

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año X, No. 2, Febrero 2010. Creative Commons, Open Access.

Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas: recorriendo su éxito...

Expositora: Juanita Zamorano⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital Padre Hurtado, Clínica Santa María, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.02.4375>

Ficha del Artículo

Citación: Zamorano J. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas: recorriendo su éxito. *Medwave* 2010 Feb;10(02). doi: 10.5867/medwave.2010.02.4375

Fecha de publicación: 1/2/2010

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas de la Unidad General de Cuidados del Niño del Hospital Padre Hurtado. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y la Unidad. El jefe de la UGCN es el Dr. Alejandro Donoso y el Encargado de las Reuniones Clínicas es el Dr. Mario Vildoso.

Generalidades

En el año 2000 se introdujo en los Estados Unidos una vacuna neumocócica conjugada siete valente Prevenar®, como parte del programa de inmunizaciones ampliada de ese país, lo que determinó una serie de cambios positivos en la epidemiología de la infección neumocócica: desde el año 2004 diversas publicaciones comienzan a describir una mayor efectividad que la descrita pre marketing. En el año 2006 la OMS reconoció formalmente la efectividad de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente y planteó la necesidad de diseñar nuevas vacunas que mejoraran la cobertura en todas las regiones del mundo. Es así como desde esa fecha comienza la carrera por el desarrollo de nuevas vacunas neumocócicas conjugadas (Fig. 1).

Importancia de la enfermedad neumocócica

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es una bacteria que coloniza precozmente la nasofaringe, donde se encuentra en 30 a 40% de los niños y 20 a 30% de los adultos. El polisacárido C de la bacteria determina el serotipo, del cual existen más de 90, pero sólo 10 a 15 de ellos son responsables de las patologías más severas. Los serotipos varían según edad, síndrome clínico, región y también van cambiando con el tiempo. La enfermedad invasora se produce en forma precoz frente a la colonización por un nuevo serotipo. Algunos serotipos producen más patología pulmonar, otros afectan de preferencia a niños pequeños y también hay serotipos propios del adulto.

El *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente patógeno de sinusitis, otitis media aguda (OMA) bacteriana, neumonía, bacteriemia y meningitis. Las enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) son responsables de las hospitalizaciones y de las muertes por este agente. Los primeros estudios sobre vacunas antineumocócicas utilizaron como objetivo el impacto sobre estas enfermedades, en especial la bacteriemia y la meningitis, que son más fáciles de diagnosticar ya que sólo se requiere un hemocultivo y un análisis de líquido cefalorraquídeo positivo para obtener certeza de la etiología de la enfermedad. En un porcentaje bajo las neumonías también tienen hemocultivos positivos, pero en la mayor parte de ellas no se logra identificar el agente. No obstante, se estima que por cada caso de meningitis existen 10 de bacteriemia, 100 de neumonía y 1000 de otitis media aguda (OMA) y un número mayor de rinosinusitis, estas últimas también causadas por neumococo, por lo general en niños que desarrollan una virosis respiratoria y luego presentan sobreinfección

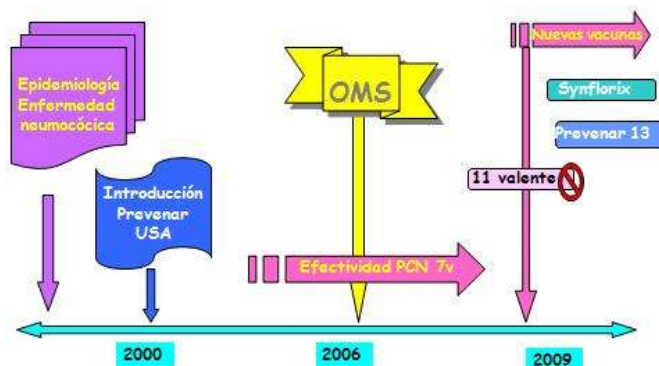


Figura 1. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas: recorriendo su éxito...

bacteriana, requiriendo antibióticos; por lo tanto, el aumento de la efectividad de la vacuna en patologías menos graves, como la otitis media, no tienen impacto en disminuir la mortalidad, pero sí disminuye el consumo de antibióticos y la resistencia antimicrobiana del neumococo (Fig. 2).

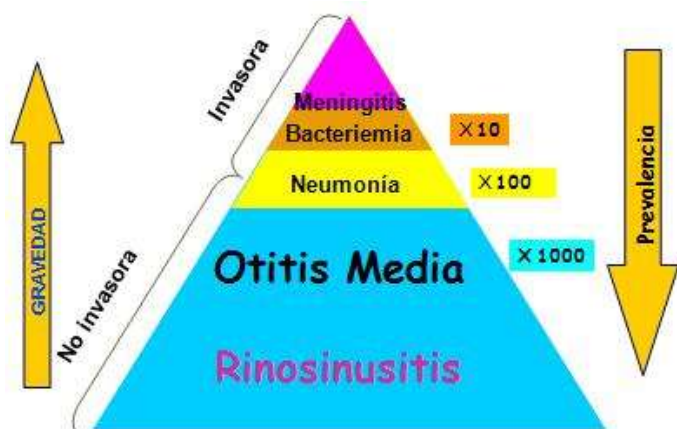


Figura 2. Enfermedad por neumococo.

El impacto de la vacuna neumocócica heptavalente (7v) está claramente descrito en la literatura y se traduce en un efecto directo sobre los niños vacunados, en los cuales disminuye la frecuencia de enfermedades invasivas y no invasivas, entre ellas neumonía y otitis media aguda; y un efecto indirecto sobre los niños no vacunados, ya que disminuye la resistencia antimicrobiana y aumenta la proporción de serotipos que no están incluidos en la vacuna.

En los Estados Unidos, dos años después de la introducción de Prevenar®, comenzó a descender marcadamente la tasa de infección neumocócica en los niños que recibieron la vacuna, así como también en niños que no la recibieron, lo que se conoce como *efecto rebaño*. Para observar este efecto es necesario realizar programas de inmunizaciones masivos.

Además, se analizó la efectividad de la vacuna en ENI según susceptibilidad a la penicilina de los neumococos en niños menores de dos años de edad, entre 1996 y 2004 (1); y se encontró una disminución en las tasas de infección neumocócica tanto para las cepas resistentes como no resistentes (Fig. 3).

En la siguiente imagen se aprecia el *efecto rebaño* observado en los Estados Unidos: a todas las edades se observó una disminución de la tasa de infección neumocócica. Se estima que el efecto de Prevenar® sería mayor comparado con el efecto de vacunas neumocócicas no conjugadas en población adulta. En resumen, se concluye que en los Estados Unidos por cada persona vacunada se protege a otras dos personas y para obtener este efecto se estima que la vacunación debe ser masiva, con una cobertura sobre 70 a 80% (2).

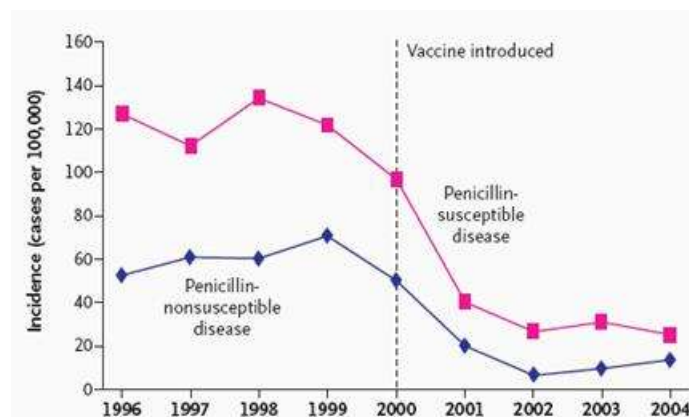
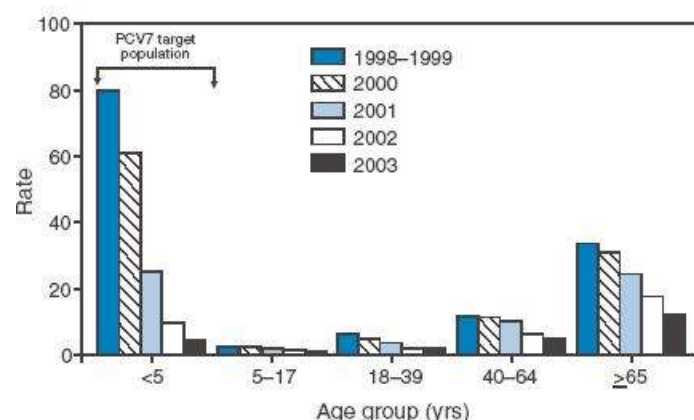


Figura 3. Incidencia anual de enfermedad invasiva causada por neumococo sensible y no sensible a penicilina, en niños menores de dos años.



* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998–1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

Figura 4. Efecto rebaño de la aplicación masiva de la vacuna neumocócica conjugada en los Estados Unidos.

La efectividad de la vacuna neumocócica heptavalente sobre la neumonía se determinó mediante un estudio en el que se comparó la tasa de ingresos por esta patología antes y después de la introducción de Prevenar® en el año 2000, el cual demostró una reducción cercana a 20%; más aún, en un estudio posterior se comparó los datos del año 2000 con los de 2005 y se encontró una reducción de la tasa de ingresos por cualquier neumonía de 40% en niños menores de dos años, y de 26% en adultos entre 18 y 39 años. La reducción de los ingresos por neumonía neumocócica alcanzó a 65% en niños menores de dos años, 73% en niños de dos a cuatro años y 30% en adultos entre 18 y 39 años. No se observó impacto en los mayores de 65 años (3).

Estudios de eficacia de una vacuna 11 valente demostraron que tiene impacto sobre las neumonías asociadas a infecciones virales, esta investigación se realizó en África, observándose una reducción de 22% del número de hospitalizaciones por neumonías provocadas

por virus respiratorio sincial (VRS), lo que sugiere que probablemente en muchas patologías que se catalogan como virales y que luego presentan complicaciones, éstas se deben a co-infección por *Streptococcus pneumoniae* (4).

En cuanto al impacto de la vacuna neumocócica heptavalente sobre la OMA, cuando se realizaron los estudios para licenciar la vacuna se encontró una reducción de 9% de las consultas al pediatra por esta causa, un 7% de los episodios de OMA y un 9,3% de disminución en los episodios de otitis en los pacientes con OMA frecuente. Con estudios con timpanocentesis la efectividad para serotipo específico alcanzó a 66,7% (5). Cuando se analizó el número de consultas por OMA 4 años después de la introducción en forma masiva de esta vacuna, se observó una reducción de 20 a 25%, pero al mismo tiempo, comenzaron a aumentar las consultas por otitis provocadas por agentes no incluidos en la vacuna, como el *H. influenzae* no tipificable y otros serotipos de *S. pneumoniae* (6, 7, 8).

Recomendación de la OMS

En el año 2006, la OMS señala a la neumonía como la segunda o tercera causa de mortalidad en el mundo y por este motivo, sumado al éxito obtenido en Estados Unidos con la vacuna neumocócica conjugada, establece la necesidad de vacunar masivamente a la población contra el neumococo, recomendando a los laboratorios productores de vacunas orientar su actividad hacia el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas que cumplieran con los siguientes criterios: cubrir a 60% de los serotipos de enfermedades invasoras de cada país, lo que implica incluir a los serotipos 1, 5 y 14, los 2 primeros no estaban incluidos en la Prevenar®, y además verificar que la inmunogenicidad, es decir, que la respuesta inmune a la vacuna cumpla con criterios que ellos determinaron.

Los criterios de la OMS para el registro de las vacunas neumocócicas conjugadas son:

- Alcanzar un estándar de 0,35 ug/ml para los siete serotipos incluidos en Prevenar®, lo que asegura que la nueva vacuna no sea inferior a la vacuna neumocócica conjugada heptavalente existente; mientras que para los serotipos adicionales la respuesta inmune debe ser comparable a la de los siete serotipos de Prevenar®.
- Funcionalidad de los anticuerpos generados mediante ensayo de actividad opsonofagocítica (OPA).
- Mostrar evidencia de inducción de memoria inmunológica (*priming*) con vacuna conjugada y refuerzo PS simple, lo que significa que al administrar una dosis *booster* debe aumentar muchas veces la concentración de anticuerpo (9, 10).

Para evaluar las vacunas conjugadas, la OMS recomienda administrar las primeras tres dosis de vacuna neumocócica y medir niveles de anticuerpos y funcionalidad un mes después; en segundo lugar se administra el *booster*, en general a los 15 meses y se mide la respuesta al mes. El nivel estándar de anticuerpos es 0,35 ug/ml, aunque también se puede utilizar la media

geométrica de los títulos de anticuerpos o la determinación de OPA (opsonofagocitosis) con un punto de corte en 1:8, que es el que utiliza la mayoría de los laboratorios. Cuando se mide el *priming* inmunológico se miden nuevamente todos los datos y se debe considerar que los niveles de anticuerpos siempre serán mucho más elevados (Fig. 4).

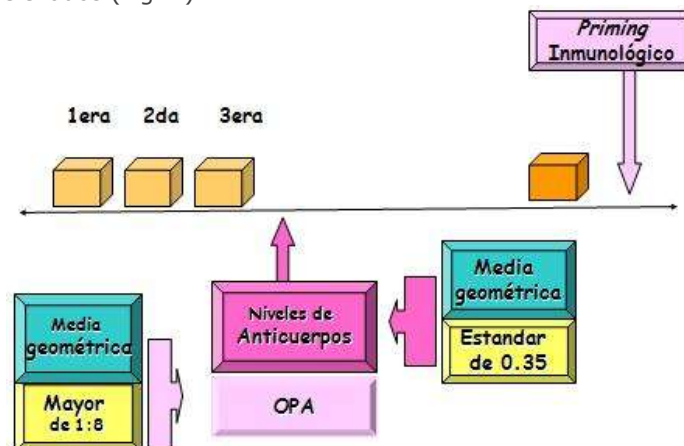


Figura 5. Recomendaciones de la OMS para evaluar las vacunas conjugadas.

En forma habitual cuando se creaba una vacuna se debía seguir una serie de pasos: análisis en modelos animales; realizar estudios de inmunogenicidad, reactogenicidad, no interferencia y eficacia; presentación de la vacuna a organismos reguladores; autorización del uso de la vacuna por estos organismos; medir efectividad en poblaciones reducidas y con estos últimos datos se podía realizar, finalmente, estudios de costo-efectividad para presentarlos al gobierno del país correspondiente con el objetivo de incorporar la vacuna al programa nacional de inmunización.

La OMS al crear los criterios de inmunogenicidad para vacunas neumocócicas modificó la secuencia anteriormente descrita y eliminó los estudios de eficacia, la medición de la efectividad y los estudios de costo-efectividad, por lo tanto, para incorporar a programas de inmunizaciones vacunas como Prevenar 13® o Synflorix®, se deberá considerar los criterios de la OMS y extrapolar los resultados de eficacia con base a los estudios disponibles en Prevenar 7®, que son los únicos que existen; todo esto se realizó para evitar que la utilización de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas se retrase cinco o seis años.

En la segunda parte de esta presentación se analizarán las nuevas vacunas neumocócicas disponibles en el mercado.

Referencias

1. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1455-63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Sep 16;54(36):893-7. ↑ | [PubMed](#) |
3. Albrich WC, Madhi SA, Lafond KE, Klugman KP. Herd immunity after pneumococcal conjugate vaccination. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):218-9; author reply 219-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):811-3. Epub 2004 Jul 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. 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 Mar;19(3):187-95. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 15;40(12):1738-44. Epub 2005 May 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Sep;23(9):824-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):865-73. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. OMS. Serie de Reportes Técnicos. 2005(927):Anexo 2. ↑ | [Link](#) |
10. Shao PL, Lu CY, Chang LY, Huang FY, Lee CY, Hsueh PR, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine booster in taiwanese toddlers. *J Formos Med Assoc*. 2006 Jul;105(7):542-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.