



Vacunas anti-neumocóccicas en población pediátrica: actualización

Marcela Potin

Pontificia Universidad Católica de Chile.

División de Pediatría.

Financiamiento: No utilizó.

Conflictos de interés:

- Ha recibido honorarios por presentaciones de GSK, Sanofi Pasteur, MSD y Pfizer.

- Participó en el Advisory Committee de Prevenar 13® Pfizer y percibió honorarios por ello.

Recibido: 31 de marzo de 2014

Correspondencia a:

Marcela Potin Santander
mpotin@med.puc.cl

Pneumococcal vaccines in children: an update

Conjugated pneumococcal vaccines had a notable impact on prevention of invasive pneumococcal disease (IPD) in vaccinated and non vaccinated (herd immunity) populations. In Chile a 10 valent conjugated vaccine (PCV10) was introduced in the Nacional Immunization Program (NIP) in 2011, initially in a 3+1 schedule at 2, 4, 6 and 12 months of age, and since 2012 in a 2+1 schedule (2, 4 and 12 months). In premature schedule 3+1 was maintained. No catch up or high risk groups vaccination strategies were used. The inclusion of PCV10 has reduced the rates of IPD; 66% in infants less than 12 months old and a 60% in 12-24 months old. After 3 years of the introduction of PCV10, no herd immunity has been seen. Serotype replacement shows an increase of ST 3 but not ST19A. Surveillance shows that another vaccine with 13 serotypes (PCV13) would cover an additional 5 to 10% of cases. The new herd immunity and more extensive coverage of PCV13, suggests that NIP should switch from PCV10 to PCV13.

Key words: Pneumococcal vaccines, conjugated vaccines, children, update.

Palabras clave: Vacunas neumocócica, vacunas conjugadas, niños, actualización.

¿Qué tipos de vacunas anti-neumocóccicas existen y qué ventajas y limitaciones tiene cada una?

Las primeras vacunas disponibles fueron las de tipo polisacárido, fabricadas en base a los antígenos de la cápsula de distintos serotipos (ST) de *Streptococcus pneumoniae*, de las cuales, hoy sólo están disponibles las de 23 ST. Existe una vasta experiencia con ellas, son las que contienen mayor número de ST, son seguras, pero su eficacia se reduce a evitar infecciones invasoras como septicemia, meningitis, etc.; la protección para formas canaliculares, como la neumonía, sinusitis y otitis media agudas es insuficiente. Algunas limitaciones de estos productos son que no inducen memoria inmunológica, que la protección otorgada sólo dura entre 3 y 5 años y el que son escasamente inmunogénicas en niños bajo 2 años de edad.

Las otras vacunas, de desarrollo más reciente, son las llamadas *conjugadas*, y se basan en la unión química *-conjugación-* de cada antígeno polisacárido con una proteína transportadora, muy inmunogénica. Esta técnica permite generar moléculas de mayor tamaño, que por su naturaleza proteica, estimulan adecuadamente el sistema inmune del niño antes de los 2 años de edad. Así inducen una respuesta de linfocito T dependiente y estimulan las células B de memoria, lo que no ocurre en lactantes con las vacunas elaboradas exclusivamente con polisacáridos.

Las proteínas transportadoras que se han usado en esta conjugación son:

- La variante no tóxica de la toxina diftérica (CRM₁₉₇, del inglés *cross reacting material*) usada en las vacunas de 7 y 13 ST.
- La proteína de membrana externa de *H. influenzae* no tipificable, y las toxinas tetánica y diftérica modificadas, en la vacuna de 10 ST (Tabla 1).

La primera vacuna conjugada se fabricó en base a los 7 ST (PCV7) más frecuentes en E.U.A. y así fue registrada. Las siguientes incorporaron adicionalmente ST de otras regiones del mundo, llegando a fase de registro las de 10 (PCV10) y 13 (PCV13) ST (Tabla 1). La vacuna PCV 10 tiene una ventaja adicional ya que, gracias a su principal proteína transportadora (proteína D de *H. influenzae* no tipificable), amplía el espectro de protección a otitis media aguda causada por este agente.

Todas estas vacunas son muy eficaces, aunque su cobertura varía de una región a otra, pues los ST de *S. pneumoniae* circulantes en cada comunidad pueden variar. Así mismo, reducen la portación nasofaríngea, logrando una protección indirecta en población no vacunada, conocida como *efecto rebaño*, al reducir la transmisión de los ST de *S. pneumoniae* que son incluidos en la vacuna.

Las limitaciones de estas vacunas son la complejidad de su manufactura, su alto costo, y el inducir *reemplazo* de los ST de *S. pneumoniae* que colonizan la nasofaringe y causan enfermedad.



Tabla 1. Descripción de los tipos de vacunas neumocócicas

Tipo de vacuna (Nombre comercial- Laboratorio)	n serotipos incluidos	Descripción de serotipos	Proteína transportadora
Conjugada 7 serotipos ⁽¹⁾ (Prevenar ®, Wyeth Lederle)	7	4,6B,9V,14,18C,19F,23F	CRM ₁₉₇ ⁽³⁾
Conjugada 10 serotipos (Synflorix® GSK)	10	Los 7 ST* anteriores más 1, 5 , 7F	- Proteína D ⁽²⁾ - Toxoide tetánico - Toxoide diftérico
Conjugada 13 serotipos (Prevenar 13 ® Pfizer)	13	Los 10 ST anteriores más 3 , 6A , 19A	- CRM ₁₉₇ ⁽³⁾
Polisacáridas 23 serotipos (Pneumo 23® Sanofi Pasteur)(Neumovax® MSD)	23	Los 13 ST anteriores más 2, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20,22F, 33F.	- No contiene

*ST: serotipos. Todas contienen fosfato de aluminio como adyuvante. Ninguna de ellas contiene Timerosal. ⁽¹⁾La vacuna de 7 ST ya no se encuentra disponible comercialmente ⁽²⁾Proteína D: proteína de membrana externa de *H. influenzae* no tipificable. ⁽³⁾Variante no tóxica de toxina diftérica.

¿Por qué las vacunas conjugadas sólo contienen algunos serotipos de *S. pneumoniae*, y no un mayor número de éstos, para lograr una más amplia protección?

Porque la conjugación o unión a la proteína transportadora, debe realizarse ST por ST, lo que es técnicamente complejo. Por otra parte, al aumentar la cantidad de proteína transportadora requerida, se han observado grados variables de interferencia con la respuesta inmune al polisacárido, por lo que la adición de nuevos ST está relativamente limitada. A pesar de esto, se encuentra en desarrollo avanzado una vacuna con 15 ST que adiciona a los 13 de PCV13, los ST 22F y 33 F.

¿Cuál ha sido el impacto del uso de vacunas conjugadas en otros países?

La primera vacuna registrada, PCV7 (Prevenar®) reúne más información pues está disponible desde el año 2000 cuando fue registrada en E.U.A. El año 2009 se registra PCV10 (Synflorix®) en Europa y a partir del año 2010 se dispone de PCV13 (Prevenar 13®).

El impacto ha sido notable para enfermedad neumocócica invasora (ENI), aunque con diferencias según las áreas geográficas, dado los siguientes factores:

- La diversidad de ST de *S. pneumoniae* prevalentes.
- El tipo de esquema usado: tres dosis en el primer año de vida y una en el segundo (3+1) o dos dosis en el primer año de vida y una en el segundo (2+1).

- El uso o no de *catch up**.
- La celeridad con que se alcanzan altas coberturas en la población objetivo.

Así, estas vacunas han reducido la incidencia de ENI por los ST incluidos en 99% en población vacunada en E.U.A., y en 90% en Gambia y Sudáfrica. Su impacto ha sido variable en Europa (entre 39,9% en España y 97% en el Reino Unido) y América Latina. En nuestra región, se han incorporado los tres tipos de vacunas en los distintos países. Brasil ha evidenciado una reducción de 71% de ENI por ST vacunables utilizando PCV10.

Para neumonías confirmadas radiológicamente, la efectividad ha variado entre 20 y 37% dependiendo de los estudios. En América Latina; Uruguay, fue el primer país en incluir la vacuna en su programa de inmunizaciones, inicialmente el año 2008 con PC7 y desde el 2010 con PCV 13, en esquema 2+1 y con una dosis de *catch up* para niños bajo 5 años de edad. Su experiencia ha mostrado en niños de 12 a 24 meses, una reducción de 44,9% en la tasa de neumonía consolidante que requiere hospitalización.

En relación al *reemplazo* por serotipos no vacunales, este fenómeno ha ocurrido luego de la introducción de PCV7 y PCV10. Para PCV13 aún se requiere más tiempo de observación. En el Reino Unido, sin embargo, luego de dos años de uso de PCV13, se ha observado una reducción de los ST vacunales de PC13, pero la aparición de otros no contenidos en la vacuna, aunque la capacidad invasora de estos ST emergentes, entendida como la relación entre la frecuencia de infección versus la de portación de un determinado ST, sería menor que para los ST vacunales.

* Nota: este término inglés, universalmente usado en vacunología se refiere a la captación (vacunación) por una vez, de cohortes susceptibles que no son cubiertas al introducir una nueva vacuna al programa de inmunizaciones.



¿A qué se refiere el efecto rebaño o de protección indirecta?

La colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae*, es la primera etapa en la ocurrencia de infecciones y además es la forma de transmisión de los distintos ST a los contactos. A partir de la nasofaringe, *S. pneumoniae* puede producir infecciones canaliculares como otitis media aguda, sinusitis aguda, neumonías, etc. o bien invadir el torrente sanguíneo y ocasionar bacteriemias, septicemias, meningitis, neumonías bacteriémicas, etc.

Las vacunas conjugadas reducen la colonización por ST contenidos en ellas en forma muy significativa, lo cual disminuye la transmisión a sus contactos intradomiciliares, los de sala cuna y jardines infantiles. Este efecto se explica por la alta concentración de anticuerpos que se alcanza en la mucosa de la nasofaringe y posiblemente, por la presencia de células B de memoria en esta mucosa. Este efecto rebaño protege en forma indirecta a los individuos no vacunados. Así, en países con altas coberturas que han usado vacuna conjugada con esquema de 3 + 1 ó 2 + 1 con PCV7 y PCV13 (Tabla 1) se ha observado una reducción de enfermedad neumocócica en población de adultos mayores, adultos jóvenes y niños sobre 2 años de edad no vacunados.

Como ya fuera mencionado, se ha observado un reemplazo de los ST vacunales en el nicho faríngeo por otros ST, los que también causan enfermedad, aunque con una menor frecuencia.

¿Cuánto dura la reducción de la portación de *S. pneumoniae* en la nasofaringe del niño después de la administración de vacunas conjugadas?

Se estima que después de un esquema completo 3+1 la reducción en la portación duraría 2 a 3 años.

¿Por qué en Chile, se decidió administrar sólo dos dosis en el esquema primario (2 + 1), en lugar de tres como fue la recomendación inicial, para todas las vacunas conjugadas?

Porque se ha demostrado que en la gran mayoría de los niños sin factores de riesgo para adquirir con mayor frecuencia una infección neumocócica y/o desarrollar una ENI, el esquema 2 + 1 es comparable o no inferior al esquema 3 + 1 de la vacuna PCV7 y, en la mayoría de los casos, es suficiente si se administra el refuerzo (*booster*) al comienzo del segundo año de vida. En Chile este refuerzo se indica a los 12 meses de vida. Con esta acción se logró reducir los costos del programa sin perjudicar sus beneficio globales.

Las condiciones de riesgo que incrementan el riesgo de infección neumocócica se analizan más adelante (Tabla 2). Para estos grupos la recomendación es usar el esquema completo 3 + 1.

¿Por qué se modificó el esquema de vacunación del niño prematuro a partir del año 2103 en Chile?

La respuesta inmune del prematuro, incluso del niño pre-término extremo, a las vacunas proteicas y conjugadas es, en general adecuada, pero dado que la concentración plasmática de anticuerpos alcanzada se correlaciona con el número de dosis recibidas, un esquema 2 + 1, puede ser insuficiente en estos niños. Esto es muy relevante para algunos ST que son menos inmunogénicos, como por ejemplo, los ST 6B y 23F, situación que podría exponer a estos niños a infecciones invasoras. Así mismo podría constituir un riesgo de adquirir infecciones canaliculares como neumonía, sinusitis y otitis medias, que además, requieren mayores concentraciones de anticuerpos en las mucosas, lo que se correlaciona directamente con la concentración sérica de anticuerpos alcanzada. Por esto, actualmente el Programa Nacional de Inmunizaciones ofrece una dosis adicional a los 6 meses de edad cronológica a los prematuros nacidos antes de 37 semanas de gestación, quedando así con un esquema 3 + 1.

En nuestro país, ¿Cuál ha sido el impacto del uso sistemático de esta vacuna en niños?

En Chile, se introdujo la vacuna PCV10 en enero del año 2011, en niños a los 2, 4, 6 y 12 meses sin *catch up*. Un año después, se eliminó la tercera dosis de los 6 meses. La vigilancia ha demostrado una reducción de la tasa de ENI en la población general de 5,34 a 3,96/100.000 habitantes. En lactantes bajo 12 meses de edad se ha observado una reducción de la tasa de ENI de 56,1/100.000 en 2007 a 18,2/100.000 niños, en 2013 lo que equivale a una disminución de 66%. En este grupo destaca una reducción de la tasa, que se inicia antes de la vacunación, desde el año 2008, pero que se acentúa a partir del año 2012. En niños de 12 a 24 meses, se ha observado un descenso de la tasa de ENI de 42 a 16,7/100.000 niños lo que equivale a una reducción de 60%. No hay datos disponibles aún de su impacto en infecciones no invasoras como neumonía u otitis media.

En otros grupos etarios no se ha observado reducción de ENI, e incluso ha habido un discreto aumento del número de casos sobre los 65 años. Las razones para esta falta de efecto rebaño, no están del todo claras. El efecto rebaño fue bien descrito para la vacuna de 7 serotipos en



Tabla 2. Vacunas anti-neumocócicas recomendadas en pacientes con condiciones de riesgo

Condición	Esquema inicial	Refuerzos
Déficit de anticuerpos anti-neumocócicos	Niños > 2 años: una dosis PSV23	Una dosis PSV23, 5 años después
Déficit de complemento	Niños > 2 años: una dosis PCV13 (1). Niños 6 a 18 años: una sola dosis PCV13	Si déficit vía clásica, precoz o alternativa 1 dosis PSV23 8 sem post PCV y refuerzo PSV 23 a los 5 años
Inmunodeficiencia combinada	Esquema completo, previo a uso regular de inmunoglobulinas como terapia	
Deficiencia de fagocitosis	Niños 2 a 5 años: una dosis PCV13	> 6 años refuerzo PCV13
Infección por VIH	Niños 2 a 5 años: PCV 13 o PSV23	
Cáncer de reciente diagnóstico (2)	> 2 años: una dosis PSV23	
Trasplante de órganos sólidos	PCV13 2 a 6 meses post TOS	Sin datos
Trasplante de precursores hematopoyéticos	3 dosis PCV 13 a los 3 a 6 meses post TPH	Una dosis PSV23 un año post TPH
Asplenia	> 2 años: una dosis PCV13	No hay datos disponibles
Esplenectomía	> 2 años: PSV23 dos semanas previo cirugía o ≥ dos semanas post cirugía	
Implante coclear o fistula de LCR	> 2 años: PSV 23, dos semanas antes del implante	
Enfermedad renal, cardíaca o pulmonar crónica	> 2 años: una dosis PCV 13	

Adaptado de ref 1. PCV 13: vacuna neumocócica conjugada con 13 serotipos. PSV23: vacuna polisacárida de 23 Serotipos. QMT: Quimioterapia. Todas estas recomendaciones asumen un esquema completo de inmunización 3+1, es decir, 3 dosis antes y entre los 2 y 6 meses de edad, más 1 dosis de refuerzo antes de los 2 años y se realizaron en base a PCV13. (1) Si el esquema de PCV antes 2 años fue incompleto, administrar 2 dosis PCV13 separadas por 8 semanas. (2) Vacunas administradas durante la QMT no deben considerarse como válidas.

un esquema de 4 dosis (3 + 1), con *catch up* en grupos de mayor edad. Sin embargo, este esquema 2 + 1 con vacuna PCV13 en el Reino Unido, también ha mostrado un importante efecto rebaño. Es posible que la falta de protección indirecta observada en nuestro país, esté asociada a que el impacto de PCV 10 en la reducción de la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* sea menor.

Es indispensable, optimizar la vigilancia de ENI en todos los grupos etarios, diseñar estudios de portación nasofaríngea buscando reemplazo por nuevos ST y comenzar a vigilar *neumonía radiológica* en grupos vacunados y no vacunados.

¿Ha habido reemplazo de serotipos de *S. pneumoniae* en Chile?

Los ST vacunales han disminuido en forma notable en niños bajo 2 años de edad. Así mismo, han ocurrido cambios en la distribución de algunos ST en adultos jóvenes y adultos mayores, con una clara reducción de ST, pero con un incremento del ST 3 no incluido en la vacuna en uso. Esta tendencia para el ST 3, observada antes de la introducción de la vacuna, con 14 casos el año 2007 y 49 el 2010, se ha intensificado en el año 2013 con

88 casos. Este es un serotipo muy complejo, ya que su cápsula es capaz de “evadir” al sistema inmune y es muy posible que la protección por la vacuna PCV13 tampoco sea óptima para este ST.

Por ahora no se ha observado un incremento de ST 19A, no contenido en la vacuna PCV10, como ocurrió en otros países. Esto es relevante dado que 19A se asocia a alta resistencia antimicrobiana y gravedad clínica.

¿Qué proporción de los serotipos de *S. pneumoniae* que circulan en Chile en los últimos años están contenidos en las vacunas de 10 y 13 serotipos?

Para este análisis es necesario considerar que la vigilancia de ENI en Chile se realizó, a través de una pesquisa activa, sólo entre los años 1994 y 2007. Si bien ésta se realizó exclusivamente en la Región Metropolitana y sólo en el sistema público, tuvo una estricta metodología y recogió información muy sólida. Entre los años 2000 y 2007, esta vigilancia mostró, que en niños bajo 36 meses de edad, en la Región Metropolitana, 70,8 y 81,7% de los ST identificados estaban contenidos en la vacuna PCV10 y PCV13, respectivamente. Para niños de 3 a 5 años,



82,9 y 88,4% estaban contenidos en PCV10 y PCV13, respectivamente, mientras que para los de 5 a 14 años esto correspondió a 75,9 y 81,6%.

A partir del año 2008 la vigilancia nacional es de tipo pasivo y basada enteramente en las notificaciones de laboratorio. Entre los años 2007 y 2013, de los ST identificados en ENI en niños bajo 2 años de edad, 67,9 y 82,9% están incluidos en PCV10 y PCV13, respectivamente y para la población general, esto es algo menor; 58,2% para PCV10 y 72,9 % para PCV13.

Estas diferencias son relevantes y debieran favorecer el cambio de la vacuna en uso, de 10 ST, por la de 13 ST.

¿Cuál es el esquema de vacunación recomendado para grupos con alto riesgo de infección neumocócica?

Éste varía según el tipo de condición. En nuestro país, en la actualidad, no hay un programa de vacunación para grupos con riesgo. En la Tabla 2 se resumen las recomendaciones más recientes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el año 2013.

El Comité de Vacunas e Inmunizaciones del Reino Unido, sin embargo, no recomienda el uso de vacunas en todos los grupos con riesgo, dado el notable efecto rebaño asociado al uso sistemático de vacunas conjugadas (PCV7 desde el 2006 y PCV13 desde el 2010 en el Reino Unido) y menciona también razones de costo beneficio, dado lo variable de la respuesta inmune de estos grupos. Sí sugiere el uso de vacunas en grupos con muy alto riesgo de hospitalización y muerte, estos son: receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, leucemias, mielomas, y defectos inmunológicos congénitos graves.

¿Qué vacunas anti-neumocócicas están en desarrollo?

Una vacuna de célula completa de *S. pneumoniae*, y una vacuna proteica. Esta última es muy promisoriosa, pues al tratarse de una proteína altamente conservada podría tener impacto en infecciones por numerosos ST, reduciría la portación nasofaríngea y además podría minimizar el efecto de reemplazo de ST. Algunas proteínas candidatas son proteína A de superficie, proteína C de superficie y adhesina A de superficie.

Resumen

Las vacunas antineumocócicas conjugadas han tenido un impacto notable en la prevención de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en grupos vacunados y en contactos no vacunados (efecto rebaño). En Chile se incorpora en el PNI la vacuna conjugada de 10 serotipos (PCV10), el año 2011 a los 2, 4 y 6 meses, con un refuerzo a los 12 meses (esquema 3+1) y el año 2012 se elimina la dosis de los 6 meses (esquema 2+1), manteniendo esquema 3+1 en el prematuro. No se incluyen otros grupos etarios o pacientes con condiciones de riesgo. La vacunación ha reducido las tasas de ENI en 66% en menores de 12 meses, y en 60% en niños de 12 a 24 meses. A tres años de introducida la vacuna no hay evidencia de efecto rebaño. En relación a ST no contenidos en PCV10, se observa un incremento de ST 3, aunque no de ST 19A. La vigilancia realizada muestra que otra vacuna disponible (PCV13), tendría una cobertura de ST entre 5 y 15% superior a PCV10. Este hecho y el nulo efecto rebaño de PCV 10, hacen necesario considerar el reemplazo de PCV10 por PCV13 en el PNI.

Referencias bibliográficas

- 1.- Rubine L G, Levin M J, Ljungman P, Davies E G, Avery R, Tomblyn R, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guidelines for the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis 2014; 58 (3): 309-18.
- 2.- Vigilancia de enfermedad invasora *Streptococcus pneumoniae*. Chile, 2007-2013. Boletín Instituto de Salud Pública 2014; 4 (3).
- 3.- Klugman K P, Black S Dagan R, Malley R, Whitney C G. Chapter 25 Pneumococcal conjugate vaccines and pneumococcal common protein vaccines En Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Vaccines 6th Ed. China, Elsevier Saunders 2013; p. 504-41.
- 4.- Grijalva C G, Nuorti P, Arbogast P G, Martin S W, Edwards K M, Griffin M. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 2007; 369: 1179-86.
- 5.- Hortal M, Estevan M, Lauranic H, Iraola I, Meny M E, Paysandú/Salto Study Group I hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. Vaccine 2012; 30: 4934-8.
- 6.- Van Hoek A J, Shepard C, Andrews P, Waight P, Slack M, Harrison T, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. Vaccine (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.017> (article in press).
- 7.- Joint Committee on Immunization and Vaccination statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK. Statement. En: <http://transparency.dh.gov.uk/2012/07/27/jcvi-pneumococcal-sub-committee-meeting-may-2012/> (accedido marzo de 2014).