

Vacunas conjugadas

V. Pineda Solas

Departamento de Pediatría. Hospital de Sabadell. Barcelona.

Comité Asesor en Vacunas de la AEP.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S65-74

Valentín Pineda Solas, vpineda@cspt.es

Historia

Desde casi el principio de la vacunación se han buscado parámetros que permitan predecir si un determinado sujeto que ha sido vacunado está protegido frente a la infección. El parámetro que mejor informa sobre este hecho es el título de anticuerpos (Ac), que aparece en sangre tras la vacunación. Teniendo en cuenta este título de anticuerpos en suero, se ha visto que las vacunas que contienen sólo polisacáridos son poco inmunógenas por debajo de los 18 meses de vida y esta inmunidad decrece con el tiempo, y que además proporcionan poca memoria inmunológica tras dosis repetidas o *boosters*. Esto sucede porque los polisacáridos inducen una respuesta timo-independiente, o sea, son incapaces de activar los linfocitos T. Para mejorar esta débil inmunidad de las vacunas con polisacáridos aparecieron las vacunas conjugadas; mediante la unión del polisacárido a una proteína transportadora

se conseguían estimular los linfocitos T y por ende mejorar la inmunidad en niños pequeños y conseguir memoria inmunológica. La primera vacuna en la que se realizó esta combinación fue la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) con un éxito extraordinario. Posteriormente aparecieron vacunas conjugadas frente a *Streptococcus pneumoniae* (VCP-7v) y frente a *Neisseria meningitidis* C (MCC) con el mismo éxito. Está a punto de comercializarse una vacuna conjugada tetravalente frente a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A-C-W135-Y, y finalmente están en estudio vacunas conjugadas frente a otras infecciones bacterianas por *estreptococo* del grupo B o por *pseudomonas*.

Definición

Las vacunas conjugadas unen un polisacárido capsular con una proteína transportadora, consiguiendo con ello cambiar una inmunidad timo-indepen-

diente a timo-dependiente. La respuesta T-independiente se manifiesta por la inducción de Ac de tipo IgM y, en mucha menor medida, IgG1 e IgG2, y no presenta capacidad para inducir memoria inmunológica como ya fue puesto de manifiesto por Kayhty en 1984. La respuesta timo-dependiente mejora la inmunidad en niños pequeños (menores de 18 meses) siendo eficaz ya a partir de los 2 meses de edad, y consigue una memoria inmunológica que consiste en que dosis repetidas de vacuna aumentan el nivel de Ac, que permanecerá alto durante años. Así, las vacunas conjugadas se diferencian de las no conjugadas porque:

- Producen una respuesta inmunológica T-dependiente con inducción de memoria inmunológica, mediada por células B.
- Se produce un rápido e intenso incremento en el título de anticuerpos anti-PRP tras la administración de una dosis de recuerdo de vacuna conjugada.
- La inducción de IgG, con niveles de IgG1 (la IgG1 fija bien el complemento, de importancia capital para la fagocitosis bacteriana) superiores a los de IgG2.
- No provoca fenómeno de tolerancia: hiporrespuesta tras dosis repetidas.

- Produce memoria comunitaria o de grupo por disminuir el estado de portador.
- Todo ello sucede ya a partir de los 2 meses de edad.

Esta conjugación se ha utilizado en las vacunas Hib, VCP-7v y MCC, siendo las proteínas utilizadas para unirse al polisacárido la toxina diftérica mutante CRM197 (en la Hib, VPN-7v y MCC), el toxoide tetánico (en la Hib y MCC), el toxoide diftérico (en la Hib) y el complejo proteico de la membrana externa de *N. meningitidis* (en la Hib).

Vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

La primera vacuna polisacárida frente al Hib, preparada a partir del polisacárido capsular polirribosil-ribitol-fosfato (PRP), se obtuvo hace ya 20 años. Sin embargo, la respuesta inmunológica a esta vacuna polisacárida (*no conjugada*) PRP es pobre en los niños menores de 18-24 meses de edad. Esta pobre respuesta inmune obtenida en los niños menores de 2 años de edad estimuló el desarrollo de vacunas de Hib PRP conjugadas a diferentes proteínas inmunógenas transportadoras, convirtiendo de este modo al polisacárido (PRP) en un antígeno T-dependiente.

Así, mediante la conjugación del PRP con proteínas transportadoras se desarrollaron vacunas de Hib conjugadas con toxoide diftérico (PRP-D), toxoide tetánico (PRP-T), mutante no tóxica de toxina diftérica (PRP-HbOC) o el complejo proteico de la membrana externa de la *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). De todas éstas, PRP-T (Hiberix, de SB y Act-HIB, de PM-MSD) y PRP-HbOC (HibTITER, de Lederle) está comercialmente disponible en España. Actualmente, sin embargo, ya no se utilizan las vacunas frente a Hib por separado, ya que administramos estas vacunas en forma de vacuna combinada pentavalente (DTPa-IPV-Hib) o hexavalente (DTPa-IPV-Hib-HB).

Vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* (VNC-7v)

Actualmente sólo está comercializada una vacuna neumocócica polisacáridica con 23 serotipos, eficaz sólo en niños mayores y adultos, y otra vacuna conjugada, de comercialización mucho más reciente (2000-2001), que contiene 7 serotipos y que se ha mostrado eficaz en la prevención de la infección invasiva neumocócica en niños ya desde los 2 meses de edad.

Al igual que pasaba con la vacuna frente a *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib),

la vacuna polisacárida no conjugada tiene una pobre eficacia en niños menores de 2 años, por otra parte, grupo de edad con mayor incidencia de enfermedad neumocócica invasiva. Así, y siguiendo los mismos pasos que con Hib, se inició hace unos años el desarrollo de las vacunas neumocócicas conjugadas, que convierten la respuesta timo-independiente en dependiente y ello hace que sean inmunógenas en lactantes (a partir de los 2 meses de vida) y que sean capaces de inducir un efecto *booster* o memoria inmunológica. La conjugación se realiza mediante la unión de los polisacáridos capsulares a un transportador de carácter proteico. En el caso de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (única disponible por ahora en el mercado), la proteína transportadora es un mutante no tóxico de la toxina diftérica o proteína CRM₁₉₇. Aunque este concepto de conjugación ha demostrado ser eficaz en la prevención de la infección por Hib, su potencial aplicación para prevenir la enfermedad neumocócica es más problemática debido al mayor número de serotipos de *S. pneumoniae* que pueden causar enfermedad.

Se han hecho muchísimos estudios clínicos con vacunas conjugadas que contienen 4, 5, 7, 9 y 11 serotipos respectivamente en búsqueda de la vacuna más eficaz. Sin embargo, el trabajo

hasta ahora definitivo es el estudio que publicó Black (*The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group*) en el año 2000 donde se demostraba que una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente administrada a lactantes a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad era altamente eficaz (> 80%) y segura en la prevención de la infección invasiva neumocócica. Y así, esta vacuna (vacuna 7-valente conjugada: Prevenar®, de Wyeth Lederle) fue comercializada en EE.UU. en febrero de 2000 y se incluyó en el calendario vacunal de este país en enero de 2001. En España esta vacuna se ha comercializado en junio de 2001 y se ha incluido en el calendario vacunal sistemático que recomienda la Asociación Española de Pediatría para el bienio 2003-2004, aunque por ahora no está en el calendario vacunal sistemático

de las diferentes comunidades autónomas.

En el momento actual, tanto en EE.UU. como en España sólo se dispone de una especialidad farmacéutica de vacuna conjugada 7-valente: Prevenar®, de los laboratorios Wyeth Lederle, cuya composición, presentación y condiciones de conservación se indican en la Tabla I.

Los 7 serotipos que contiene esta vacuna son los que causan aproximadamente el 80% de las formas invasivas de infección neumocócica en todo el mundo.

Tras la comercialización y la posterior inclusión de esta vacuna en algunos de los calendarios vacunales, han seguido apareciendo trabajos (básicamente en EE.UU.) insistiendo en la eficacia de la vacuna para prevenir no sólo la infección invasiva neumocócica sino también

Tabla I. Vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

Vacuna (Laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Prevenar®, (Wyeth Lederle)	2 mgr de sacáridos capsulares neumocócicos de los serotipos: 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y 4 mgr del serotipo 6B. 20 mgr de la variante no tóxica de la toxina diftérica (CRM197). Fosfato de aluminio 0,125 mg	Líquida (0.5mL) Jeringa precargada	+2 °C/+8 °C No congelar

la neumonía no invasora y estado de portador relacionados con los serotipos que contiene la vacuna.

Vacuna conjugada frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C (MCC)

La vacunación contra *N. Meningitidis* se realizaba hasta hace poco (1999) exclusivamente con vacunas de polisacáridos capsulares no conjugadas, específicas para los serogrupos A, C, W135 e Y. Existe una vacuna con dos serogrupos (A-C) y otra tetravalente (A-C-W135-Y), aunque sólo la primera está disponible en España.

Estas vacunas de polisacáridos bacterianos capsulares purificados tiene unas tasas de seroconversión global del 85-95%, pero su eficacia disminuye muchísimo a partir del tercer año desde su administración, y la respuesta inmune es casi nula en niños menores de 2 años y en los niños de 2 a 4 años los títulos de Ac bactericidas desaparecen en poco más de 1 ó 2 años. Por tratarse de una vacuna polisacárida, con antígeno timo-independiente que no estimula las células T, no produce memoria inmunológica.

Siguiendo la experiencia con la vacuna frente a Hib, se ha desarrollado una nueva vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C. El primer país que ha autorizado su comercializa-

ción y ha aplicado esta vacuna ampliamente en la población ha sido el Reino Unido (desde 1999) seguida de España en 2000, con la finalidad de controlar la situación epidémica ocasionada por este microorganismo.

Esta vacuna conjugada induce respuesta inmune ya a partir de los 2 meses de vida y genera una memoria inmunológica en los vacunados. Las vacunas conjugadas contra el meningococo C utilizan como antígeno un oligosacárido de la cápsula del meningococo C al que se une de forma covalente una fracción proteica (proteína transportadora) para aumentar su capacidad inmunógena.

Disponemos de tres vacunas conjugadas frente al meningococo C: Meningitec®, Menjugate® y Neisvac-C®, fabricadas respectivamente por los laboratorios Wyeth, Chiron (distribuidas en España por Laboratorios Esteve) y Baxter.

Todas contienen 10 microgramos de oligosacáridos capsulares del meningococo C unidos a una proteína transportadora (proteína CMR 197, mutante no tóxica de difteria en las dos primeras y proteína TT, toxoide tetánico, en la tercera). Se presentan en 0,5 ml de solución salina, teniendo como adyuvante sales de aluminio.

En el Reino Unido, los estudios que han llevado a cabo los servicios de salud pública en niños pequeños y escolares para conocer el funcionamiento y utilidad de la vacuna conjugada han demostrado su eficacia en todos los grupos de edad. El Departamento de Salud británico, que inició en otoño de 1999 la vacunación de la población infantil y adolescente con vacuna conjugada, estimó que en el período de diciembre de 1999 a marzo de 2000 se produjo una reducción del 77% respecto a los casos esperados de enfermedad meningocócica C en la población de 15 a 17 años y del 73% en los menores de un año.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado controlado ha demostrado la alta inmunogenicidad y protección de la vacuna, en función de respuesta de anticuerpos bactericidas y de niveles degenerados de anticuerpos séricos IgG antimeningococo C (medidos por ELISA): tras la vacunación a los 2, 3 y 4 meses de edad, los vacunados alcanzaron un título de anticuerpos bactericidas de 1:8 (considerado protector) en el 56% tras la 1.^a dosis, en el 98% tras la 2.^a y en el 100% tras la 3.^a dosis, persistiendo este título al año en el 75%. Los títulos de anticuerpos séricos alcanzados fueron progresivamente más altos que en los controles. También se ha

observado la generación de memoria inmunológica tras la dosis de refuerzo aplicada a los 12 meses.

En las tres vacunas se especifica que una sola dosis de vacuna en mayores de 12 meses es inmunógena.

Respecto a la duración de la protección, la correlación entre los niveles de anticuerpos postvacunales y la protección a largo plazo frente a la enfermedad invasora no está bien definida.

Vacuna conjugada frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo A,C, W135, Y

Existe una nueva vacuna conjugada antimeningocócica tetravalente (A, C, Y, W135) (Menactra®) que ofrece perfiles de inmunogenicidad y seguridad no inferiores a la vacuna tetravalente polisacárida clásica. Esta vacuna ha sido comercializada por los laboratorios Sanofi-Aventis después de presentar en septiembre de 2004 seis estudios de inmunogenicidad y seguridad que incluyeron a 7.500 participantes. Como en todas las vacunas conjugadas, existe una mayor duración de los Ac, produce memoria inmunológica, no provoca fenómeno de tolerancia y provoca inmunidad comunitaria. La FDA aún no se ha pronunciado respecto de la aprobación de la vacuna.

Otras vacunas conjugadas

Vacuna conjugada frente a *Streptococo B*

Las infecciones invasivas por EGB continúan siendo un motivo de preocupación para el pediatra y los neonatólogos. Aunque no hay duda de que la frecuencia de las infecciones por EGB en los recién nacidos ha descendido de forma llamativa como consecuencia de la generalización de los programas de profilaxis intraparto con antibióticos a las madres, el problema no ha desaparecido totalmente.

Por ello, en los últimos tiempos se han vuelto a plantear las vacunaciones maternas contra el EGB, una cuestión antigua pero que ahora vuelve a estar de actualidad. Los antígenos más frecuentemente hallados en las infecciones invasivas por EGB parecen ser los polisacáridos Ia, III y V. En este sentido, se ha afirmado que una hipotética vacuna que contuviera cinco serotipos (Ia, IB, II, III y V) prácticamente cubriría el 100% de las infecciones del niño y del adulto.

Los anticuerpos que se producen contra los polisacáridos de la cápsula de EGB han mostrado capacidad para destruir estas bacterias, tanto *in vitro* como en ratones. Además, se ha visto que esta función bactericida está en relación di-

recta con las tasas de anticuerpos. En contra de la buena y segura respuesta que los adultos muestran frente a los polisacáridos del neumococo, la respuesta contra los polisacáridos Ia y III del EGB se ha mostrado muy irregular. La irregular respuesta de los adultos a los polisacáridos de EGB es el motivo por el que se han ensayado preparados de antígenos polisacáridos conjugados con proteínas. Desde principios de los años 90 se han comenzado a ensayar diferentes vacunas conjugadas de polisacáridos de EGB, al principio monovalentes y luego también con más de un polisacárido. Casi todas han sido conjugadas con antígeno tetánico, salvo una con toxina diftérica mutante (CRM197).

Se han realizado ya varios ensayos de vacunación a mujeres en el tercer trimestre de embarazo donde se comprobó un aumento significativo de anticuerpos con transferencia placentaria de IgG específica al recién nacido que persiste a los dos a tres meses de vida. También se comprobó que los anticuerpos obtenidos del niño mantenían *in vivo* una eficiente capacidad opsonificante.

La información actual permite pensar que se podría disponer de vacunas de polisacáridos conjugados que, administradas a las embarazadas, fueran eficaces para proteger al recién nacido fren-

te al EGB hasta los dos a cuatro meses de edad.

Vacuna conjugada frente a meningococo B

Actualmente se resiste la consecución de vacunas contra el meningococo del serogrupo B, que es precisamente el más extendido y por lo tanto el más necesitado de vacunación. Las dificultades para lograr vacunas contra meningococo B son ya históricas. Sus polisacáridos específicos tienen una extraordinaria baja capacidad inmunógena. Tan baja que no puede explicarse sólo por su naturaleza molecular. Se supone que por similitud con componentes fetales, el organismo adquiere activamente una tolerancia que se mantiene en edades posteriores.

En paralelo a lo conseguido con otras vacunas, se produjeron diversos preparados de polisacárido B conjugado con proteínas, lográndose algunas moléculas con capacidad inmunógena. Por desgracia, los anticuerpos producidos con demasiada frecuencia muestran reacción cruzada frente a componentes neuronales propios. Hasta fue comprobada su capacidad para atravesar la placenta, lo

cual entraña un riesgo de afectación fetal. Por todo ello, las investigaciones de vacunas de polisacárido de meningococo B conjugado con proteínas parecen estar detenidas por ahora. Las investigaciones actuales parecen definitivamente encaminadas al empleo de proteínas, especialmente vesículas de la membrana externa (OMV). Es la base de la antigua vacuna diseñada en Cuba en los años 80. Sin embargo, no se ha conseguido el preparado ideal. Las que mejor comportamiento han tenido han fallado principalmente en la protección de niños menores de cuatro años (una población fundamental) y en los casos esporádicos ocurridos fuera epidemias.

Vacuna conjugada frente a pseudomonas

Muy recientemente (2002) se publicaron resultados esperanzadores en enfermos en hemodiálisis vacunados con una vacuna conjugada con toxina de *Pseudomonas*. En los próximos años es posible que cambie el signo de los resultados en la prevención de las infecciones por estafilococo pero, de momento, sólo se dispone de resultados esperanzadores, que deben ser confirmados.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
2. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis.* 1992;165(Suppl 1):S49-52.
3. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infant and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1381-1387.
4. Goldblatt D, Miller E, McCloskey N, Cartwright K. Immunological response to conjugate vaccines in infants: follow up study. *Br Med J.* 1998;16:1570-1571.
5. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Saarinen L, Makela PH. High antibody responses to booster doses of either *Haemophilus influenzae* capsular polysaccharide or conjugate vaccine after primary immunization with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 1992;165(suppl):S165-166.
6. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
7. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:141-147.
8. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulations and Use, Part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30:100-121.
9. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C. The Contribution of Specific Pneumococcal Serogroups to Different Disease Manifestations: Implications for Conjugate Vaccine Formulations and Use, Part II. *Clin Infect Dis.* 2000;30:122-140.
10. 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 heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-195.
11. 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(RR09):1-38.
12. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, and Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1105-1107.
13. Blanco A, Jiménez F, Asensi F, Bernaola E, de Juan F, García J, y cols. (Comité Asesor de Vacunas de la AEP). Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr.* 2002;57:287-289.
14. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Antón J, Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. *Acta Paediatr.* 2002;91:1251-1256.
15. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-1746.
16. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitis* oligosaccharide-protein conjugate vac-

ne in young children. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;275(19):1499-1494.

17. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serrres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canadá. *Bull World Health Organ*. 1996;74(4):407-411.

18. Richmond P, Borrow R, Findlow J, Martin S, Thornton C, Cartwright K, et al. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun*. 2001;69(4):2378-2382.

19. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis*. 2001;183(1):160-163.

20. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis*. 1999;179:1569-1572.

21. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, Deeks J, Boardman M, Brown K, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine*. 2001;19:1232-1238.

22. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:2795-2801.

23. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugates vaccines. *Arch Dis Child*. 2003;88:375-378.

24. Lin FYC, Phillips JB, Azimi PH, et al. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B streptococcus type Ia: a multicenter seroepidemiology study. *J Infect Dis*. 2001;184:1022-1028.

25. Luck S, Tornoy M, d'Agapeyeff K, et al. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet*. 2003;361:1953-1954.

26. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342:15-20.

