Figura 1. Vacuna antineumocócica conjugada decavalente (VNC10)

VNC7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F			
VNC10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F
Conjugada con la proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable, excepto 18C y 19F, conjugados con toxoide tetánico y diftérico respectivamente										

Figura 2. Vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente (VNC13)

VNC7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
VNC13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
Cada polisacárido está conjugado con la proteína CRM197													

Tabla 2. Pautas de vacunación antineumocócica, según la edad, utilizando exclusivamente las nuevas vacunas conjugadas

Edad actual	N.º de dosis de las nuevas vacunas conjugadas
6 semanas-6 meses	Tres dosis de primovacuna ^a más un refuerzo ^b en el 2.º año de vida
7-11 meses	Dos dosis con un intervalo mínimo de un mes, más una tercera dosis de refuerzo ^b en el 2.º año de vida
12-23 meses	Dos dosis separadas por un intervalo de, al menos, 2 meses
2-5 años ^c	Una sola dosis ^d

^aIntervalo mínimo entre dosis de un mes.

^bDosis de refuerzo en el 2.º año de vida, con un intervalo mínimo de 2 meses con la dosis previa. Preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad.

^cEn los mayores de 24 meses sólo está aprobada, por ficha técnica, la utilización de Prevenar13[®].

^dEn pacientes inmunodeprimidos se recomiendan 2 dosis de Prevenar13[®] separadas, al menos, por un intervalo de 2 meses. Las dos dosis son recomendables incluso en niños que hayan recibido previamente todas las dosis de Prevenar[®] y ninguna de Prevenar 13[®]. Además, deberá completarse la inmunización antineumocócica con la vacuna polisacárida de 23 serotipos. Tomada de Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría²⁴.

nación se inicie más tarde, el número de dosis dependerá de la edad del niño, como se señala en la tabla 2.

Si, como es deseable, se decide instaurar la vacunación universal frente a neumococo, serán las autoridades sanitarias quienes tendrán que diseñar las estrategias y pautas de vacunación más efectivas y eficientes.

Bibliografía



● Importante ● ● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012-20.
2. Grijalva CG, Nuorty JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179-86.
3. Muñoz-Almagro C, Jordán I, Gene A, Latorre C, García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
4. Bechini A, Boccia S, Bonanni P. Immunization with the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine: impact evaluation, continuing surveillance and future perspectives. *Vaccine*. 2009;27:3285-90.
5. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PVC7) serotypes in the United States during the era of widespread PVC7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196:1346-54.
6. Fenoll A, Giménez MJ, Vicioso MD, Aguilar L, Robledo O, Granizo JJ, et al. Trends of the ten most prevalent pneumococcal serotypes among invasive isolates from children in the last 12 years in Spain. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). November 18-22, 2009, Buenos Aires, Argentina. Book of Abstracts, p. 285.
7. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sánchez-Tatay D, Moreno D, et al. Pediatric paraneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1390-7.
8. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83-93.
9. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-56.
10. Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martín J, Fenoll A, Méndez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1020-22.
11. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics*. 2008;121:253-60.
12. Dagan R, Klugman K. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:785-95.
13. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of pneumococcal conjugate vaccine on drug resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
14. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines (annex 2). World Health Organ Tech Rep Ser. 2005;927:64-98.
15. ● ● Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Hanna C, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S66-76.
16. Web de la Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Synflorix[®]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/synflorix/emea-combined-h973es.pdf> [consulta 14 junio 2010].
17. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal M, Arístegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S109-18.
18. ● ● Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Washington DC, 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Meeting, October 25-28, 2008.
19. Web de la Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Prevenar13[®]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/emea-combined-h1104es.pdf> [consulta: 14 junio 2010].
20. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Serotype-specific clinical outcomes of invasive pneumococcal disease (IPD) among hospitalized pediatric population in Madrid (May 2007-April 2008). , Brussels, Belgium, 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), June 9-13, 2009.
21. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.
22. Pavia M, Blanco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103-10.
23. ● ● Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Actualización en vacunación antineumocócica 2010. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: http://www.vacunas.aep.org/recomendaciones_vnc_2010.htm [consulta: 14 junio 2010].
24. ● Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2010. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:433.