

---

# Que debemos saber de las vacunas neumococicas?

JULIA BAKIR\*, ÁNGELA GENTILE\*

---

## INTRODUCCION

*Streptococcus pneumoniae* (Sp) constituye una causa importante de enfermedad grave en niños pequeños en todo el mundo y es la causa más frecuente de neumonía, bacteriemia, sinusitis y otitis media aguda (OMA) en Argentina.

## ANTECEDENTES

Incidenia de enfermedad invasiva en niños. La mayor tasa de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) (por ej. bacteriemia, meningitis u otra infección de un sitio normalmente estéril) se presenta en los niños pequeños, principalmente los <2 años.

Con el éxito de las vacunas conjugadas para prevenir la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* (Sp) se ha convertido en la principal causa de meningitis bacteriana en Argentina. Anualmente se notifican alrededor de 400 casos de meningitis neumocócicas, la mayoría ocurre en niños menores de 2 años de edad, sin variaciones importantes a través del tiempo. La tasa para niños <5 años es de 14/100.000, la mortalidad de 10-20% y las secuelas neurológicas se presentan en alrededor del 30% de los sobrevivientes.

Las bacteriemias neumocócicas son frecuentes, a veces de resolución espontánea; actualmente Sp pasó a ser el primer agente etiológico.

## Incidenia de enfermedad no invasiva

Sp es responsable también de infecciones respiratorias no invasivas y es la causa bacteriana más común de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), otitis media aguda (OMA) y sinusitis en niños pequeños. Los estudios probablemente subestimen la proporción real de casos de neumonía neumocócica como consecuencia de la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas de rutina (aislamiento de Sp en hemocultivos <10%).

En un estudio de carga (incidenia) de neumonía probablemente bacteriana (NPB) y neumonía neumocócica documentada en <5 años de edad, en los Departamentos de Concordia y Paraná, provincia de Entre Ríos y el Partido de Pilar, provincia de Bs. As., las tasas halladas por 100.000 niños <5 años para 2003 fueron: Concordia, 1189.0, Paraná, 709.7, Pilar 962.9, con un moderado descenso en 2004 y 2005. El promedio anual de incidenia de NPB en <2 años fue de 1.500/100.000. En otro estudio realizado en la ciudad de Córdoba, Argentina, utilizando similar metodología, la tasa de NPB en niños <2 años fue de 2.422/100.000 y la tasa de ENI de 206,8/100.000. Según un informe del Ministerio de Salud de la Nación, la tasa de neumonía a nivel país en niños fue de 350/100.000 para el 2008, lo que sugiere un subregistro importante.

A la edad de 12 meses, el 62% de los niños ha tenido al menos un episodio de OMA, con un pico de incidenia máximo en el segundo semestre de vida. Estudios que utilizaron timpanocentesis con fines diagnósticos en niños con OMA han documentado Sp en alrededor del 40%, *Haemophilus influenzae* no capsulado en un 30%, seguido en menor proporción por *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis*.

Un estudio realizado en Córdoba entre los años 2001 y 2004, identificó en 249 muestras de oído medio obtenidas por timpanocentesis (174 niños): Sp (47,2%) y *Haemophilus influenzae* (42,8%), la mayoría no tipificable (HiNT), seguidos en una frecuencia significativamente menor por *Staphylococcus aureus* (2,4%), *Moraxella catarrhalis* (3,7%) y *Streptococcus pyogenes* (1,2%). Sp predominó en los niños >6 meses y el *Haemophilus influenzae* en los menores de esa edad.

La OMA es también la razón principal para la prescripción de antibióticos en la infancia, y el uso de antibióticos para el tratamiento de la OMA y sinusitis contribuye sustancialmente a una mayor resistencia antibiótica.

## Niños con riesgo aumentado de Infección neumocócica

### ·Asplenia funcional o anatómica

Las hemoglobinopatías, como la enfermedad de las células falciformes (ECF) o drepanocitosis, la talasemia, etc., presentan alto riesgo de ENI, probablemente debido a una combinación de bajos niveles de anticuerpos circulantes, disfunción esplénica, y déficit del complemento, dando lugar a una disminución del aclaramiento de bacterias encapsuladas en la sangre.

A pesar de que el uso profiláctico de penicilina reduce el riesgo de enfermedad neumocócica, los niños <5 años con ECF, aún presentan tasas altas de ENI (rango: 1.230 – 1.500/100.000 habitantes), probablemente debido a la falta de cumplimiento y el fracaso de la profilaxis con penicilina combinada con la protección subóptima de la vacuna neumocócica polisacárida.

### ·HIV

Los niños HIV positivos tienen un riesgo significativamente aumentado de ENI. En dos estudios de cohorte prospectivos, los niños HIV positivos presentaron tasas de ENI 2,8 y 12,6 veces mayores que la de los HIV negativos en los niños <5 y <3 años, respectivamente. La incidencia de ENI es de 6.1 casos/100 pacientes-año entre los niños HIV positivos hasta la edad de 7 años.

### ·Jardines maternos

La guardería-jardín de infantes incrementa el riesgo de ENI y de OMA en niños. En un estudio de factores de riesgo para ENI en niños en los Estados Unidos, el antecedente de asistencia a un jardín de infantes en los últimos 3 meses se asoció a un aumento de 2,3 veces de ENI en niños de 12 - 23 meses, y un riesgo incrementado 3,2 veces en niños de 24 - 59 meses. Por otra parte, los adultos de mediana edad (es decir, las personas de 18 a 64 años) que vivían en un hogar que incluía a niños que asistían a la guardería, se encontraban en un riesgo 3 veces mayor de adquirir ENI que otros adultos.

En los estudios de OMA para todas las causas, el riesgo fue mayor en los niños que asistían a guarderías y jardines en comparación con los de cuidado familiar, y el riesgo de derrames del oído medio aumentó con la exposición a un mayor número de niños en las guarderías. La menor edad de comienzo en la guardería aumenta el riesgo de OMA recurrente. La asistencia a guarderías y jardines tam-

bién es un factor de riesgo para otras infecciones agudas del tracto respiratorio superior en <5 años.

### Resistencia a los Antimicrobianos

El tratamiento de la enfermedad neumocócica en niños se complica por la aparición de cepas *Sp* resistentes a penicilina y a otros antibióticos. En una muestra nacional de cepas neumocócicas invasoras, la resistencia a la penicilina [es decir, la concentración inhibitoria mínima (CIM) >2,0 µg/ml] se ha incrementado sustancialmente durante la última década, de 1,3% en 1992 a 13,6% en 1997. En algunas zonas de los Estados Unidos, aproximadamente el 35% de aislamientos invasivos son no susceptibles a penicilina [es decir, susceptibilidad intermedia (CIM = 0,12 a 1,0 µg/ml) o resistentes (CIM >2,0 µg/ml)]. En un estudio de portación nasofaríngea en niños de una comunidad rural de Kentucky, el 59% de niños que asistían a guarderías presentó *Sp* no susceptible a la penicilina.

Los factores de riesgo asociados a infección por *Sp* resistentes a la penicilina son los menores de edad, la asistencia a una guardería, mayor nivel socioeconómico, reciente (<3 meses) uso de antibióticos, y la OMA recurrente. La asistencia a guardería y tratamiento antibiótico reciente se asociaron en forma independiente con la ENI por *Sp* resistentes a la penicilina. La resistencia a penicilina se ha asociado a los fracasos del tratamiento de OMA y la meningitis, estos fallos pueden deberse a dificultades para lograr altas concentraciones de antibióticos en el líquido del oído medio y el LCR. Un estudio multicéntrico realizado en Argentina en 381 niños <3 años que concurrían a guardería, reveló que el 55.4% tenía portación nasofaríngea de *Sp* y el 44.7% de las cepas *Sp* era resistente a penicilina.

### Serotipos de *S. pneumoniae*: Estudios de Vigilancia Epidemiológica.

La cápsula de *Sp* consta de polisacáridos y constituye el mayor factor de virulencia de la bacteria. Los anticuerpos dirigidos contra el polisacárido capsular protegen contra la infección; los antígenos se unen a los anticuerpos específicos de tipo capsular y la opsonización facilita la fagocitosis.

El conocimiento de la distribución de los serotipos causantes de la ENI es fundamental para evaluar el impacto potencial de una vacuna antineumocócica. Actualmente, se han identificado 90 serotipos de *Sp* sobre la base de las diferencias antigénicas de los

polisacáridos capsulares, sin embargo, un número relativamente limitado de ellos causa la mayoría de las ENI; además se observó diferencias en la prevalencia de los serotipos geográficas, temporales y por grupo de edad.

Con el logro de las nuevas vacunas conjugadas de elevada inmunogenicidad a partir de las 6 semanas de vida, se intensificó la necesidad de conocer la epidemiología de las infecciones causadas por *Sp*, a fin de elaborar la vacuna más costo/efectiva para cada país o región. Por ello, la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS) a través del grupo "Sistema Regional de Vacunas" (SIREVA), ha implementado a partir de 1994 un programa de vigilancia de los serotipos de *Sp* aislados de infecciones invasivas y su resistencia antibiótica, en niños <6 años, en más de 20 países de América Latina.

Para el año 2002 se habían evaluado más de 6.000 aislamientos obtenidos de materiales previamente estériles (sangre, líquido pleural, LCR, líquido peritoneal o articular), en niños <6 años con infecciones invasivas, que fueron aportados por Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay; los serotipos predominantes fueron (en orden decreciente de frecuencia): 14, 6A/6B, 5, 1, 18C, 23F, 19F, 19A, 9V, 7F, 3, 4. Los primeros 7 tipos representaron el 76.3% de los casos estudiados. Se comprobó una distribución diferente de algunos serotipos según la región: el 5 y 1 representaron solo el 2-4% de los casos en la región norte del continente, mientras que en el cono sur (Argentina, Brasil, Chile) fue del 10-14% ( $p < 0.001$ ). Inversamente el serotipo 23F tuvo una incidencia de 14% en la región Norte, mientras que en el sur fue de 4% ( $p < 0.001$ ).

En la vigilancia epidemiológica de Argentina (período 1993-2007), de 2.205 *Sp* aislados de pacientes con infecciones invasivas, los sitios de aislamiento más frecuentes fueron: sangre (47,4%), LCR (26,5%), L. pleural (22,8%). Correspondió a las NAC 56,7%, meningitis 26,2%, sepsis o fiebre sin foco 12,6%. En el 1° año de vida predominó meningitis vs. NAC (OR: 1,9 (95% IC: 1,7-2,1),  $p < .0001$ , igual que las bacteriemias vs. NAC (61,6% vs. 32,9%),  $p < .0001$ . En > de 2 años por el contrario NAC fue más frecuente que meningitis, en coincidencia con otros informes internacionales.

Se identificaron 49 ST, siendo los más frecuentes: 14 (31.7%), 5 (13.1%), 1 (10.5%), 6B (6.5%), 7F (4.3%), 9V (3.2%), 19A (3.5%), 18C (3.3%), 23F (2.9%), 19F (2.6%), 6A (2.5%), 3 (1.5%). Los ST 1 y 5 fueron prevalentes en <

de 2 años de edad: OR 0.21 (95% CI: 0.15-0.28),  $p < .0001$ , y OR 0.50 (95% CI: 0.38-0.65),  $p < .0001$ , respectivamente.

Son significativos algunos cambios registrados comparando períodos más recientes: en el 2004-07 vs. 2000-03, hubo disminución del ST 14 (25,8% vs. 35,3%), OR 1.37 (95% CI: 1.1-1.6),  $p = .0004$ . e incremento del ST 1 (13,8% vs. 7,5%),  $p = .0005$ ). Se halló distribución diferente según grupos etarios (< de 2 años vs. > 2 años), de los ST 1 y 5. estos serotipos predominan en el grupo de mayores de 2 años. El ST 14 fue más prevalente en niños < de 2 años con neumonía vs meningitis: 36,4% vs. 22,5% respectivamente.

Los serotipos más asociados a resistencia antibiótica fueron: 14, 6B, 19A, 23F, 19F, 9V y 4 para las ENI y, los serotipos 14, 6A, 19F y 6B en la portación nasofaríngea. No todos los serotipos se comportan igual, diversos estudios describen al serotipo 3 como causa importante de neumonía complicada, empiema, otitis media y ENI en <2 años; el serotipo 7F como causa de ENI y asociado a mayor mortalidad; y los serotipos 6A y 19A como causa de otitis media y ENI, y fuertemente relacionados con la resistencia antibiótica. Sin embargo, a pesar de que algunos serotipos se asocian con una enfermedad específica, no hay exclusividad; la correlación del perfil serológico con el tipo de enfermedad puede ser influenciada por otros factores como el período de aislamiento y edad. En la actualidad el 19A representa el principal serotipo emergente en los EE.UU. después de la introducción de la vacuna conjugada 7-valente en el calendario oficial.

El CDC a través de un meta-análisis de más de 50 publicaciones que compararon resultados del tratamiento con penicilina o ampicilina en niños con neumonía neumocócica causada por cepas sensibles o resistentes, informaron que no existieron diferencias en su evolución, proponiendo que se relacionaba con la elevada concentración de los  $\beta$ -lactámicos en pulmón y pleura, y sugiriendo cambiar los puntos de corte para considerar sensibilidad del *Spn*. En 2008 el CLSI propuso aumentar estos puntos de corte para neumonía a 2 mcg/ml (S), 4 mcg/ml (RI) y 8 mg/ml (RA), como figura en la publicación de Jacobs y col.: S=1; RI=2; RA=4  $\mu$ g/mL. Con estos nuevos valores, en Argentina para NAC la RA sería solo del 1,1% y la RI del 12,1%. Se destaca que en Argentina no se detectaron aislamientos de *Spn* con CIM > 4  $\mu$ g/mL.

## VACUNAS NEUMOCÓCICAS

Existen 2 tipos de vacunas neumocócicas:

**1) La vacuna neumocócica polisacárida 23-valente** (licenciada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos en 1982):

## **2) Las vacunas neumocócicas conjugadas**

Las disponibles son:

a) 7-valente (licenciada por la FDA en febrero de 2000)

b) 10-valente (licenciada por la European Medicines Agency (EMA) el 30 de marzo de 2009)

c) 13-valente (licenciada por la FDA el 24 de febrero de 2010)

## **1) Vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (PPV23)**

Se recomienda en niños  $\geq 2$  años que tienen alto riesgo de infección neumocócica causada por condiciones médicas subyacentes, como son: la drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF), la inmunosupresión, HIV.

Son eficaces para prevenir la ENI en niños mayores y adultos, pero no protegen a los niños  $< 2$  años, que constituyen el grupo de edad con la tasa más alta de enfermedad. No disminuyen la portación nasofaríngea, una fuente importante de transmisión de *Streptococcus pneumoniae*.

### **Agente inmunizante**

Composición: La vacuna está constituida por 25  $\mu\text{g}$  de cada uno de los 23 serotipos de polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae* (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F de la nomenclatura danesa), con 575  $\mu\text{g}$  de polisacárido en total. Como preservante la vacuna contiene fenol al 0,25% o timerosal al 0,01%.

De acuerdo a los datos de la vigilancia continuada de ENI que se realiza en Argentina, el 82.5% de los serotipos aislados están representados en esta vacuna.

### **Indicaciones**

Está indicada en niños  $\geq 2$  años de edad y adultos con alto riesgo de padecer ENI (Tabla 1).

### **Revacunación**

La revacunación se hará una sola vez. Esta única revacunación será para pacientes con alto riesgo de padecer ENI severa como: asplenia funcional (ej. ECF) o anatómica (esplenectomía), insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por HIV e inmunosupresión.

El intervalo entre la 1° dosis y la 2° dosis será de:

- 3 años: niños que tengan 10 o menos años de edad en el momento de la primovacunación.

- 5 años: pacientes que tengan más de 10 años de edad en el momento de la primovacunación.

Cuando el motivo de indicación es la edad mayor de 65 años sin factores de riesgo, no se requiere revacunación.

Tampoco tienen indicación de revacunarse los pacientes con enfermedad crónica pulmonar, cardiovascular, hepática, diabetes mellitus, alcoholismo o fístula de LCR.

### **Inmunidad**

La eficacia protectora de la vacuna se presenta a partir de los 15 días de aplicación. La duración de la inmunidad se estima en 5 años, disminuyendo a 3 años en pacientes inmunocomprometidos.

La vacuna genera una respuesta inmunitaria humoral a través de anticuerpos tipo-específicos que favorecen la fagocitosis y muerte de neumococos por células fagocitarias. El sistema inmune es inmaduro en niños  $< 2$  años, por lo tanto no logran una respuesta eficaz.

En huéspedes inmunocomprometidos, la magnitud de la respuesta está relacionada con el grado de inmunodeficiencia, en particular: leucemia, linfomas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, ancianos, diabéticos, alcohólicos, pacientes con enfermedad obstructiva crónica, infección por HIV con linfocitos T CD4  $< 500$ .

Los anticuerpos permanecen en concentraciones protectoras por períodos limitados, no mayor de 5 años, disminuyendo a niveles prevacunación a los 10 años en numerosos individuos. El descenso puede ser más acelerado, al 3° a 4° año, en niños esplenectomizados, con anemia de células falciforme, síndrome nefrótico, trasplantados y enfermedades inmunosupresoras severas.

Los estudios de eficacia informaron reducción de casos de neumonía neumocócica bacteriémica, pero no fueron concluyentes respecto a prevención de neumonía no bacteriémica. La efectividad, según datos de estudios caso/control, varía entre 56 y 81%. Las infecciones respiratorias de vía superior en niños, como sinusitis, otitis media aguda, no serían prevenidas por esta vacuna.

### Efectos adversos

- Locales: eritema, induración, dolor (30%), son leves y se resuelven en menos de 48 hs. Estas reacciones son más importantes en aquellos individuos con altas concentraciones de anticuerpos, debido probablemente a un fenómeno de Arthus local (Aparece un acentuado edema y hemorragia en el lugar de la inyección; la reacción es máxima a las 4-10 horas y en general muestra una notable disminución a las 48 horas).

- Generales: fiebre (dentro de las 24 hs.)

Las reacciones locales o generales son más frecuentes y severas en la revacunación.

### Contraindicaciones

- Reacción alérgica grave (anafilaxia) posterior a una dosis previa o a algún componente de la vacuna.

Está contraindicada la revacunación antes de los 3 años de la dosis anterior.

### Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o severa con o sin fiebre.

### Quimioprofilaxis

La Penicilina oral debe ser administrada a los niños con anemia drepanocítica o esplenectomizados, en particular los <2 años de edad. La creciente resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina no ha sido evaluada en el contexto de la eficacia protectora de la penicilina. La duración de la profilaxis no está definida para niños esplenectomizados. Se recomienda por 5 años en casos de anemia drepanocítica.

### 2) Las vacunas neumocócicas conjugadas

Los polisacáridos bacterianos, incluidos en la cápsula de neumococo, son antígenos T-independientes. Este tipo de antígeno estimula los linfocitos B maduros, pero no los linfocitos T, por lo tanto induce una respuesta inmunológica que no es duradera y no provoca una respuesta de tipo memoria (es decir, de refuerzo) ante posteriores contactos con polisacáridos naturales.

Las vacunas polisacáridas fallan en producir una respuesta inmune en niños <2 años, porque no responden bien ante los antígenos T-independientes. La respuesta de anticuerpos a los antígenos T-dependientes se presenta poco después del nacimiento, mientras que, las respuestas a antígenos T-independientes se desarrollan durante los primeros años de

vida. Ciertos serotipos que causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas en niños (por ej. 6A, 14, 19F y 23F) siguen siendo poco inmunogénicas hasta aproximadamente los 5 años de edad.

La conjugación de los polisacáridos a proteínas cambia la naturaleza de la respuesta anti-polisacárido de T-independiente a T-dependiente. Este complejo antigénico estimula una respuesta T-helper de las células, provocando una adecuada respuesta primaria y también una fuerte respuesta de tipo refuerzo ante la reexposición.

El éxito de la vacuna conjugada *Haemophilus influenzae b* (introducida en 1990 en EEUU y en 1997 en Argentina), que produjo una reducción de la incidencia del 95% de la enfermedad invasiva por *Hib* en niños pequeños, es un ejemplo de la efectividad potencial de las vacunas conjugadas. Éstas además, interrumpen la transmisión mediante la reducción de la portación nasofaríngea, dando lugar a una protección en la población más allá de la protección directa (inmunidad de tipo rebaño).

Se han desarrollado vacunas neumocócicas utilizando la técnica de conjugación de los antígenos polisacáridos, incluyendo los serotipos más comúnmente aislados, y las proteínas transportadoras utilizadas son las mismas que las de la vacuna conjugada *Hib*: toxina diftérica atenuada, membrana externa de *Neisseria meningitidis*, toxoide diftérico o toxoide tetánico.

En resumen, estas vacunas presentan:

- muy buena inmunogenicidad para cada serotipo

-eficacia protectora desde los 2 meses de vida para la enfermedad neumocócica.

-capacidad de disminuir la colonización nasofaríngea de *Sp*.

### a) Vacuna neumocócica conjugada 7-valente (PCV7)

Según datos que se muestran en la Tabla 5, contiene el 52.2% de los serotipos aislados en las ENI en Argentina, siendo mayor esta representatividad en los <2 años con neumonía, donde los serotipo 5 y 1, no incluidos en la vacuna, fueron menos frecuentes.

Considerando exclusivamente los serotipos con algún grado de resistencia a la penicilina (CIM >0,1 µg/ml), la representatividad fue del 94%.

### Agente inmunizante

Composición: La vacuna está constituida por 2 µg de cada polisacárido capsular purificado de *Sp* de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F,

23F y 4 µg del serotipo 6B conjugados individualmente con una proteína transportadora que es una variante no tóxica de la toxina diftérica, CRM197. Contiene fosfato de aluminio como coadyuvante. No contiene timerosal ni ningún otro conservante.

*La proteína conjugada CRM 197 no debe considerarse como agente inmunizante contra la difteria.*

### **Indicaciones**

Se recomienda en

- niños de 6 semanas a 24 meses con patología de base (Tabla 1)
- niños sanos de 6 semanas a 24 meses como indicación individual del pediatra

### **Esquema**

En el primer semestre de vida: se deben administrar 3 dosis a los 2,4 y 6 meses de edad y un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad.

Si se inicia el esquema entre los 7 meses y 11 meses de edad, corresponden 2 dosis con intervalo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses.

Si comienza entre los 12 – 23 meses, se deben aplicar dos dosis con intervalo de dos meses.

El niño de 24 – 59 meses no vacunado previamente debe recibir 1 dosis si es sano y 2 dosis si tiene enfermedad de base.

Los RN prematuros (<37 semanas de edad gestacional) deben recibir la vacuna PCV7 a la edad cronológica en forma simultánea con las otras vacunas del calendario.

Los RN con internación prolongada en nursery, deben iniciar la vacunación durante la planificación del alta.

El esquema de vacunación propuesto es el mismo para todos los niños <23 meses, independientemente de la presencia de enfermedad de base (por ej. asplenia, HIV o inmunosupresión)

La interrupción del esquema de vacunación no exige el restablecimiento de toda la serie o indicar dosis extras.

**Edad mínima de inicio de vacunación: 6 semanas de edad.  
Intervalo mínimo en <1 año: 1 mes  
Intervalo mínimo entre la serie primaria y el refuerzo: 2 meses.**

### **Niños >5 años y adultos que están en alto riesgo de infección neumocócica.**

Los datos son limitados respecto a la eficacia de la vacuna PCV7 en niños ≥5 años y adultos.

Estudios en adultos sanos >50 años y en adultos infectados por el HIV de 18 - 65 años no demostraron mayores concentraciones sustanciales de anticuerpos ELISA después de la administración de la vacuna conjugada neumocócica 5 valente, en comparación con PPV23. Además, la proporción de cepas neumocócicas invasoras cubiertas por PCV7 fue sólo del 50% - 60% en niños mayores y adultos, en contraste con la cobertura del 80% - 90% con PPV23 en este grupo de edad. Por lo tanto, con los datos actuales no se recomienda sustituir PPV23 por PCV7 en los niños mayores y adultos.

### **Recomendaciones de vacuna PCV7 en niños previamente vacunados con PPV23**

Los niños de 24 a 59 meses de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica (es decir, ECF, asplenia funcional o anatómica, HIV, inmunosupresión o enfermedades crónicas) y que ya han recibido PPV23 pueden recibir un esquema de 2 dosis de vacuna PCV7 con intervalo de 2 meses entre sí y por lo menos 2 meses después de la vacunación con PPV23.

### **Recomendaciones de vacuna PPV23 en niños con alto riesgo de enfermedad neumocócica, previamente vacunados con PCV7**

Los niños que han completado la serie de vacunación PCV7 antes de los 2 años y que tienen alto riesgo ENI (Tabla 1) por lo que ya tienen recomendación de PPV23, deben recibir una dosis de PPV23 a la edad de 2 años (por lo menos 2 meses después de la última dosis de PCV7), con el fin de ampliar la cobertura de los serotipos adicionales.

### **Inmunidad**

Estudios realizados con PCV7 evidenciaron una eficacia contra la ENI del 97,4% (IC 95% = 82,7% - 99,9%) y 93,9% (IC 95%=79,6% - 98,5%) en niños que fueron total o parcialmente vacunados respectivamente, para cuatro de los siete serotipos de la vacuna (19F, 14, 18C y 23F). La capacidad del estudio para evaluar la eficacia de los tres serotipos restantes fue limitada debido a la baja incidencia de estos serotipos en la población estudiada.

En la prevención de neumonía, los estudios de eficacia de la vacuna PCV7 en niños que recibieron >1 dosis, resultaron en 11,4%

(IC95% = 1,3% - 20,5%) menos episodios de neumonía clínica, independientemente de la radiografía o el cultivo. Los casos de neumonía clínica con infiltrado en la radiografía de tórax se redujeron en un 33,0% (IC95% = 7,3% - 51,5%). En los niños que tenían diagnóstico clínico de neumonía y radiografía de tórax con consolidación de >2,5 cm leído por un pediatra o un radiólogo, la eficacia de la vacuna PCV7 fue del 73,1% (IC95% = 3,0% - 88,3%), para los menores de 2 años de vida.

Los estudios de eficacia de la vacuna PCV7 en la prevención de otitis media aguda (OMA) para los serotipos contenidos en la vacuna demostraron una reducción sustancial de los episodios. El impacto de la vacuna fue mayor para las OMA recurrentes (definido como más de 3 episodios en 6 meses ó >4 en 1 año) y para la colocación del tubo de timpanostomía, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Los niños que recibieron la vacuna PCV7 presentaron un 6,4% (IC95% 3,9 - 8,7) menos de episodios de OMA, 9,1% (IC95% 4,1 - 13,8) menos de episodios de OMA recurrente, y se sometieron a un 20,3% (IC95% 3,6 - 34,1) menos colocaciones de tubo de timpanostomía.

#### Efecto en el uso de antimicrobianos

La vacunación antineumocócica en niños pequeños generalizada podría resultar en una reducción del uso de antibióticos y como consecuencia podría disminuir o revertir la tenden-

cia del aumento de la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a los antimicrobianos.

#### Otros estudios de impacto de la vacuna

En forma similar a la vacuna conjugada anti-Hib, las vacunas antineumocócicas conjugadas reducen la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* en lactantes niños, proporcionando inmunidad de tipo rebaño. Estudios realizados con vacuna antineumocócica conjugada 9-valente revelaron una reducción de la portación de Sp en un 40-50% y un aumento simultáneo en la detección de la portación de Sp de serotipos no incluidos en la vacuna. Se desconoce si esto representa una sustitución real o un desenmascaramiento de los serotipos que también estaban colonizando la nasofaringe.

#### Duración de la inmunidad

Duración de la protección después de la vacunación con PCV7 es desconocida. Sin embargo, hay memoria inmunológica. En niños <20 meses que recibieron una serie primaria de 2 ó 3 dosis de PCV7, la administración de PPV23 <18 meses más tarde dio lugar a una respuesta de refuerzo.

#### Efectos adversos

- Locales: son leves, dolor, induración y rubor en las primeras 48 hs.
- Generales: son más frecuentes cuando se aplican en forma concomitante con la DPT y Hib: fiebre, irritabilidad, somnolencia, anorexia, vómitos, diarrea. Raramente: convulsiones febriles, episodio de hipotonía-hiporespuesta, catarro, urticaria.

#### Seguridad de la vacuna PCV7 en niños

Las tasas y tipos de eventos adversos asociados a la vacuna PCV7 administrada a los 2, 4, 6 y 12-15 meses son aceptables cuando se comparan con los beneficios demostrados por la vacunación.

En los estudios de seguridad se registraron las reacciones locales y sistémicas a las 48 a 72 horas y 14 días después de cada dosis. La frecuencia de eventos poco frecuentes que requirieron consulta médica después de la vacunación se evaluaron dentro de los 30 días y las hospitalizaciones dentro de los 60 días posteriores a la administración de cada dosis.

La vacuna PCV7 produjo reacciones locales con menos frecuencia que la vacuna DTP celular, pero con más frecuencia que la vacuna DTaP. A excepción del eritema, no hubo au-

**Tabla 1. Niños con enfermedad de base que tienen indicación de vacunación neumocócica, 2010.**

Grupos de riesgo	Condición
Niños inmunocompetentes	Enfermedad cardíaca crónica* Enfermedad pulmonar crónica† Diabetes mellitas Fístula de LCR Implante coclear
Niños con asplenia anatómica o funcional	Enfermedad de las células falciforme y otras hemoglobinopatías, Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños inmunocomprometidos	Infección HIV Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico Enfermedad oncohematológica (neoplasias, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin), trasplante de órgano sólido, terapia inmunosupresora y radioterapia. Inmunodeficiencia congénita‡

\*Particularmente cardiopatía congénita cianótica y falla cardíaca.

†Incluido asma en tratamiento corticoideo prolongado a altas dosis

‡Déficit de Linfocitos B o Linfocitos T; Déficit de complemento, particularmente c1, c2, c3 y c4; desorden fagocítico, excluida la enfermedad granulomatosa.

mento de la reactogenicidad local con las dosis posteriores de vacuna PCV7.

La fiebre >38°C dentro de las 48 horas fue más frecuente en niños que recibieron la vacuna PCV7 concomitantemente con la vacuna DTaP y otras vacunas recomendadas.

Las convulsiones febriles después de la vacunación con PCV7, se presentaron principalmente en los que recibieron simultáneamente DTP celular.

La tasa de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) después de la vacunación con PCV7 fue menor que la del grupo control y que la esperada históricamente (0,2 casos por 1.000 niños, 0,4 casos por 1.000 niños y 0,5 casos por 1.000 niños observados en California en 1996 y 1997, respectivamente).

### **Seguridad de la vacuna PCV7 en niños mayores**

Las reacciones locales fueron más frecuentes en los niños mayores que en los <1 año de edad.

La frecuencia de la fiebre >38°C después de una dosis de PCV7 varió de 6,8% a 36,7%.

La irritabilidad fue la reacción sistémica más comúnmente observada.

### **Seguridad de la PPV23 después de PCV7**

Se realizaron estudios en niños sanos, niños y adultos jóvenes HIV positivos y niños con ECF, en los cuales la vacuna PPV23 fue administrada 6 semanas - 20 meses después de la vacuna conjugada contra el neumococo, en comparación con un grupo que recibió únicamente PPV23. No hubo diferencias en las reacciones locales, ni sistémicas. Tampoco se identificaron eventos adversos graves después de la dosis de PPV23.

#### **Contraindicaciones**

• Hipersensibilidad a algún componente de la vacuna.

- Adultos.
- Embarazo.

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

Enfermedad moderada o grave hasta que el niño se ha recuperado.

Las enfermedades de menor importancia (por ej. catarro de las vías aéreas superiores) no son contraindicaciones para la vacunación.

No se recomienda la administración simultánea de la vacuna PCV7 y PPV23 ya que no está estudiada la seguridad y la eficacia de esta situación.

### **Uso simultáneo con otras vacunas**

Se puede administrar al mismo tiempo con otras vacunas del calendario en sitios separados.

### **Quimioprofilaxis**

La profilaxis con penicilina se debe continuar en los niños >5 años con ECF, independientemente de la vacunación con PCV7. La eficacia protectora de la vacuna PCV7 para los niños con ECF no se ha estudiado, y la vacuna no protege contra todos los serotipos causantes de enfermedad. Sin embargo, la profilaxis con penicilina reduce sustancialmente el riesgo de ENI en pacientes SCD.

### **b) Vacuna neumocócica conjugada 10-valente (PHiD-CV)**

La vacuna PHiD-CV está aprobada para su uso en niños sanos entre 6 semanas y 2 años de edad para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva causada por 10 serotipos y la OMA causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable (HNT) y neumococo.

### **Agente inmunizante**

La vacuna 10-valente incluye tres proteínas transportadoras diferentes: la proteína D (que se une de forma individual al polisacárido capsular de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F), el toxoide tetánico (que se une serotipo 18C), y el toxoide diftérico (que se une serotipo 19F). Debido a la inclusión de la proteína D, una proteína de la superficie originalmente producida por *Haemophilus influenzae* no tipificable, aporta protección contra la infección por esta bacteria en OMA.

**Contiene 79.9% de los serotipos aislados de infecciones *Sp* invasivas en Argentina**  
+  
**Proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable.**

### **Inmunogenicidad**

El estándar de comparación establecido por la OMS como criterio primario de no-inferioridad, es el que correlaciona con protección para ENI. Este criterio consiste en la proporción de sujetos vacunados que alcanzan el nivel de anticuerpos anticapsulares IgG (por ELISA) de 0.35 µg/ml un mes después de la tercera dosis de la vacuna. Se ha demostrado que este nivel de referencia equivale a 0.2 µg/ml cuando es me-

dido por 22F-inhibition ELISA elaborado por el laboratorio GlaxoSmithKline Biologicals. Como criterios secundarios se establecieron: la actividad funcional de los anticuerpos medidos por la actividad opsonofagocítica (OPA) y la evidencia de memoria inmunológica demostrada por respuesta inmune luego de la dosis de refuerzo (priming).

La inmunogenicidad de la PHiD-CV fue evaluada y comparada con la vacuna PCV7, en un ensayo aleatorizado en 1650 niños, el cual demostró que los niveles de anticuerpos inducidos por ambas vacunas eran comparables. Los niños recibieron la serie primaria a los 2, 3 y 4 meses de edad y la cuarta dosis de refuerzo a los 12-18 meses. La respuesta a *Sp* serotipo específica (ELISA GlaxoSmithKline con 22F-inhibición) y la actividad opsonofagocítica (OPA) se midieron un mes después de la serie primaria y de la dosis refuerzo.

El objetivo de demostrar la no inferioridad de PHiD-CV frente a PCV7 (en términos de porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) en por lo menos 7 de los 10 serotipos se logró en 8 serotipos. Si bien las respuestas ELISA frente a los serotipos 6B y 23F no alcanzaron los niveles de no inferioridad, un análisis posterior del porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  sugirió no inferioridad para los 7 serotipos comunes a ambas vacunas incluidas 6B y 23F.

El "priming" del sistema inmune contra todos los serotipos de la vacuna fue confirmado por el aumento importante de los niveles de anticuerpos ELISA (~ 6.0-17 veces) y los títulos de OPA (~ 8-93 veces) después de una cuarta dosis consecutivas de PHiD-CV.

Un estudio evaluó la eficacia en la prevención de OMA, de vacuna predecesora de la PHiD-CV, que contiene polisacáridos de 11 serotipos de *Sp* conjugados cada uno con la proteína D de *HNT*. 4968 niños fueron asignados aleatoriamente para recibir la vacuna 11 valente o vacuna hepatitis A a los 3, 4, 5 y 12-15 meses y se observó una reducción significativa en la incidencia global de OMA [33.6% (IC 95%: 20.8-44.3)]. Se demostró eficacia para los episodios de OMA causada por serotipos de la vacuna neumocócica [52.6% (35.0-65.5) para el primer episodio y 57.6% (41.4-69.3) para cualquier episodio] y también en los episodios de OMA causados por *HNT* [35.3% (1.8-57.4)]. La vacuna redujo la frecuencia de infección por serotipos relacionados con la vacuna neumocócica por reacción cruzada en un 65.5%, pero no han modificado significativamente el número de episodios causados por otros serotipos

no vaccinales. Estos resultados confirmaron que la vacuna no sólo permite la protección contra la otitis neumocócica por los serotipos contenidos en la vacuna, sino también contra la OMA por *HNT*.

### Indicaciones

Niños sanos entre 6 semanas y 2 años de edad

### Esquema

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad Esquema primario de 3 dosis con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis, y un refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis del esquema primario, preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad.

Lactantes y niños no vacunados previamente

- Lactantes de 7 a 11 meses de edad: esquema de 2 dosis con intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis, y un refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo mínimo de 2 meses.

- Lactantes de 12 a 23 meses de edad: esquema de 2 dosis con intervalo mínimo de 2 meses entre las dosis.

Se recomienda que los niños que reciban una primera dosis de PHiD-CV terminen el esquema de vacunación completo con PHiD-CV.

Los niños que recibieron PCV7 para la serie primaria, pueden recibir la vacuna PHiD-CV como dosis refuerzo en el segundo año de vida. Sin embargo estos niños, no pueden considerarse completamente inmunizados contra los serotipos adicionales 1, 5 y 7F. Se ha observado que, si bien una dosis induce una respuesta ELISA sobre el umbral en más del 85% de los lactantes para los serotipos adicionales, no puede predecirse la duración de la protección contra ellos.

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas.

### c) Vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13)

La vacuna PCV13 fue aprobada para uso en niños de 6 semanas a 71 meses, para la prevención de las ENI, las neumonías y la otitis media causada por los 13 serotipos contenidos en la vacuna (ver indicaciones).

### Composición

La vacuna PCV13 contiene polisacáridos capsulares de los antígenos de los serotipos de *Sp* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugados individualmente a una

proteína transportadora, la toxina difteria CRM 197. Una dosis de 0.5 ml PCV13 contiene aproximadamente 2 µg de polisacárido de cada uno de los 12 serotipos y aproximadamente 4 µg de polisacárido del serotipo 6B; la concentración total de CRM 197 es aproximadamente de 34 µg. La vacuna contiene como adyuvante fosfato de aluminio (0,125 µg de aluminio) y no contiene timerosal.

Se administra por vía intramuscular y está disponible en monodosis, en jeringas precargadas que no contienen látex.

**Contiene 86.1% de los serotipos aislados de infecciones *Sp* invasivas en Argentina**

### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de PCV13 fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 663 niños en EE.UU., el cual demostró que los niveles de anticuerpos inducidos por PCV13 fueron comparables a los inducidos por la vacuna PCV7 y muestran efecto protector frente a las ENI.

En los niños que recibieron la serie primaria de 3 dosis, las respuestas a tres serotipos de PCV13 no cumplían con el porcentaje de sujetos con la serorespuesta IgG requerida de 0,35 µg/ml, sin embargo, los anticuerpos detectables OPA a cada uno de estos tres serotipos indicaron la presencia de anticuerpos funcionales. Los porcentajes de sujetos con un título de OPA  $\geq$  1:8 fueron similares para todos los serotipos comunes en los vacunados con PCV13 (rango: 90% - 100%) y los vacunados con PCV7 (rango: 93% - 100%). La proporción de niños vacunados con PCV13 que presentó títulos de OPA  $\geq$  1:8 fue del 90% para los 13 serotipos.

Después de la cuarta dosis, la concentración geométrica media de IgG (CGM) fue com-

parable para 12 de los 13 serotipos, el criterio de no inferioridad no se cumplió para el serotipo 3. Sin embargo, los títulos OPA  $\geq$  1:8 estuvieron presentes en todos los serotipos (entre 97% y 100% para los 13 serotipos)

Un esquema de 3 dosis de PCV7 seguido por una dosis de PCV13 produce una CGM IgG levemente inferior a los seis serotipos adicionales, en comparación con una serie de 4 dosis de PCV13. Sin embargo, las respuestas OPA después de la cuarta dosis fueron comparables para los dos grupos. Una dosis única de PCV13 en niños  $\geq$  12 meses que recibieron 3 dosis de PCV7 previamente, produjo respuestas IgG a los seis serotipos adicionales comparables a los de los niños que recibieron la serie de 3 dosis PCV13.

### Indicaciones

Se recomienda PCV13 para todos los niños sanos de 2 a 59 meses y se extiende la indicación para niños de 60 a 71 meses con condiciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica o de complicaciones (Tabla 1).

### Esquemas

▪ Sin antecedente de vacunación PCV7/PCV13.

El esquema de PCV13 es semejante al de PCV7, de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 - 15 meses.

Los niños <6 meses deben recibir 3 dosis de PCV13 con intervalos de 8 semanas (intervalo mínimo de 4 semanas) y una cuarta dosis entre los 12 y 15 meses (al menos 8 semanas después de la tercera dosis) (Tabla 2).

Los niños de 7 a 59 meses de edad que no hayan sido vacunados previamente con PCV7 o PCV13 deben recibir 1 a 3 dosis de PCV13, dependiendo de la edad de comienzo de la vacunación (Tabla 2).

Los niños de 24 a 71 meses con enfermedad de base que aumente el riesgo de enfermedad neumocócica, deben recibir 2 dosis de PCV13.

**Tabla 2. Esquemas recomendados para la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13) en niños que no recibieron vacuna PCV7, 2010.**

Edad en la primera dosis (meses)	Serie primaria PCV13*	Dosis de refuerzo PCV13†
2 - 6	3 dosis	1 dosis entre los 12 - 15 meses de edad
7 - 11	2 dosis	
12 - 23	2 dosis	1 dosis entre los 12 - 15 meses de edad
24 - 59 (niños sanos)	1 dosis	-
24 - 71 (niños con enfermedad de base&)	2 dosis	-

\* Intervalo mínimo entre dosis, en niños <12 meses de edad: 4 semanas, en  $\geq$  12 meses: 8 semanas. Edad mínima para la administración de la primera dosis: 6 semanas.

† Administrar por lo menos 2 meses después de la dosis previa.

& Ver Tabla 1.

La interrupción de la vacunación no exige restablecimiento de toda la serie o la administración de dosis adicionales.

▪ **Esquema incompleto de vacunación PCV7 / PCV13**

Los niños que hayan recibido una dosis o más de PCV7, deben completar la serie de inmunización con PCV13 (Tabla 3).

Los niños de 12 a 23 meses de edad que hayan recibido 3 dosis de PCV7 antes de los 12 meses, deben recibir una dosis de PCV13, teniendo en cuenta el intervalo mínimo de 8 semanas después de la última dosis de PCV7.

No se recomiendan dosis adicionales de PCV13 para los niños de 12 a 23 meses que recibieron 2 ó 3 dosis de PCV7 antes de los 12 meses y al menos 1 dosis de PCV13 a la edad de =12 meses.

En forma similar a lo recomendado anteriormente para la vacuna PCV7, los niños sanos de 24 a 59 meses con esquema incompleto PCV (PCV7 o PCV13) deben recibir 1 dosis de PCV13.

Para los niños de 24 a 71 meses con enfermedad de base que hayan recibido esquemas incompletos <3 dosis de la PCV (PCV7 o PCV13) antes de los 24 meses de edad, se recomiendan 2 dosis de PCV13.

Para los niños con enfermedad de base que hayan recibido 3 dosis de la PCV (PCV7 o PCV13) se recomienda una sola dosis de PCV13 hasta la edad de 71 meses. El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas.

▪ **Esquema completo PCV7**

Se recomienda una sola dosis suplementaria de PCV13 para todos los niños de 14 a 59 meses de edad que hayan recibido 4 dosis de PCV7 u otro esquema completo apropiado para la edad de PCV7 (Tabla 3).

Para los niños que tienen enfermedad de base, se recomienda una dosis única de PCV13 suplementaria hasta la edad de 71 meses. Esto incluye a niños que han recibido previamente

la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23). La PCV13 se debe dar por lo menos 8 semanas después de la última dosis de PCV7 o PPSV23.

Además, se puede administrar una sola dosis de PCV13 a niños de 6 a 18 años que tienen enfermedad de base con mayor riesgo de ENI como ser la enfermedad de células falciformes, inmunosuprimidos, HIV, implante coclear, fístula de LCR, independientemente de que hayan recibido previamente la vacuna PCV7 o PPSV23.

No se recomienda el uso rutinario de PCV13 para niños sanos de edad mayores 5 años.

▪ **Transición de la PCV7 a PCV13**

Cuando PCV13 esté disponible, los niños no vacunados y los niños vacunados en forma incompleta con PCV7 pueden completar la serie de inmunización con PCV13.

Si la única vacuna antineumocócica conjugada disponible es PCV7, ésta debe ser proporcionada a los niños y, en la subsiguientes visitas podrán completar su serie con PCV13. El intervalo mínimo entre la última dosis de PCV7 y la dosis PCV13 suplementaria es de 8 semanas (Tabla 3).

**Perfil de seguridad de las nuevas vacunas conjugadas**

La seguridad de PHiD-CV y PCV13 fue evaluada en múltiples ensayos clínicos en los que se administró a niños sanos al menos 1 dosis de la nueva vacuna conjugada y a otro grupo al menos 1 dosis de PCV7, en forma concomitante con otras vacunas pediátricas de rutina. Las reacciones adversas más frecuentes (más del 20%), que se presentaron dentro de los 7 días posteriores a cada dosis de PCV13 fueron reacciones locales en el sitio de inyección como dolor, eritema, induración/hinchazón y sistémicas como fiebre, disminución del apetito, irritabilidad y somnolencia. La incidencia y severidad de las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos. Estos datos su-

**Tabla 3. Esquemas recomendados en la transición de vacuna neumocócica conjugada 7 valente (PCV7) a 13 valente (PCV13) en niños, según el número de dosis PCV7 previas, 2010.**

Serie primaria			Dosis Refuerzo	Dosis PCV13 suplementaria
2 meses	4 meses	6 meses	≥12 meses*	14 – 59 meses†
PCV7	PCV13	PCV13	PCV13	-
PCV7	PCV7	PCV13	PCV13	-
PCV7	PCV7	PCV7	PCV13	-
PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13

\* No es necesaria una dosis adicional de PCV13 en niños de 12-23 meses de edad que recibieron 2 ó 3 dosis de PCV antes de los 12 meses y por lo menos 1 dosis de PCV13 a la edad =12 meses.

† Para los niños con enfermedad de base (ver Tabla 1) se recomienda una sola dosis suplementaria de PCV13 hasta los 71 meses.

gieren que los perfiles de seguridad de PCV13 y PHiD-CV son comparables con la PCV7.

#### Contraindicaciones de las nuevas vacunas conjugadas

Las vacunas PHiD-CV y PCV13 están contraindicadas en personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna.

#### Uso simultáneo de las nuevas vacunas conjugadas con otras vacunas

Tanto la vacuna PHiD-CV como la PCV13 pueden administrarse con otras vacunas del calendario en forma simultánea y en sitios separados. Tienen un perfil probado de seguridad e inmunogenicidad con vacunas coadministradas del calendario y extra-calendario.

**Tabla 4. Serotipos incluidos en las diferentes Vacunas Neumocócicas Conjugadas**

Vacuna	Serotipos incluidos												
	PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F					
PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	+		
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

(\*) *Haemophilus influenzae* NT

**Tabla 5. Porcentaje de serotipos representados en las Vacunas Neumocócicas Conjugadas en Argentina**

Vacuna	Patología	% de serotipos representados en las Vacunas Neumocócicas Conjugadas		
		< 2 años	2 – 6 años	Total
7 – Valente	Neumonía	67,0	33,8	54,1
	Meningitis	50,0	47,9	49,5
	Total	59,5	37,4	52,2
10 – Valente	Neumonía	83,3	86,3	84,4
	Meningitis	76,1	72,3	75,2
	Total	79,3	80,9	79,9
13 – Valente	Neumonía	90,5	92,1	91,1
	Meningitis	81,9	79,0	81,2
	Total	86,7	87,5	86,1

Fuente: INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán. 2008

## BIBLIOGRAFÍA

- CDC. Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 12 march, 2010/59(RR09), 258-261.
- CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-9), 1-38.
- Gentile A, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, Kupervaser J, Quiriconi M, Gil C, Regueira M, Pace J, Garcia S. Probable Bacterial pneumonia in children less five years old in two geographical areas of Argentina: two years of surveillance. *45th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy (ICAAC)* October 30-November 2, 2005, WDC USA.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttiman R et al. "Active epidemiological surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina" *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25 (4): 370-72.
- Teele DW, Klein JO, Rosner B, and the Greater Boston Otitis Media Study 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(1):83–94.
- Santolaya de P M E. Otitis media aguda: Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Chil. Infectol.* [revista en la Internet]. 2007 Ago [citado 2010 Jun 06]; 24(4): 297-300. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182007000400006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000400006&lng=es). doi: 10.4067/S0716-10182007000400006. Accedido en 5 junio 2010.
- Commisso Rubén D, Romero Diaz Roque G, Romero Moroni Fernando M, Romero Orellano Fernando M, Centeno Diana M, Escalera José M. Bacteriología y sensibilidad antibiótica en otitis media aguda. *Arch. argent. pediatr.* [revista en la Internet]. 2006 Ago [citado 2010 Jun 06]; 104(4): 333-337. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752006000400010&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752006000400010&lng=es). Accedido en 5 de junio de 2010.
- Gentile A, Fossati S, Sorhouet Pereira C, Lamy P, Regueira M and *Streptococcus pneumoniae* working group. Prevalence and Risk Factors for Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Children in Daycare Centers in Argentina. *48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy (ICAAC)* and 46<sup>th</sup> Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA) October 25 – 28, 2008, WDC USA.
- Bakir J, Gentile A, López H G, Procopio A, Vazquez M. Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev. Chil. Pediatr.* [revista en la Internet]. 2003 Ene [citado 2010 Jun 06]; 74(1): 105-113. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062003000100015&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000100015&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062003000100015. Accedido en 12 junio 2010
- Ruvinsky R. Módulo de Vacunas antineumocócicas. *Curso a distancia de Actualidad en Inmunizaciones*. Htal de Niños Ricardo Gutiérrez. 2008.
- Mantese OC, Paula A, Almeida VVP, Aguiar PADF, Wolkers PCB, Alvares JR et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *J. Pediatr.* (Rio J.) [serial on the Internet]. 2009 Dec [cited 2010 June 07]; 85(6): 495-502. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572009000600005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000600005&lng=en). doi: 10.1590/S0021-75572009000600005. Accedido en 1 junio 2010
- Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 531-67.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83-93.
- World Health Organization (WHO). Target Product Profile (TPP) for the Pneumococcal Advanced Marked Commitment. Independent Assessment Committee. Department of International Health. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore, 2008. [http://www.vaccineamc.org/updatedec\\_08.html](http://www.vaccineamc.org/updatedec_08.html). Accedido en 12 de junio de 2010.
- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. 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 J, Grunert D, et al. 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.
- Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2008; 46:726-31.
- Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Coadministered With DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines: Assessment of Immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S89-S96. EMEA
- European medicines agency EMEA. Public assessment report (EPAR)- Synflorix, 2009. Accedido en 3 junio 2010.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, 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(9512):740-748.
- Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and Reactogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) When Coadministered With Routine Childhood Vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S109-S118.
- Lagos R, Muñoz A, Levine M, et al. Reactogenicity and immunogenicity of 10-valent Pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D Conjugate vaccine (PHiD-CV) candidate co-administered with infanrix hexa<sup>TM</sup> in Chilean infants. *Abstract P3-129. 6<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD)*. Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.