

Ponencia

Nuevas vacunas antineumocócicas. Más allá del neumococo

J. García-Sicilia López

Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid

En ausencia de suficientes datos sobre la epidemiología en España de la enfermedad neumocócica, tanto en sus formas invasoras como en las menos graves, previamente a la comercialización de la vacuna conjugada heptavalente (VPn-7v), y desconociendo la cobertura real de una vacunación anárquica basada en criterios individuales y sin un seguimiento pos-comercialización efectivo de la evolución de esta enfermedad, la única posibilidad para valorar el efecto de dicha vacuna obliga a tomar como referencia los datos aportados por Estados Unidos, país con buen control y una amplia cobertura vacunal.

De estos datos de efectividad se desprende que, tras la introducción de la vacuna, se ha observado una importante disminución de la enfermedad invasora en todos los grupos de edad, sobre todo en los menores de 2 años, e incluso de un 31% en los mayores de 65 años, lo que se interpreta como resultado de la inducción de inmunidad de grupo. Igualmente se ha comprobado una disminución en la resistencia a los antibióticos, hecho constatado también en España coincidiendo con la comercialización de la VPn-7v, sin que esto parezca relacionarse con una política antibiótica más racional sino ser una importante ventaja, añadida, de la vacunación.

La eficacia de dicha vacuna, basándonos en estos datos, sería:

- 97,4% frente a la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna.
- 34% frente a la otitis media aguda por neumococos.
- 57% frente a la otitis media aguda por neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna.

Coincidiendo con el empleo de la vacuna se ha observado un leve aumento de la enfermedad invasora por los serotipos no incluidos en ella, si bien no afecta a la repercusión neta positiva sobre el gran número de casos por los serotipos incluidos que se evitan con la vacunación.

Otro efecto de remplazamiento, por competición para la ocupación del nicho biológico, se ha podido observar en las otitis media agudas, en las cuales, junto a la disminución global del número absoluto de casos, se manifiesta un aumento, en proporción, de las producidas por serotipos no incluidos y otros patógenos (fundamentalmente *Haemophilus influenzae* no tipificables). Según datos poscomercialización de la VPn-7v en Estados Unidos, la proporción de otitis medias agudas por neumococo, principal patógeno bacteriano de esta infección, habría disminuido de un 47% a un 31% de todas las bacterianas, mientras que las debidas a *H. influenzae* no tipificables, segundo patógeno bacteriano en frecuencia en la era preva-

cunal y principal implicado en las otitis medias agudas recurrentes y resistentes, han aumentado de un 41% a un 56% y son las prevalentes en la actualidad.

El aumento comprobado en la última década de las neumonías neumocócicas supuradas, principalmente producidas por el serotipo 1, que ya había empezado a observarse antes de la introducción de la vacuna, no parece relacionarse directamente con este fenómeno de remplazamiento posvacunal, si bien supone una manifestación grave de la patología neumocócica.

El serotipo 19A sí ha mostrado, de forma significativa, una mayor incidencia desde el inicio de la vacunación, seguramente por dicho efecto de remplazamiento.

Todo esto ha propiciado el desarrollo de nuevas vacunas que, conservando el efecto inmunógeno frente a los serotipos incluidos en la actual VPn-7v, ofrezcan ventajas protectoras frente a otros serotipos no incluidos, sobre todo los de mayor significado patológico, así como una mayor eficacia, insuficiente en la actual vacuna, frente a una infección de menor gravedad, pero elevada incidencia (60% en los menores de 1 año), como es la otitis media aguda.

Una vacuna que protegiese frente a los cerca de cien serotipos de neumococo conocidos sería inviable con las tecnologías actuales. La vacuna con mayor cobertura de que disponemos incluye los polisacáridos capsulares de 23 serotipos que, al no actuar sobre los linfocitos T, no generan memoria inmunitaria. Estos antígenos polisacáridicos estimulan los linfocitos B, inmaduros en los menores de 2 años, para responder directamente, generando anticuerpos que pronto se van a evanecer progresivamente, con lo que producen una protección humoral de corta duración que es prácticamente inexistente en los niños pequeños, principal objetivo de estos patógenos.

La conjugación del polisacárido a una proteína "transportadora" estimula los linfocitos B desde edades muy tempranas, así como los linfocitos T, generando memoria inmunitaria e induciendo protección duradera incluso en los más pequeños. La conjugación individual de cada polisacárido limita la inclusión de un elevado número de éstos en una misma vacuna.

Entre las proteínas más utilizadas actualmente se encuentran los toxoides diftérico (TD) y tetánico (TT), la CRM197 (mutante atóxico de la toxina diftérica) y la proteína de membrana externa del meningococo B. Con ellas se están conjugando los polisacáridos incluidos en las actuales vacunas frente al meningococo, *H. influenzae* serotipo b y neumococo (la mayoría con la CRM197), por lo que se empieza a postular el efecto de sobrecarga inmunogénica por la propia proteína, además de la posible interferencia entre vacunas que utilizan el mismo transportador, tanto en el sentido de hiporrespuesta como de hiperrespuesta, e incluso el aumento de reactogenicidad local por exceso de inmunocomplejos circulantes frente a la proteína.

Basándose en todos estos criterios, entre las vacunas antineumocócicas que se están desarrollando para mejorar globalmente la eficacia de la ya comercializada, Glaxo-Smith-Kline está ensayando en clínica, en fase III, una vacuna de 10 serotipos que incluye un nuevo transportador: la proteína D (PD) de superficie de *H. influenzae* capsulados y no capsulados.

A los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, ya incluidos en la VPn-7v, se les añaden los 1, 5 y 7F para aumentar la cobertura frente a variaciones regionales de prevalencia, mejorarla para los menores de 2 años y proteger frente a determinadas enfermedades, como el empiema.

Además, la proteína D, aparte de la ventaja que supone el empleo de un transportador alternativo, induce protección frente a infecciones por *H. influenzae* no tipificables, comprobada en modelos animales y en ensayos clínicos en niños, por mecanismos no identificados. Esta proteína, forma no lipídica de la lipoproteína de 42 kD de superficie de *H. influenzae*, producida por una cepa recombinante de *Escherichia coli*, estimula la inmunidad celular y añade, a la eficacia vacunal frente a las otitis medias agudas por neumococo, la protección frente a las producidas por *H. influenzae* no tipificables, con una disminución global de un tercio de todas las otitis medias agudas.

Tras una formulación inicial undecavalente, que incluía el serotipo 3, frente al cual, aunque inducía una elevada titulación de anticuerpos, la eficacia protectora era casi nula con ulterior hiporrespuesta humoral tras la dosis de refuerzo, se decidió retirar éste y quedó la actual formulación definitiva, 10-v, una vez comprobadas las mejores concentraciones de antígenos y las conjugaciones que inducen mejor respuesta, con la composición que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de la vacuna antineumocócica 10-v.

Concentración	Serotipo	Proteína transportadora
1 µg	1	PD
1 µg	5	PD
1 µg	6B	PD
1 µg	7F	PD
1 µg	9V	PD
1 µg	14	PD
1 µg	23F	PD
3 µg	4	PD
3 µg	18C	TT
3 µg	19F	TD

Cada conjugado polisacárido-proteína es adsorbido, separadamente, en fosfato de aluminio. En 0,5 ml de contenido vacunal, estable durante 36 meses a una temperatura entre 2 y 8 °C, se incluyen 16 µg de polisacáridos, 12 µg de PD, 4,5 µg de TD, 7 µg de TT y 0,5 mg de Al (AlPO₄).

La vacuna se puede administrar a partir de las seis semanas de vida, en tres dosis iniciales a intervalos óptimos de dos meses, con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

De los datos obtenidos en amplios estudios con la vacuna predecesora 11-v, destaca:

– Eficacia clínica frente a la otitis media aguda:

33,6% frente a todas las otitis media agudas

42% frente a las bacterianas

57,6% frente a las producidas por los neumococos incluidos en la vacuna

51,5% frente a las causadas por cualquier neumococo

35,6% frente a las producidas por *H. influenzae* no tipificables

55,6% frente a las otitis medias agudas recurrentes

Reduce la necesidad de drenajes transtimpánicos en un 60,3%

Reduce el número de portadores nasofaríngeos de *H. influenzae*

No se ha constatado un aumento de las otitis medias agudas por otros serotipos no vacunales ni por otras bacterias patógenas.

–Seguridad:

La vacuna es segura y bien tolerada. Su reactogenicidad, principalmente local y mayor con la dosis de refuerzo, es similar a la de la VPn-7v.