

ACTUALIZACIONES EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN EL NIÑO

Josep Marès Bermúdez
Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona)
jmares@academia.cat

Introducción

Las infecciones por el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) en el niño representan una importante causa de morbi-mortalidad en todo el mundo incluso en países desarrollados. En edades pediátricas el neumococo produce enfermedades invasivas (bacteriemia oculta, meningitis, y neumonía bacteriémica) e infecciones no invasivas (otitis media aguda, neumonías, sinusitis y sobreinfecciones respiratorias). Se han identificado 91 serotipos, aunque 25 son los causantes de la gran mayoría de las infecciones en el hombre, y entre 10 y 15 son responsables del 80-90% de las infecciones invasivas en los niños. Es un colonizador de la nasofaringe, y los distintos serotipos compiten entre sí para ocupar este nicho ecológico. Un hecho muy relevante es la variabilidad en la capacidad colonizadora de cada serotipo y también en la capacidad invasora y patógena: desde serotipos muy invasores y poco colonizadores a serotipos muy colonizadores con escasa capacidad invasiva.

Existen variaciones en la prevalencia de cada serotipo en las distintas áreas geográficas, cambios a lo largo del tiempo en la circulación de los mismos, y también variaciones en función de la edad y la situación socioeconómica. Factores como la presión antibiótica condicionan la selección y aparición de cepas resistentes a los antibióticos y cambios en la colonización nasofaríngea. También la vacunación antineumocócica con una vacuna conjugada induce un reemplazo de los serotipos colonizadores y paralelamente puede dar lugar a un incremento de enfermedad por serotipos no vacunales. Estos hechos condicionarán variaciones en la efectividad de una misma vacuna con un número limitado de serotipos en regiones diferentes y en períodos distintos.

Las primeras vacunas antineumocócicas disponibles fueron de polisacáridos capsulares no conjugados, con escasa inmunogenicidad para menores de 2 años, y por tanto solo indicadas en niños mayores de 2 años de edad y adultos pertenecientes a grupos de riesgo de enfermedad invasiva por neumococo y para personas mayores de 65 años. La aparición de la VNC7v, inmunógena a partir de los 2 meses de edad abrió la posibilidad de una nueva estrategia en la prevención de las infecciones por este germen.

Nuevas perspectivas en la vacunación antineumocócica

Es incuestionable el impacto global en la reducción de la carga de enfermedad neumocócica en países como EEUU donde la VNC7v se ha incluido de forma sistemática. Pero varias cuestiones obligan a replantear la estrategia futura de esta vacunación:

- La cobertura ofrecida por la vacuna heptavalente para las cepas circulantes es muy variable en función de las distintas zonas geográficas. Con datos del año 2000 (antes de la introducción de la VNC7v), la cobertura en Asia era de un 43% de las cepas productoras de ENI, en Latinoamérica del 63%, en África del 67%, y en EEUU del 88%. En Europa la cobertura media era de un 74%, pero con una variabilidad que oscilaba desde el 64% en Alemania, 74% en España y 85% en Reino Unido. Actualmente la situación ha variado, y con datos de 2006-2007, en EEUU la cobertura para los serotipos causantes de ENI en menores de 5 años continua por encima del 80%, y en Europa oscila entre el 50 y el 80%.
- En segundo lugar, la reducción de la carga de enfermedad por los serotipos vacunales en países donde se ha introducido la VNC7v, se ha acompañado de un incremento significativo de la enfermedad neumocócica por serotipos no incluidos en la misma. En EEUU aunque en números absolutos la carga de la enfermedad, y concretamente la tasa de ENI se ha reducido indiscutiblemente, se observa un ascenso significativo de ENI atribuido especialmente al serotipo 19A, y en menor grado el 22F, 15, 7F y 3. La razón de este reemplazo se ha atribuido a un cambio en la colonización nasofaríngea, ya que al reducirse los serotipos vacunales por efecto de la vacunación, son los serotipos no incluidos los que ocuparán la nasofaringe. No obstante es probable que otros factores además de la vacunación jueguen un papel en este reemplazo, ya que este incremento del 19A no ha sido uniforme en todas las regiones de EEUU. Se ha postulado que la distinta política en la utilización de antibióticos puede influir en el incremento de serotipos multiresistentes como es el 19A. En España es difícil evaluar el impacto de la VNC7v y su efecto en la aparición de cepas de reemplazo, debido a que la inclusión de esta vacuna ha sido un proceso lento, irregular y desigual en las distintas comunidades autónomas, en los distintos niveles socioeconómicos y culturales, resultando a los 7 años de su introducción, una cobertura vacunal estimada de alrededor del 50%. Pero si se puede constatar en base a los datos del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III, que se ha reducido más del 50% la cobertura ofrecida por la vacuna heptavalente para los neumococos aislados

en ENI en menores de 2 años comparando el periodo prevacunal 1997-2001 con el 2006. Así mismo se ha constatado para ese mismo período una persistencia del serotipo 14 incluido en la VNC7v como causa de ENI a todas las edades que probablemente indique aún el menor impacto de esta vacunación en nuestro país, y paralelamente un incremento en ENI de serotipos no incluidos como el 7F y el 19A en menores de 2 años, y el 1 y 7F, especialmente en el rango de edad de 2 a 5 años.

- A pesar de la significativa reducción de la incidencia global de meningitis neumocócica en EEUU tras la introducción de la VNC7v, se ha constatado comparando el período 1998-99 (pre-vacunal) con 2004-05 (post-vacunal), un incremento significativo de casos por serotipos no vacunales, en concreto 19A, 22F, y 35B. En España, a pesar de una reducción global del 54% de la incidencia de meningitis neumocócica en menores de 14 años comparando el período 2001 con 2006, no se ha observado un incremento de casos por serotipos no vacunales. El 19A se ha mantenido estable durante este período, aunque ha sido el serotipo no vacunal más frecuente.
- Se ha constatado en distintos países (España, Reino Unido, EEUU, Taiwán...) algunos con nula o escasa implementación de la VNC7v, un incremento de la incidencia de neumonía complicada con empiema, asociada mayoritariamente al serotipo 1, y en menor grado el 5 y el 3.
- Existe una gran diferencia entre la capacidad invasiva y colonizadora entre los distintos serotipos de neumococo. Los serotipos 1, 5, y 7F, son los que presentan la mayor capacidad invasiva, y sin embargo son escasamente colonizadores. Este hecho justifica una mayor capacidad para producir enfermedad cuando un paciente se infecta.
- Finalmente en estudios realizados en EEUU tras la introducción de la vacunación sistemática con VNC7, se ha comprobado un cambio en la etiología de la OMA, con una reducción de *S. pneumoniae* del 49 al 31%, y un incremento de *H. influenzae* del 39 al 57%. Tanto *S. pneumoniae* como *H. influenzae* no tipable compiten por el mismo nicho ecológico, y ambos colonizan la nasofaringe en portadores asintomáticos a todas las edades. La reducción de las tasas de colonización nasofaríngea por neumococo tras la introducción de la vacuna ha podido condicionar no solo un reemplazo de serotipos, sino también la sustitución por otras bacterias competidoras como *H. influenzae*.

Es evidente la necesidad de vacunas que ofrezcan cobertura a un número mayor de serotipos. Ya que las vacunas antineumocócicas conjugadas, precisan la unión individual de cada polisacárido de un serotipo de neumococo con la proteína transportadora, incrementar el número de serotipos es un proceso complejo. Se han desarrollado varias combinaciones, siendo dos vacunas las que han completado su desarrollo clínico y se espera una comercialización próxima: una vacuna decavalente (GlaxoSmithKline) y una vacuna trecevalente (Wyeth).

Un segundo aspecto relevante en el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas es la elección de la proteína transportadora o *carrier*. Se han utilizado como *carriers* para la fabricación de vacunas conjugadas en general el toxoide tetánico (TT), toxoide diftérico (TD), una mutante atóxica de la toxina diftérica (CRM₁₉₇), y lipoproteínas de la membrana externa de meningococo. La importancia de escoger una u otra proteína radica en la capacidad de generar una buena respuesta mediada por linfocitos T Helper que permita una respuesta protectora en lactantes y que genere memoria inmunológica. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de interferencia inmunológica al utilizar proteínas similares a las contenidas en las vacunas sistemáticas (TT, TD, CRM₁₉₇). La VNC7v contiene como proteína transportadora CRM₁₉₇, y esta misma proteína utiliza también la nueva vacuna trecevalente de Wyeth. No obstante la vacuna decavalente de GlaxoSmithKline utiliza como proteína transportadora la proteína D, una lipoproteína de 42 kD de la membrana externa que contienen la gran mayoría de las cepas de *H. influenzae* tanto tipables como los no tipables. Esta proteína había demostrado en modelos animales eficacia protectora para la OMA por *H. influenzae* no tipable.

Ya que no es ético realizar estudios de eficacia en ENI, enfermedad para la que ya existe una vacuna eficaz como es Prevenar®, se ha definido un correlato de eficacia para el desarrollo de las nuevas vacunas con más serotipos frente a ENI basado en estudios de no inferioridad inmunológica frente a la VNC7v. El criterio principal definido por la OMS es la obtención de una tasa de seroconversión para cada serotipo no inferior a Prevenar® con un punto de corte para ELISA de simple absorción $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$ (u otra técnica de ELISA correlacionada con ésta). Como criterios adicionales debe comprobarse que los anticuerpos obtenidos tienen capacidad funcional, mediante la determinación del título de anticuerpos con actividad opsonofagocítica (OPA) $\geq 1:8$, y la existencia de memoria inmunológica (tasa de anticuerpos (GMCs-ELISA) tras la dosis *booster* superiores a los obtenidos tras la primovacunación).

Finalmente, continúan en investigación vacunas antineumocócicas con componentes distintos al polisacárido capsular, basadas en distintas proteínas comunes para las distintas cepas de neumococo (neumolisina, proteína A, etc.) que es posible jueguen un papel relevante en un futuro, pero que aún están en estudio en modelos animales.

Vacuna antineumocócica decavalente de GlaxoSmithKline

El primer reto en el diseño de esta vacuna fue la selección de la proteína transportadora que actuaría como *carrier* para la conjugación de los polisacáridos de los serotipos de neumococo. GlaxoSmithKline decidió utilizar como proteína transportadora para esta vacuna la proteína D, una lipoproteína de 42 kD de la membrana externa que contienen la gran mayoría de las cepas de *H. influenzae* tanto tipables como los no tipables y que había demostrado en modelos animales eficacia protectora para la OMA por *H. influenzae* no tipable. Con esta vacuna, GlaxoSmithKline pretende ampliar la protección para la enfermedad neumocócica aumentando el número de serotipos de neumococo incluidos, evitar la posibilidad de interferencia inmunológica con otras vacunas coadministradas, y proteger de las infecciones por *H. influenzae* no tipable, y en concreto de la OMA por ambos patógenos.

En los estudios de seroconversión con una primera vacuna con 4 serotipos de neumococo conjugados con la proteína D, se comprobó una adecuada inmunogenicidad con inducción de memoria inmunológica, pasando al desarrollo de una vacuna de polisacáridos de 11 serotipos de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) conjugados con la proteína D de *H. influenzae* (11-Pn-PD). Tras comprobar la adecuada inmunogenicidad de esta vacuna se desarrolló un estudio para determinar la eficacia frente a otitis media, denominado *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* (POET). El estudio POET fue un ensayo clínico a doble ciego aleatorizado (1:1) grupo vacunal con un grupo control que recibía vacuna antihepatitis A y se incluyeron 4968 lactantes. Las vacunas se administraron a los 3, 4, y 5 meses con una dosis *booster* entre los 12-15 meses de edad (coadministradas con Infanrix® Hexa). Para OMA por los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna se obtuvo una eficacia del 57,6 % (IC95%: 41,4 a 69,3), y para el total de OMA por neumococo independiente del serotipo resultó del 52,6 % (IC95%: 36,8 a 62,9). Además se obtuvo una eficacia para OMA por *H. influenzae* no tipable del 35,3 % (IC95%: 1,8 a 57,4), con una reducción global de la OMA de cualquier etiología en el grupo que recibió la vacuna 11-Pn-PD del 33,6 % (IC95%: 20,8 a 44,3). Estos datos confirman por primera vez la eficacia de una vacuna no solo para la otitis por neumococo, sino también para *H. influenzae*, y con una reducción significativa de la incidencia global de OMA.

En el desarrollo posterior de esta vacuna se han realizado 3 modificaciones hasta la formulación definitiva. Se ha sustituido la proteína transportadora que conjuga los polisacáridos de los serotipos de neumococo 18C y 19F por toxoide tetánico y diftérico respectivamente, manteniendo la proteína D en la conjugación del resto de serotipos. Con ello se consigue una mejor inducción de anticuerpos con capacidad opsonizante para estos 2 serotipos. Además se ha eliminado el serotipo 3 en la formulación final al comprobar la ausencia de eficacia para este serotipo en el estudio POET además de una inadecuada respuesta tras el *booster*. La formulación final de esta vacuna es por tanto una vacuna decavalente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), que incluye los serotipos de Prevenar®, y además el 1, 5, y 7F, serotipos con gran capacidad invasiva, más implicados en OMA y neumonías, y más frecuentes en ENI en mayores de 1-2 años. Ocho de los serotipos se conjugan individualmente con la proteína D de *H. influenzae*, un serotipo con TD y otro con TT (vacuna PHiD-CV).

Con la formulación definitiva de la vacuna decavalente conjugada con la proteína D de *H. Influenzae* (PHiD-CV), se realizó un ensayo clínico multicéntrico en Finlandia, Francia y Polonia para evaluar la no inferioridad inmunitaria tras la primovacunación de esta vacuna en relación a Prevenar®. En una segunda fase del estudio se comprobó la respuesta tras la dosis de recuerdo y también se evaluó la respuesta *booster* con la vacuna PHiD-CV en individuos primovacunados con Prevenar®. Se incluyeron 1650 lactantes (1235 PHiD-CV, 415 Prevenar®) en la primovacunación de los que 1112 participaron también en la fase *booster* (737 PHiD-CV, 92 Prevenar®, 283 primovacunados con Prevenar® con dosis *booster* de PHiD-CV). Ambas vacunas se coadministraron con Infanrix®-Hexa a los 2, 3 y 4 meses, administrándose la dosis de recuerdo entre los 12 y los 18 meses de edad. Se evaluó la inmunogenicidad mediante un test de ELISA correlacionado (22F-inhibición ELISA) con punto de corte $\geq 0.2\mu\text{g/ml}$, obteniéndose 1 mes tras completar la primovacunación tasas de seroconversión comparables entre los dos grupos de vacunación para los serotipos que comparten ambas vacunas, con tasas $\geq 95,4\%$ en los vacunados con la decavalente y $\geq 94,1\%$ en los que recibieron la heptavalente, exceptuando para el serotipo 6B para el que la respuesta fue menor para ambos grupos, del 65,9%(IC95 {63,0 ; 68,7}) y 79% (IC95 {74,5 ; 83,1}) respectivamente, y para el serotipo 23F con un 81,4% (IC95 {79,0 ; 83,7}) en el grupo vacunado con la decavalente. Para estos 2 serotipos, 6B y 23F, las tasas de seroconversión por ELISA obtenidas tras la primovacunación con la vacuna decavalente fueron significativamente inferiores a las obtenidas con la heptavalente. No obstante al evaluar las tasas de anticuerpos con actividad opsonofagocítica (OPA), que se correlacionan mejor con la eficacia protectora, no existían diferencias significativas entre los dos grupos de vacunación

para ninguno de los 7 serotipos comunes a ambas vacunas, con tasas superiores al 92% para los serotipos 6B y 23F (OPA \geq 1/8). Para los 3 serotipos adicionales de la vacuna decavalente (1, 5, y 7F), las tasas de seroconversión por ELISA fueron superiores al 97% tras la primovacunación con respuesta OPA (\geq 1/8) en el 65,7% (IC95 {59,7 ; 71,3}) , 90,9%(IC95 {86,7 ; 94,1}) , y 99,6% (IC95 {97,9 ; 100}) para los serotipos 1, 5 y 7F respectivamente.

Tras la dosis de recuerdo se comprobó una respuesta comparable para ambos grupos, vacunados con la decavalente o la heptavalente (primovacunación + dosis *booster* con la misma vacuna), con tasas de seroconversión de anticuerpos por ELISA >96% para todos los serotipos comunes en ambos grupos de vacunación (incluyendo 6B y 23F), y con una concentración geométrica de anticuerpos por ELISA (GMCs) y OPA (GMTs) superiores a las obtenidas tras la primovacunación, confirmándose una adecuada memoria inmunológica. Para los 3 serotipos adicionales (1, 5 y 7F) que incorpora la vacuna decavalente, se obtuvieron tras la dosis *booster* tasas de seroconversión ELISA > 99%, con GMCs (ELISA) y GMTs (OPA) también superiores a las obtenidas tras la primovacunación indicando una adecuada memoria inmunológica. Estos datos permiten confirmar la no inferioridad de la vacuna decavalente PHiD-CV en relación a Prevenar®, ampliando además la protección para los 3 serotipos que incorpora esta nueva vacuna.

Finalmente se comprobó en individuos primovacunados con la vacuna heptavalente (Prevenar®) que la administración de la vacuna decavalente (PHiD-CV) como dosis de recuerdo entre los 12-18 meses inducía una adecuada respuesta *booster* para los 7 serotipos comunes con tasas de seroconversión ELISA >97% y OPA > 94%, con elevación de las GMCs (ELISA) y GMTs (OPA) en relación a las obtenidas tras la primovacunación, y comparables a las obtenidos en los individuos que habían recibido toda la serie con una misma vacuna (PHiD-CV o Prevenar®). Además en estos individuos que han recibido una sola dosis de vacuna decavalente como dosis *booster* se comprueba una tasa de seroconversión ELISA del 85% para los serotipos 1 y 5, y del 95% para el 7F, con unas GMCs (ELISA) comparables (aunque inferiores para los serotipos 1 y 5) a las que se obtienen tras la primovacunación con 3 dosis en el primer año, y tasas de OPA (\geq 1/8) del 31,4%, 36,4% y 98,3 % para los serotipos 1, 5 y 7F respectivamente. Con estos datos puede afirmarse que la vacuna decavalente puede utilizarse como dosis de recuerdo en primovacunados con Prevenar®, obteniéndose una respuesta similar para los serotipos que comparten ambas vacunas. No obstante se desconoce todavía si la respuesta inmunitaria obtenida para los 3 serotipos adicionales tras esta dosis *booster* es suficientemente protectora.

En otro ensayo clínico multicéntrico realizado también en Europa (Alemania, Polonia y España) se comprobó la ausencia de interferencia inmunológica de la vacuna decavalente cuando se coadministró con distintas combinaciones de las vacunas sistemáticas (DTPa-combinadas, MenC-TT o MenC-CRM₁₉₇ y Hib-TT), con diferentes presentaciones comerciales y con todas las proteínas transportadoras utilizadas actualmente en las mismas.

Todos estos resultados permiten extrapolar a la vacuna antineumocócica 10-valente de GlaxoSmithKline la eficacia de Prevenar® en la prevención de la enfermedad neumocócica causada por los 7 serotipos comunes a ambas vacunas, y además es esperable que ofrezca una eficacia protectora adicional contra la enfermedad neumocócica causada por los 3 serotipos adicionales.

Finalmente está en marcha un ensayo clínico de eficacia a gran escala en Latinoamérica con la formulación definitiva de la vacuna decavalente para confirmar los datos de eficacia para OMA del estudio POET y además comprobar la eficacia para neumonía neumocócica: *Confirmatory Otitis Media and Pneumonia Study* (COMPAS) cuyos datos serán determinantes para definir las indicaciones reales de esta nueva vacuna.

La vacuna decavalente fue autorizada por la EMEA en marzo del 2009 con el nombre comercial de Synflorix®, con indicación para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y OMA por neumococo. En España está disponible desde finales de agosto de 2009. Además de Europa, también esta comercializada en Canadá y Australia.

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (Wyeth)

Esta vacuna ha incorporado los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A a la heptavalente (Prevenar®), utilizando la conjugación individual de todos los serotipos con la mutante atóxica de la toxina diftérica CRM₁₉₇. En relación a la decavalente, la inclusión del serotipo 6A, pero sobre todo el 3 y el 19A, implicados en el reemplazo observado en la ENI y también prevalentes en la OMA, ofrecerá un gran beneficio especialmente en países, donde el 19A tenga un papel significativo. El plan de desarrollo clínico de esta vacuna se basa en estudios de inmunogenicidad y de no inferioridad frente a la heptavalente, así como, de seguridad y de compatibilidad con el resto de vacunas que se administran en el calendario.

En un ensayo clínico realizado en Alemania en el que se incluyeron 604 lactantes de 2 meses de edad, randomizados para recibir la vacuna 13-valente o Prevenar® (ratio 1:1), coadministradas con DTPa-VPI-VHB/Hib (Infanrix® Hexa, GlaxoSmithKline) a los 2, 3, 4 meses y *booster* a los 11-12 meses, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Las tasas de seroconversión ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (ELISA) para los serotipos comunes, 1 mes después de la primovacunación, oscilaron entre el 77.5% (IC95 {72.2, 82.2}) en los vacunados con la 13-valente y del 87.1% (IC95 {82.5, 90.8}) con la 7-valente para el serotipo 6B, hasta un 98.9% (IC95 {96.9, 99.8}) con la 13-valente para el serotipo 14 y del 98.6% (IC95 {96.3, 99.6}) con la 7-valente para el 18C. Solo para el serotipo 6B la tasa de seroconversión obtenida con la 13-valente fue significativamente inferior a la obtenida con Prevenar®.
- La media geométrica de la concentración de anticuerpos (GMCs) obtenidas para la 13-valente para los 7 serotipos comunes osciló entre 0.98 $\mu\text{g/mL}$ para el serotipo 6B y 4.14 $\mu\text{g/mL}$ para el serotipo 14, sin diferencias significativas a las obtenidas con Prevenar®.
- Se confirmó la capacidad funcional de los anticuerpos inducidos con la vacuna 13-valente con OPA con titulaciones (GMTs) entre 744.43 para el 6B y 4937.84 para el serotipo 9V, y sin diferencias significativas con Prevenar®.
- La respuesta inmunitaria generada para los 6 serotipos adicionales de la 13-valente mostró un rango de tasa de seroconversión (≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (ELISA)), entre 91.9% (IC95 {88.1, 94.8}) para el 6A y el 99.3% (IC95 {97.5, 99.9}) para el 19A, GMCs entre 1.31 $\mu\text{g/mL}$ y 3.26 $\mu\text{g/mL}$, siempre superiores al valor inferior obtenido con Prevenar® para cualquiera de los serotipos que ésta contiene, confirmándose la capacidad funcional de los anticuerpos inducidos (OPA) con GMTs entre 50.21 y 11544.75, para los 6 serotipos adicionales.
- Tras la administración de la dosis *booster* se produce una buena respuesta inmunitaria con recuperación de las tasas de seroconversión y GMCs en relación a la tasa *pre-booster*, y confirmándose la existencia de memoria inmunológica generada por la vacuna 13-valente para 12 de los 13 serotipos que contiene, con GMCs tras el *booster* superiores a las obtenidas tras la primovacunación. Para el serotipo 3 las tasas de anticuerpos obtenidas tras el *booster* fueron inferiores a las inducidas tras la primovacunación, aunque se desconocen las implicaciones de este dato.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta inmunitaria a los antígenos de la vacuna DTPa-VPI-VHB/Hib coadministrada, recibieran la antineumocócica 13-valente o la 7-valente.
- La tolerabilidad, reactogenicidad y seguridad de ambas vacunas resultó similar.

Los resultados de este estudio permiten esperar que la vacuna neumocócica 13-valente sea tan eficaz como Prevenar® en la prevención de la enfermedad neumocócica causada por los 7 serotipos comunes, y que además la 13-valente va a

prestar una protección adicional, ampliando la cobertura de la 7-valente contra la enfermedad neumocócica causada por los 6 serotipos adicionales.

Datos similares se han obtenido en un ensayo clínico realizado en Francia en el que además se comprobó la respuesta *booster* tras administrar una dosis de vacuna 13-valente en primovacunados con Prevenar®. Para los 7 serotipos comunes entre ambas vacunas no hubo diferencias significativas ni en la tasa de seroconversión (>97% para todos los serotipos), sin en las GMCs 1 mes después de la dosis de recuerdo, al comparar 3 grupos de vacunación: toda la pauta (primovacunación y recuerdo) con 13-valente, toda la pauta con 7-valente, o primovacunados con 7-valente y dosis de recuerdo con 13-valente. Para los 6 serotipos adicionales que incorpora la 13-valente (1, 3, 5, 6A, 7F,19A), en el grupo primovacunado con 7-valente y que solo recibió una dosis de 13-valente como *booster* a los 12 meses de edad, tanto las tasas de seroconversión (ELISA) que oscilaron entre el 89,9% y el 100%, como las GMCs tras la dosis de recuerdo, fueron comparables a las obtenidas tras la primovacunación con 3 dosis de la 13-valente en el primer año de vida. Comparando las GMCs post-*booster* con las obtenidas en los individuos que recibieron toda la pauta completa con 4 dosis de 13-valente, resultaron más elevadas en éste grupo en relación a los que solo recibieron la 13-valente como recuerdo, exceptuando para el serotipo 3 en que fueron comparables. En cuanto a la tasa de OPA ($\geq 1/8$) osciló entre el 97,8% y el 100%, con GMTs (OPA) comparables (aunque inferiores para algunos serotipos) a las obtenidas en los individuos que habían recibido toda la pauta con 13-valente.

Estos datos sugieren que solo es necesaria una dosis de vacuna 13-valente como recuerdo en primovacunados con Prevenar® para obtener una adecuada respuesta inmunitaria para los 6 serotipos adicionales. Además ya que para los 7 serotipos comunes las dos vacunas son idénticas, y el perfil de inmunogenicidad es similar, se puede recomendar sustituir la vacuna 7-valente por la 13-valente para completar la pauta en cualquier momento del calendario, tanto en la primovacunación como en la dosis de recuerdo.

Se han realizado en España dos ensayos clínicos que han incluido a 621 y 449 sujetos respectivamente, para evaluar la coadministración de la vacuna 13-valente con la vacuna DTPa-VHB-VPI/Hib (Infarix® Hexa, GlaxoSmithKline) y MenC-CRM₁₉₇ (Meningitec®, Wyeth) o MenC-TT (NeisVacC®, Baxter) respectivamente, comparada con Prevenar® con igual coadministración. En ambos estudios se ha comprobado la ausencia de interferencia inmunitaria para todos los antígenos coadministrados, sin diferencias significativas entre ambos grupos en inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad.

La vacuna 13-valente ha sido presentada a la EMEA en diciembre de 2008 con el nombre comercial Prevenar®13, y se espera la comercialización en España en el primer semestre de 2010.

CONCLUSIONES

La epidemiología de la enfermedad neumocócica requiere nuevas estrategias. La variabilidad temporal y geográfica de los serotipos, la emergencia de serotipos, el reemplazo en la colonización faríngea y la constatación de un incremento de enfermedad por reemplazo, justifican la necesidad de vacunas con un mayor número de serotipos. Paralelamente, nuevas estrategias en el diseño de vacunas conjugadas con la elección de proteínas transportadoras distintas como la proteína D de *H. influenzae* no tipable, que evite la posibilidad de interferencia inmunológica con otros antígenos, y que además ofrezca una eficacia protectora significativa para OMA, abren la posibilidad de una protección dual: *S. pneumoniae* y *H. influenzae* cepas no serotipables. Es indudable el impacto socio sanitario de la OMA, y el beneficio esperable con una estrategia preventiva mediante la vacunación. Es posible que la estrategia más coste-efectiva sea distinta en una u otra zona geográfica, y para ello serán necesarios estudios epidemiológicos detallados sobre la circulación de los serotipos de neumococo y su peso específico en la enfermedad neumocócica invasora y en otras formas no invasivas, en cada comunidad.

Las nuevas vacunas antineumocócicas 10-valente y 13-valente han demostrado la no inferioridad inmunitaria frente a la vacuna heptavalente (Prevenar®, Wyeth), criterio exigido por las autoridades sanitarias para su comercialización, con una seguridad y reactogenicidad similar a la vacuna heptavalente, y ofrecen además una respuesta inmunitaria para los serotipos adicionales que incorporan que se espera amplíe la protección frente a los mismos incrementando la eficacia clínica global frente a la enfermedad neumocócica.

Bibliografía

- Fenoll Comes A, Tarragó Asensio D, Casal Lombos J. Cambios epidemiológicos en España desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA (Eds.). Vacunas 2007. Madrid:GlaxoSmithKline, 2007, p. 137-49 .
- Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007;25:2194-212.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368:1495-502.

- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 824-8.
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007;297:1784-92.
- 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.
- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP,. 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–S76
- Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, MD. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28: S77–S88
- Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28: S97–S108
- 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. Poster presented at the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th annual meeting. Washington DC. October 2008.
- Grimprel E, Laudat F, Baker SA, Sidhu MS, Sekaran C, Gruber WC, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.
- Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, Gimenez-Sanchez F, Martinon-Torres F, Pineda-Solas V, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.
- Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, Bernaola E, Diez-Domingo J, Carmona A, et al. Safety and Immunogenicity of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants Receiving Routine Vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.