

Diciembre 2023

**Recomendaciones sobre la utilización de
PCV20 en Pediatría**

Departamento Científico de la Fundación Vacunar



ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN PEDIATRÍA

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (Spn) representan una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En pediatría es el principal causante de infecciones de mucosas como otitis media aguda, neumonía y sinusitis, e invasivas (ENI), como neumonía con bacteriemia y meningitis. Entre las causas de muertes por infecciones neumocócicas, la neumonía representa 81% y la meningitis 12%.

El Spn es el segundo agente que causa neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren internación después del Virus Sincicial Respiratorio. Por otra parte tendencias estacionales y climáticas tanto de la ENI como la NAC coinciden con la circulación estacional de virus respiratorios, lo que sugiere que estos virus predisponen a la co-infección neumocócica.

Se han identificado 100 serotipos que varían de acuerdo al tiempo, tipo de enfermedad, severidad, región y presencia de genes de resistencia antibiótica. Antes de la introducción de la vacuna a los calendarios 6 a 11 de los serotipos más comunes causaban aproximadamente 70% de todas las infecciones invasoras en niños en el mundo.

La colonización de la mucosa nasofaríngea es el sitio primario de localización, es asintomática y desempeña un importante papel en el desarrollo de la enfermedad y transmisión del germen, y un papel esencial en la selección de resistencia. La colonización con diversos serotipos es frecuente.

La incorporación en los Calendarios de Vacunación de las vacunas conjugadas han reducido significativamente los casos de enfermedad neumocócica a nivel mundial por los serotipos incluidos en las mismas, en forma directa o por efecto comunitario al reducir la portación nasofaríngea. En contraposición, se ha descrito el fenómeno de reemplazo de serotipos, que implica cambios capsulares de los neumococos que colonizan la nasofaringe, algunos con características invasivas o de resistencia antibiótica, con el consiguiente incremento de la enfermedad y aumento de la incidencia de serotipos no vacunales, reduciendo el impacto de los programas de vacunación.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ARGENTINA

Entre los años 2006 y 2019 se analizaron 2908 aislamientos de Spn provenientes de sitios estériles de niños menores de 5 años de Argentina, en el Laboratorio Nacional de Referencia, INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán". Se comparó el período prevacunación (2006-2011) y luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13) (2012-2019). Se observó un aumento significativo en la proporción de serotipos no incluidos en la vacuna PCV13, con mayor prevalencia del serogrupo 24 y serotipo 12F y una disminución en los serotipos vacunales, que incluyeron los serotipos 14, 5 y 1, entre otros. Los serotipos 3 y 19A permanecieron entre los más frecuentes.

En el año 2022, el número de casos de meningitis por neumococo se incrementó significativamente, más del doble, comparando con el registro de casos de 2020 y 2021 y un 19% más que en 2019, con 141 casos, 14 fallecidos y una tasa de letalidad del 9 %. La tasa de letalidad fue la más alta de los últimos años. La distribución de casos por grupo etario presenta un perfil acorde al descrito internacionalmente, con afectación principalmente pediátrica (menores de 5 años), seguida en frecuencia por el grupo de adultos mayores de 45 años.

Para el 2022, los serotipos de Spn causantes de ENI en menores de 5 años corresponden predominantemente a no vacunales (64%). Sin embargo se evidencia un incremento en la proporción de serotipos vacunales respecto de los años prepandémicos (36%). Estos datos muestran el impacto de la caída de coberturas de vacunación en el aumento de incidencia de meningitis neumocócica.

Frente al escenario actual surge la necesidad de incrementar la cobertura de vacunación infantil y, por otra parte, nuevas vacunas de mayor valencia pueden aumentar el impacto en la reducción de la enfermedad neumocócica.

VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 20 VALENTE (PCV20) EN PEDIATRÍA

La vacuna neumocócica conjugada 20 valente (PCV20), Prevenar 20®, del laboratorio Pfizer, ha sido recientemente aprobada en nuestro país por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y actualmente se encuentra disponible para su comercialización en el ámbito privado.

El diseño de la vacuna PCV20 consistió en los mismos componentes que PCV13, incluidos los 13 polisacáridos capsulares, cada uno de ellos conjugado individualmente con CRM197, más polisacáridos para 7 serotipos adicionales, cada uno también conjugado con CRM197. Los serotipos que se agregaron fueron los prevalentes y significativos en cuanto a la carga de enfermedad.

SEROTIPOS	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F	
PCV20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PCV13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●								

La aprobación de la vacuna se realizó en base a estudios de inmunogenicidad y seguridad, utilizando como comparador la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13).

Dos ensayos clínicos de Fase 3 y un ensayo clínico de Fase 2 evaluaron la inmunogenicidad en una serie de 3 dosis y 4 dosis en lactantes. En un ensayo de Fase 3 de niños de 15 meses a 18 años de edad se evaluó una dosis única de PCV20.

Resumen general de los criterios de valoración primarios y secundarios de los ensayos clínicos de PCV20 realizados en lactantes de acuerdo a los esquemas 2 + 1 y 3 + 1 (no exhaustivo).

PUNTOS DE VALORACIÓN (Endpoint)		ESQUEMA 2 + 1 1° dosis 2-3 meses 2° dosis 4-5 meses Refuerzo 11-12 meses	ESQUEMA 3 + 1 1° dosis 2-3 meses 2° dosis 4-5 meses 3° dosis 6 meses Refuerzo 12-15 meses
Después de la serie primaria	% de sujetos con IgG por encima de la concentración preespecificada	Cumplió NI en 9 de 20 serotipos	Cumplió con NI en 14 de 20 serotipos
	Proporción geométrica media de IgG (IgG GMR) o Concentración media geométrica de IgG (IgG GMC)	Cumplió NI en 16 de 20 serotipos	✓
Después de la dosis de refuerzo	Proporción media geométrica de IgG (IgG GMR) o Concentración media geométrica de IgG (IgG GMC)	Cumplió con NI en 19 de 20 serotipos	✓
OPA GMT (título medio geométrico del ensayo opsonofagocítico)		✓	✓
% de sujetos que lograron un aumento ≥ 4 veces en los títulos de OPA GMT y IgG GMC		✓	✓
RCDC de distribuciones de respuesta de anticuerpos (IgG y OPA)		✓	✓

NI: no inferioridad. RCDC: Curva de distribución acumulativa inversa, por las siglas en inglés: Reverse Cumulative Distribution Curve.

✓ Punto final cumplido

Los estudios demostraron un adecuado perfil de seguridad comparable a la vacuna PCV13.

ESQUEMA Y RECOMENDACIONES EN PEDIATRÍA

Lactantes y niños sin vacunación previa. (Según prospecto aprobado en Argentina)

EDAD DE INICIO	ESQUEMA PRIMARIO	REFUERZO
Hasta los 6 meses* Prematuros	3 dosis** (intervalo mínimo 4 semanas)	1 dosis (entre los 11 y 15 meses)
7-11 meses	2 dosis (intervalo mínimo 4 semanas)	1 dosis (entre los 11 y 15 meses)
12-23 meses	1 dosis	1 dosis (intervalo mínimo 8 semanas)
A partir de 2 años	1 dosis	-

*1ª dosis a partir de las 6 semanas.

**La serie de 2 dosis y un refuerzo (esquema 2 + 1) para PCV20 puede ser utilizado parte de un Programa de Inmunización Nacional.

LACTANTES Y NIÑOS CON VACUNACIÓN PREVIA

Los lactantes y niños menores de 15 meses que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden completar el esquema continuando con PCV20 en cualquier momento del cronograma.

Si se administró una vacuna antineumocócica conjugada previa, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de administrar PCV20.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha emitido las recomendaciones para aquellos niños menores de 2 años con esquemas incompletos.

Recomendaciones de ACIP para recuperar o completar esquemas en < 2 años con y sin condiciones de riesgo.

Edad en la visita (meses)	N de dosis previas PCV13/PCV15*/PCV20 recibidas	Esquema recomendado PCV15*/PCV20	Dosis totales
2-6	1	3 dosis adicionales: 2 dosis con 8 semanas de intervalo; última dosis 12-15 m	4
	2	2 dosis adicionales: 1 dosis 8 semanas después de la última recibida; última dosis (con ≥8 semanas de intervalo) a los 12-15 m	4
	3	1 dosis adicional a los 12-15 m	4
7-11	1 o 2 (antes de los 7 meses)	2 dosis adicionales: 1 dosis 8 semanas después de la última recibida; última dosis (con ≥8 semanas de intervalo) a los 12-15 m	3-4
	3 (antes de los 7 meses)	1 dosis adicional a los 12-15 m	4
	1 (después de ≥ 7 meses)	2 dosis adicionales: 1 dosis 8 semanas después de la última recibida; última dosis (con ≥8 semanas de intervalo) a los 12-15 m	3
	2 (después de ≥ 7 meses)	1 dosis adicional a los 12-15 m	3
12-23	1 (antes de los 12 meses)	2 dosis adicionales: 1 dosis 8 semanas después de la última recibida; última dosis (con ≥8 semanas de intervalo) a los 12-15 m	3
	2 o 3 (antes de los 12 meses)	1 dosis adicional, ≥8 semanas después de la última recibida	3-4
	1 (después de ≥12 meses)	1 dosis adicional, ≥8 semanas después de la última recibida**	2

*PCV15: no disponible aún en Argentina

**El intervalo mínimo entre dosis es 8 semanas excepto para niños menores de 1 año, para ellos es intervalo mínimo es de 4 semanas.

Nota: Excluye esquemas de Catch-Up.

RECOMENDACIONES DE ACIP PARA RECUPERO DE ESQUEMAS EN >2 AÑOS

Edad en la visita	No. de dosis previas PCV13/PCV15*/PCV20 recibidas	Esquema recomendado PCV15*/PCV20
Niños sanos de 24 - 59 meses		
24-59 meses	Sin dosis previas o con cualquier esquema incompleto a los 24 meses	1 dosis adicional, ≥8 semanas después de la última dosis recibida
5-18 años	Sin dosis previas o con cualquier esquema incompleto a los 24 m	No requiere dosis adicionales
Niños con condiciones de riesgo 24 - 71 meses**		
24-71 meses	Sin dosis previas o con cualquier esquema incompleto y <3 dosis a los 24 m	2 dosis: 1 dosis ≥8 semanas después de la última dosis recibida; última dosis con ≥8 semanas de intervalo
	3 (todas antes de los 12 m)	1 dosis adicional, ≥8 semanas después de la última dosis recibida

*PCV15: no disponible aún en Argentina.

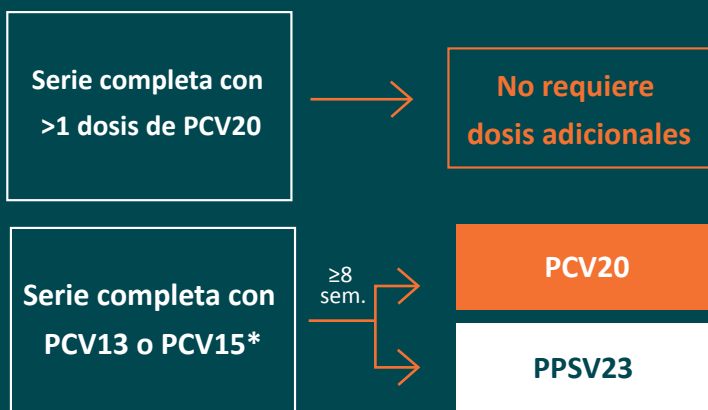
** Condiciones de riesgo:

Fístula de líquido cefalorraquídeo; enfermedad cardíaca crónica; enfermedad renal crónica (excluyendo la diálisis de mantenimiento y el síndrome nefrótico, que se incluyen en condiciones inmunocomprometidas); enfermedad crónica del hígado; enfermedad pulmonar crónica (incluido asma persistente moderada o persistente grave); implante coclear; diabetes mellitus; afecciones inmunocomprometidas (en diálisis de mantenimiento o con síndrome nefrótico; asplenia o disfunción esplénica congénita o adquirida; inmunodeficiencias congénitas o adquiridas; enfermedades y afecciones tratadas con medicamentos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin y trasplante de órganos sólidos; infección por VIH; y anemia falciforme y otras hemoglobinopatías).

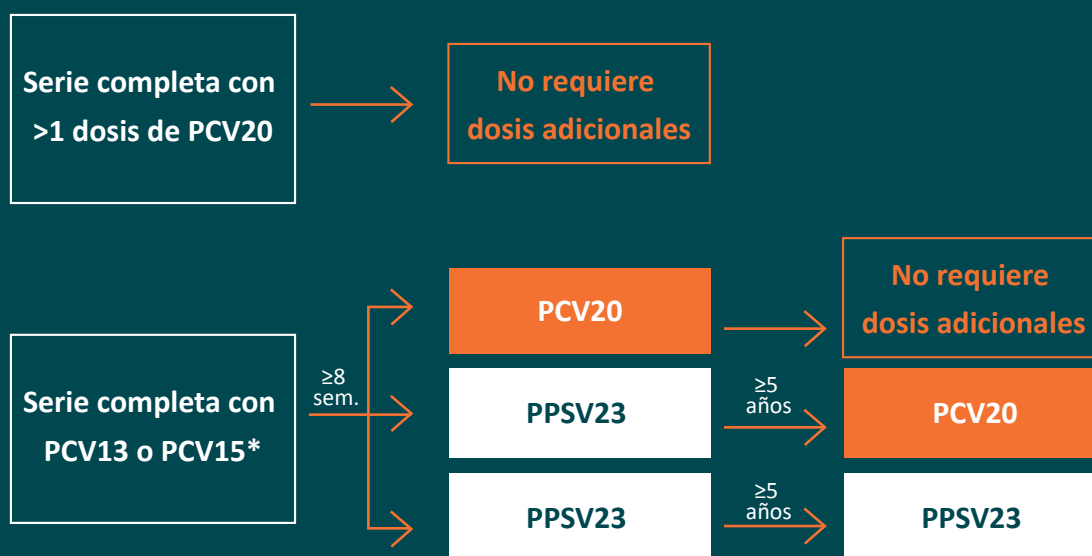
**ACIP recomienda una dosis adicional
(estrategia de Catch Up) hasta los 59 meses con
vacunas conjugadas de mayor valencia
(*PCV15 o PCV20) en niños sanos.**

Recomendaciones de ACIP en el grupo de 2 a 18 años con condiciones de riesgo y esquema PCV13 completo

Enfermedad crónica, fistula de LCR e implante coclear



Inmunocompromiso



*PCV15: no disponible aún en Argentina.

Glosario:

PCV13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos.

PCV15: vacuna neumocócica conjugada de 15 serotipos.

PCV20: vacuna neumocócica conjugada de 20 serotipos.

PPSV23: vacuna neumocócica polisacárida de 23 serotipos.

Referencias:

- 1- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly Epidemiological Record*. 2019;94:85-104.
- 2- Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7:pil:e1000348.
- 3- Feikin DR, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013 10(9):e1001517.
- 4- Boletín Epidemiológico Nacional N 657, SE 23. 2023. Informe general sobre Enfermedades Inmunoprevenibles
- 5- Zintgraff JC, Fosati S, Sorhouet Pereira C, Veliz O, et al. Distribution of PCV13 and PPSV23 *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Argentinean adults with invasive disease, 2013-2017. *Rev Argent Microbiol* 2020;52(3):189-94. doi: 10.1016/j.ram.2019.11004
- 6- Prospecto ANMAT. Vacuna Prevenar 20. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/julio_2023/Dispo_4988-23.pdf
- 7- ACIP Updates: Recommendations for Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1072. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7239a5>. Material suplementario en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133252>

-