

MESA GENERAL DE VACUNAS

**PERSPECTIVAS FUTURAS
DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS**

J. Marès Bermúdez

Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona)

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 más de 90 serotipos, aunque 25 son los causantes de la gran mayoría de las infecciones en el hombre, y sólo 10 son responsables del 80-90% de las infecciones invasivas en los niños. Además, existen pequeñas variaciones en la prevalencia de cada serotipo en las distintas áreas geográficas y este hecho condicionará variaciones en la efectividad de una misma vacuna con un número limitado de serotipos en regiones diferentes. Otro aspecto relevante es la elevada tasa de neumococos resistentes a la penicilina y otros antibióticos. España fue uno de los países con mayor tasa de neumococos resistentes, detectándose en el periodo 1998-2000, antes de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) una susceptibilidad disminuida a la penicilina hasta en un 60% de las cepas y más del 50% a la eritromicina. En cuanto a la incidencia de la enfermedad invasora por neumococo, antes de la introducción de la VNC7v, se declaraban en EEUU una media de 166 casos por 100.000 niños menores de 2 años de los que 7,5/100.000 correspondían a meningitis, 24/100.000 a neumonías bacteriémicas y el resto a bacteriemias ocultas. Distintos estudios multicéntricos realizados en varias CCAA en Espa-

ña detectaban en ese mismo período tasas de 50-80/100.000 casos de enfermedad invasora en menores de 2 años de los que 10-13/100.000 correspondían a meningitis y 17-26/100.000 a neumonías bacteriémicas, datos similares a los de EEUU excepto en el número de bacteriemias ocultas, ya que en aquel país se realiza hemocultivo como práctica habitual ante un lactante con fiebre sin foco lo que condiciona una detección mayor de bacteriemias ocultas. En Europa la estimación media sobre la incidencia de meningitis neumocócica era también de aproximadamente 10 casos por 100.000 niños/año en menores de 2 años.

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.

Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente

En el año 2000 se autoriza en EEUU la primera vacuna antineumocócica conjugada para 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), comercializada por Wyeth Pharma con el nombre de Prevenar®, y que conjugaba individualmente el polisacárido capsular de cada serotipo de neumococo con la proteína transportadora CRM₁₉₇, dando lugar a una vacuna com-

binada heptavalente (VNC7v). EEUU es el primer país en incluir esta vacuna en su calendario de inmunizaciones sistemáticas, introduciéndose posteriormente también en Canadá. En el año 2001 se comercializa en Europa y desde entonces está disponible en España. En Francia y Alemania la vacuna está recomendada en el calendario de inmunizaciones desde el año 2003 y es reembolsable. Actualmente 11 de los 28 países de la Unión Europea incluyen la VNC7v en sus calendarios oficiales. En España, el Comité Asesor de Vacunas de la AEP en el año 2002 incluyó en su calendario la vacunación con VNC7v a todos los niños sanos menores de 2 años; los niños de 2-3 años que asisten a guarderías, tienen otitis media aguda (OMA) de repetición, o presentan alguna otra situación de riesgo; y a los niños con inmunodepresión. El Sistema Nacional de Salud en España, aprobó inicialmente esta vacuna para la inmunización en niños de 2 a 24 meses de edad, autorizándose posteriormente hasta los 5 años de edad. En la Comunidad de Madrid se incluyó, en noviembre de 2006, en el calendario de vacunaciones sistemáticas, en los niños menores de 2 años. En el resto de CCAA no está incluida como vacuna sistemática en los calendarios de vacunación, y sólo se contempla su financiación en niños inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas con riesgo de enfermedad invasora.

Eficacia y efectividad

Los estudios precomercialización conferían a esta vacuna una eficacia protectora superior al 95% para la enfermedad neumocócica invasora (ENI) por los serotipos incluidos en la vacuna. Estudios postcomercialización en poblaciones en las que se ha introducido como vacunación universal, han constatado una efectividad cercana al 98% para la ENI con una importante reducción global de la enfermedad neumocócica invasora en menores de 2 años de hasta un 80% (87% para los serotipos contenidos en la vacuna), con reducción también en individuos no vacunados a todas las edades (niños y adultos), y de hasta un 36% para mayores de 65 años, con un impacto muy significativo en la reducción de ENI en los adultos debido al efecto de inmunidad de grupo al reducir la colonización nasofaríngea. El mayor impacto de la vacunación se ha constatado en la

reducción de meningitis neumocócica, aunque éste variará en función de los serotipos circulantes en cada país que condicionarán una mayor o menor cobertura por la vacuna heptavalente: países en los que predominan otros serotipos no incluidos en la vacuna la efectividad será menor. Así pues en Alemania la vacuna heptavalente ofrecería cobertura solo para un 64% de los serogrupos causantes de enfermedad invasiva, en cambio en Francia y Reino Unido cubriría hasta un 85 % de las cepas. En España la cobertura en el año 2000 era aproximadamente del 74% de las cepas identificadas en la enfermedad invasiva, aunque con datos del 2006, esta cobertura podría estar por debajo del 50%. En Europa, donde la incidencia de meningitis neumocócica es de 10 casos/100.000 niños/año en menores de 2 años, lo que representa unos 900 casos por año, la vacunación sistemática con Prevenar®, con una cobertura media estimada para los serogrupos circulantes entre el 65% al 85%, se podrían prevenir entre 600 a 750 casos de meningitis neumocócica cada año. Ya que esta vacuna incluye los serotipos más prevalentes con resistencias a la penicilina, otro efecto beneficioso ha sido la reducción de la enfermedad por cepas no susceptibles a la penicilina. En EEUU se han constatado tasas de reducción de hasta el 98% de cepas resistentes a penicilina comparando el periodo precomercialización (año 1999), con la época postcomercialización (año 2004). En España el 85% de las cepas resistentes a la penicilina corresponden a serotipos incluidos en la vacuna heptavalente. Datos comunicados por Fenoll y cols. correspondientes al año 2006 en España constatan también una reducción de cepas resistentes a penicilina resultando un tasa actual de éstas cercana al 20% en niños, atribuyendo este fenómeno a causas multifactoriales, además del impacto de la vacunación, a cambios en la utilización de antibióticos, fenómenos de reemplazamiento de cepas, y cambios genéticos en las cepas circulantes. Varios estudios han demostrado una menor tasa de prescripción de antibióticos para infecciones respiratorias en poblaciones con una alta cobertura vacunal.

En relación a la neumonía, en estudios de efectividad tras la inclusión la VNC7v en EEUU se ha comprobado una reducción de un 39% en la tasa de hospitalización global por neumonía en menores de

2 años, y en concreto una reducción de hasta un 65% de la hospitalización por neumonía neumocócica en ese mismo rango de edad. También se ha constatado paralelamente una reducción menor pero significativa de las tasas de hospitalización por neumonía a todas las edades incluyendo adultos, que aunque pueden ser atribuidos a causas multifactoriales, la introducción de ésta vacuna juega sin duda un papel significativo.

Finalmente la eficacia para la otitis media aguda (OMA) se evaluó en ensayos clínicos precomercialización que mostraron una eficacia para la OMA por los serotipos incluidos en la vacuna del 57%, que se reducía al 34% para la OMA por neumococo independiente del serotipo, y con una eficacia global para OMA (de cualquier etiología) de tan solo un 6%. No obstante en estudios de efectividad postcomercialización en EEUU se ha observado una reducción cercana al 50% en el aislamiento de neumococo en OMA grave, y una reducción global de OMA recurrente, OMA persistente y en la colocación de tubos de timpanostomía entre un 20 y un 25%. Zhou y cols, observan una disminución del 42% de las consultas médicas por OMA en EE.UU. al comparar el período 1997-1999 con el año 2004, y la atribuyen a una suma de factores como son la introducción de guías de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la OMA, y a la inclusión de la VNC7v.

Nuevas perspectivas en la vacunación anti-neumocócica

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 sería 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 se hallaría en un 74%, pero con una variabilidad

que oscilaría desde el 64% en Alemania, 74% en España y 85% en Reino Unido.

- 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 3 y el 7F. 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, y así se ha comprobado en otras zonas geográficas como en Israel, donde en poblaciones no o escasamente vacunadas, también han sufrido un incremento del 19A. Se ha postulado que la utilización de antibióticos puede influir en el incremento de serotipos multi-resistentes 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 socio-económicos 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 prevacunado 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, especial-

mente en el rango de edad de 2 a 5 años.

- Se ha constatado en distintos países (España, Reino Unido, EEUU, Taiwán...) 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.
- 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*.

Estrategias en el diseño de nuevas vacunas antineumocócicas

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 decaivalente (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 decaivalente 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. Con esta vacuna, GlaxoSmithKline pretende ofrecer además de protección para los serotipos de neumococo incluidos, proteger de las infecciones por *H. influenzae* no tipable, y en concreto de la OMA por ambos patógenos.

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.

¿Es la otitis una enfermedad inmunoprevenible?

La otitis media aguda (OMA) es, por su frecuencia y por su etiología, la patología infecciosa que genera una mayor prescripción de antibióticos en nuestro medio. Cerca del 65% de los niños han presentado al menos 1 episodio de OMA en el primer año de vida, y más del 90% a los 5 años. Hasta un 20 % presentan OMA recurrente, un porcentaje similar desarrolla una otitis media con derrame o efusión (OME) de larga evolución, en un 2-10% de niños menores de 5 años se indica la colocación de tubos de ventilación transtimpánicos, y finalmente en un porcentaje menor (1-3%) se detecta una hipoacusia de transmisión (>25 dB) que interfiere con el desarrollo del habla y el aprendizaje, con resultados variables a largo plazo. Además de estas consecuencias bien conocidas por su frecuencia por los pediatras de atención primaria, la OMA presenta en ocasiones complicaciones supurativas graves

como la mastoiditis, al absceso subperióstico, y complicaciones intracraneales como la meningitis y el absceso cerebral.

En Europa se producen, en números absolutos, 16 millones de episodios de OMA al año, y se colocan más de 1 millón de tubos de ventilación en menores de 7 años por otitis media recurrente y/o OME. En un estudio realizado en España (Comunidad Valenciana), la incidencia de OMA fue de 40.000 episodios/100.000 menores de 5 años/ por año, lo que representa una media de 2 casos de OMA/niño, y provoca un significativo impacto sanitario con elevada utilización de recursos médicos (media de 1,8 visitas por episodio de OMA), una elevada tasa de prescripción de antibióticos (95% de los casos), generando un gasto sanitario nada despreciable.

Las bacterias que producirán la OMA son precisamente las que colonizan la nasofaringe, y por tanto éstas y en concreto los distintos serotipos causantes de dicha colonización serán los responsables etiológicos de la otitis. En numerosos estudios se ha demostrado que los patógenos más comunes son *Streptococcus pneumoniae* entre el 25 y el 50% de los casos, *Haemophilus influenzae* no serotipable en el 15 al 30%, y *Moraxella catarrhalis* del 3 al 20%, representando los dos primeros cerca del 80% en todas las series. Otros gérmenes aislados pero en una frecuencia mucho menor son *Streptococcus pyogenes* (3-5 %), *Staphylococcus aureus* (1-3 %) y, ya más excepcionalmente bacilos anaerobios y gramnegativos.

Teniendo en cuenta el importante impacto socio-sanitario de la OMA, su elevada morbilidad, la causa principal de indicación de antibioticoterapia en atención primaria, las consecuencias a corto y largo plazo que ocasiona, y las menos frecuentes pero graves complicaciones a las que se asocia, la posibilidad de una prevención mediante vacunación es sin duda un reto incuestionable. Una vacuna ideal y eficaz debería contener antígenos protectores para las bacterias más prevalentes aisladas en la OMA. No existen estudios en humanos que evalúen la posibilidad de inmunizar contra la otitis media producida por *M. catarrhalis*, pero si existen evidencias para los dos patógenos más prevalentes: *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no tipable.

La baja eficacia obtenida por la VNC7-v en la OMA, comparada con la elevada eficacia en la ENI, se debe a una menor protección de la inmunidad local generada en las mucosas, en comparación con la humoral, a la presencia de serotipos no incluidos en la vacuna, más frecuentes en niños mayores de 2 años, y que tienen un papel mayor en la OMA y la ENI, como son los serotipos 1, 3, 5 y 7F, y por su nula actividad frente a *H. influenzae*. Se ha comprobado que la concentración de anticuerpos anticapsulares necesarios tanto para reducir la colonización nasofaríngea por neumococo como para ofrecer protección para la OMA debe ser superior a la necesaria para proteger de la ENI, y este hecho condiciona que la eficacia sea menor para la OMA que para la ENI.

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. Glaxo SmithKline 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. 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). La cohorte para evaluar la eficacia frente a OMA fue de 2.455 sujetos en el grupo vacunal y 2.452 en el grupo control. El periodo de evaluación de la eficacia fue desde 2 semanas tras recibir la tercera dosis de vacuna hasta los 24-27 meses de edad. Durante este periodo todos los pacientes que presentaron sintomatología clínica compatible con OMA fueron evaluados por el pediatra y si cumplían los criterios de OMA eran derivados al otorrinolaringólogo, quien confirmaba el diagnóstico y realizaba una timpanocentesis para obtener exudado de oído medio y practicar cultivo bacteriológico y serotipado. 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). Se constató una reducción en la colocación de tubos de ventilación en el grupo vacunal del 60% (IC95%: -26,7 a 87,5). Además se comprobó una reducción de portadores nasofaríngeos a los 3 meses de la dosis *booster* del 42,8 % para los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna y del 42,6 % para *H. influenzae* no tipable. 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. Estos datos abren la posibilidad de una nueva estrategia preventiva con una vacuna eficaz para una enfermedad tan prevalente y con tantas implicaciones como es la OMA. Ya que esta vacuna contiene serotipos de neumococo como el 1 y el 5, implicados en neumonías con mala evolución y empiema, será interesante comprobar la eficacia en tales situaciones, actualmente en fase de investigación.

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 más implicados en OMA y neumonías, y más prevalentes en la colonización nasofaríngea de niños mayores de 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 10-Pn-PD-DiT). Además con esta vacuna de 10 serotipos se incrementa significativamente la cobertura para ENI en todo el mundo, y concretamente en Europa asciende del 74% ofrecida por la vacuna heptavalente al 87%. En estos momentos se están realizando múltiples ensayos clínicos para obtener más datos de inmunogenicidad, seguridad, coadministración con vacunas de calendario, inmunogenicidad con pauta de 2 dosis más 1 *booster*, respuesta en prematuros, catch-up y está en marcha un gran ensayo clínico de eficacia en Latinoamérica: *Confirmatory Otitis Media and Pneumonia Study* (COMPAS) cuyos datos serán determinantes para definir las indicaciones reales de esta nueva vacuna.

Esta vacuna decavalente ha sido presentada a la EMEA en diciembre del 2007 con el nombre de Synflorix®, y se espera su comercialización para inicios del 2009.

Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (Wyeth)

Esta vacuna ha incorporado los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A a la heptavalente. 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, aunque en menor grado también en la OMA, ofrecerá un gran beneficio especialmente en países como en EE.UU. donde el 19A ya tiene 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 que comparó la inmunogenicidad y la seguridad con la VNC7-v, se comprobó una respuesta inmunitaria similar, con títulos de anticuerpos por ELISA $> 0.35 \mu\text{g/mL}$ en el 88-98% de los vacunados para los serotipos que comparte con la heptavalente, y en el 96-100% para los 6 serotipos que sólo contiene la vacuna 13-valente. Las GMTs oscilaron entre $1,39 \mu\text{g/mL}$ para el serotipo 3 y $4,24 \mu\text{g/mL}$ para el 14. En relación a la determinación de anticuerpos con actividad opsonofagocítica (OPA), se obtuvieron títulos $>1:8$ en el 77-100% de los vacunados para los 6 serotipos adicionales que incorpora esta nueva vacuna. No hubo diferencias en la seguridad y reactogenicidad comparada con la VNC7-v. La vacuna, que se encuentra actualmente finalizando la fase III del desarrollo clínico, se espera sea sometida a la EMEA antes de finalizar 2008 y podría estar comercializada a principios de 2010. Esta vacuna ampliará la cobertura frente a la ENI y no invasiva, ya demostrada por la heptavalente.

BIBLIOGRAFÍA

- Moraga Llop FA. Actualidad de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA (Eds.). Vacunas 2007. Madrid: GlaxoSmithKline, 2007, p. 117-119.
- Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999; 103:E28.
- 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 .
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000; 49 (No. RR-9):1-35.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58:257-62.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-95.
- Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007; 25:2.194-212.
- 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; 368:1.495- 502.
- 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; 369:1.179-86.
- 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; 297:1.784-92.
- Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007; 298:1.772-8.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al, for The Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001; 344:403-9.
- Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of Prevenar[®] against otitis media. *Vaccine*. 2007; 25:2.507-12.
- 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.
- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:824-8.

- Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:829-33.
- Cripps A, Otczyk DC, Kyd JM. Bacterial otitis media: avaccine preventable disease?. *Vaccine.* 2005; 23:2.304-10.
- Teele DW, Klein JO, Rosner B, and the Greater Boston Otitis Media Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 1989; 160:83-94.
- Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Álvarez T, Planelles V, Graullera M, Baldo JM, et al. Epidemiología e impacto de la otitis media aguda en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(2):125-32.
- Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Planelles V, Álvarez T, Graullera M, Baldo JM, et al. Estudio de costes directos de la otitis media aguda en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. *Vacunas.* 2006; 7:116-20.
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113:1.451-65.
- Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T, et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 11:1.008-14.
- 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.
- Block SL, Bryant KA, Scott D. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. 2007 Annual Meeting of the Pediatric Academic Societies: abstr. 5735.2, 5 May 2007. Available from: URL. <http://www.pas-meeting.org>