

# Novedades en el calendario de vacunas de Argentina.

## Tercera parte: neumococo

News in Argentina's vaccine schedule. Third part: pneumococcus

Diego Terceiro<sup>a</sup>, Valeria Vietto<sup>a, b</sup>

### Resumen

A fines de 2023 la autoridad sanitaria de Argentina realizó modificaciones en el Calendario Nacional obligatorio, que serán implementadas en forma progresiva durante 2024. Este artículo está enfocado en el reemplazo progresivo de las vacunas antineumocócicas conjugada de 13 serotipos y polisacárida no conjugada de 23 serotipos por la vacuna conjugada de 20 serotipos.

### Abstract

At the end of 2023, the Argentine health authority modified the mandatory National Calendar, which will be implemented progressively during 2024. This article focuses on the progressive replacement of the 13-serotype pneumococcal conjugate and the 23-serotype polysaccharide vaccines by the 20-serotype conjugate vaccine.

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae, Vacunas Neumocócicas, Programas de Inmunización. Keywords: Streptococcus pneumoniae, Pneumococcal Vaccines, Immunization Programs.

Terceiro D, Vietto V. Novedades en el calendario de vacunas de Argentina. Tercera parte: neumococo. Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(2):e007125. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i3.7125>.

### La nueva vacuna contra el neumococo

En julio de 2023, la ANMAT autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos (VCN20) para prevenir la neumonía y la enfermedad neumocócica invasiva que afecta a lactantes, niños, adultos y ancianos<sup>1</sup>.

Esta vacuna, desarrollada por el laboratorio Pfizer en base a la plataforma de la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN13), fue aprobada por las entidades regulatorias de los EE.UU. y Europa inicialmente para la prevención de la neumonía causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F del *S. pneumoniae* en personas adultas. Recientemente, se extendió su indicación para la prevención de enfermedad invasiva por los mismos serotipos y la prevención de otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F en los niños a partir de las seis semanas de vida<sup>2,3</sup>. Su formulación está basada en polisacáridos de la cápsula de los diferentes serotipos del *Streptococcus pneumoniae*, cada uno de los cuales es separado y conjugado con una proteína inmunogénica. VCN20 contiene los 13 serotipos de la fórmula anterior (VCN13) más otros siete, causantes de enfermedad invasiva y no invasiva en adultos y asociados con resistencia bacteriana, meningitis y/o tasas de alta mortalidad<sup>4-7</sup>.

Si bien las vacunas antineumocócicas de diferentes plataformas han demostrado su eficacia, no generan el mismo tipo de respuesta en el sistema inmunológico. Las vacunas polisacáridas (no conjugadas) estimulan el desarrollo de una respuesta inmune no dependiente de células T, por lo que no inducen una inmunidad a largo plazo. En cambio, las vacunas conjugadas estimulan una respuesta inmune dependiente de células T y están asociadas con una protección más robusta y de larga duración<sup>8,9</sup>.

### Evidencia que sustenta su implementación

La aprobación de las entidades regulatorias está respaldada por los resultados de varios ensayos clínicos de fase 3 realizados en adultos<sup>4,10</sup> y niños<sup>11-13</sup>, que estuvieron enfocados en demostrar la inmunogenicidad y la seguridad de la nueva formulación. Se espera que la efectividad y el impacto en el mundo real sean

evaluados en la fase posterior a la implementación de la vacuna<sup>14</sup>.

El ensayo de Klein 2021<sup>4</sup> tuvo como objetivo demostrar que diferentes lotes de la vacuna VCN20 generaban inmunogenicidad robusta y consistente —un requerimiento de la FDA para los fabricantes de vacunas de elaboración muy compleja—, empleando como comparador la vacuna VCN13 en 1.708 personas sanas que no habían sido vacunadas previamente para el neumococo. Asimismo, su perfil de seguridad fue similar: la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, y la tasa de eventos adversos serios fue baja, sin diferencias significativas entre las ramas.

El ensayo de Essink 2022<sup>10</sup>, por su parte, constituyó el estudio pivotal para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de esta vacuna en 3.009 personas adultas de los EE.UU. y Suecia, incluyendo un análisis de no-inferioridad de la respuesta inmunológica a los componentes serotípicos específicos de las vacunas VCN13 conjugada y la polisacárida no conjugada de 23 serotipos (VPN23). Sus participantes debían tener al menos 18 años y fueron divididos en tres cohortes de acuerdo a la edad al momento del reclutamiento ( $\geq 60$ , 50 a 59 y 18 a 49 años). Los mayores de 60 años fueron aleatorizados a recibir una dosis de VCN20 seguida de una dosis de placebo (rama intervención) o una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 (esquema secuencial, rama control), mientras que los participantes menores de 60 años fueron aleatorizados a recibir una dosis de VCN20 (rama intervención) o una dosis de VCN13 (rama control). Los desenlaces primarios fueron la seguridad (eventos adversos al mes y eventos adversos serios, a los seis meses) y la respuesta inmunológica a un mes de la aplicación, considerando que la obtención de títulos comparables de anticuerpos específicos, en contexto de la eficacia clínica y el mecanismo de acción conocidos de la VCN13 frente a la neumonía y la enfermedad neumocócica invasiva, permitiría establecer un puente inmunológico para inferir la efectividad de esta nueva vacuna. En la cohorte de mayores de 60 años, todos los serotipos que estaban incluidos en la VCN13 alcanzaron el criterio de no inferioridad, al igual

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. [diego.terceiro@hospitalitaliano.org.ar](mailto:diego.terceiro@hospitalitaliano.org.ar),

<sup>b</sup> Departamento de Educación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. [valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar](mailto:valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar)

que 6 de los 7 serotipos adicionales contenidos en la VPN23 (la respuesta al serotipo 8 no alcanzó el margen preespecificado, aunque obtuvo títulos similares a los demás). Por otro lado, en las cohortes de 18 a 59 años, se logró cumplir el criterio de no inferioridad en todos los serotipos, comparando los títulos de anticuerpos específicos de esta población con los generados por los mayores de 60 años que recibieron VCN20. La frecuencia de los eventos adversos fue similar entre las diferentes ramas evaluadas, y en general la vacuna fue bien tolerada<sup>10</sup>.

El ensayo de Senders 2024<sup>11</sup>, considerado el ensayo pivotal en niños<sup>14</sup>, fue conducido en los EE.UU. y Puerto Rico, con 1.991 niños sanos quienes fueron aleatorizados a recibir una serie de cuatro dosis de VCN20 (n = 1001) o VCN13 (n = 990) a los 2, 4, 6 y 12 o 15 meses de vida, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de los títulos de inmunoglobulina G inducidos por la nueva vacuna luego de la tercera y cuarta dosis, así como evaluar su seguridad. Los títulos de anticuerpos de los 20 serotipos alcanzaron el criterio de no inferioridad preestablecido, con un perfil de seguridad similar al de la VCN13.

El ensayo NCT04642079<sup>12</sup> fue realizado en 839 niños de 15 meses a 17 años de vida, divididos en cuatro cohortes (15 a <24 meses, 2 a <5 años, 5 a <10 y 10 a <10), y asignados a recibir una dosis única de VCN20, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna. En las ramas de 15 meses a 5 años los pacientes debían haber recibido tres dosis de VCN13 (la última al menos dos meses antes de la aplicación de la vacuna del estudio), mientras que para los niños mayores no se tuvo en cuenta el estado vacunal previo. Se comprobó que una sola dosis generó respuesta para todos los serotipos de la vacuna<sup>12,14</sup>.

Finalmente, el estudio de seguridad NCT04379713<sup>13</sup>, realizado en los EE.UU., Puerto Rico, Canadá, Chile, Argentina y la Unión Europea, con 1.511 participantes de dos, cuatro, seis y 12

a 15 meses de edad que fueron asignados aleatoriamente a recibir la vacuna VCN20 (n = 1000) o la VCN13 (n = 503) en forma concomitante con aquellas recomendadas en el calendario nacional de cada país, no encontró eventos adversos serios o muertes relacionadas con el producto en estudio<sup>13,14</sup>.

### Estrategia de vacunación

En Argentina, la VCN13 fue incorporada en el año 2012 en la población pediátrica con un esquema de tres dosis (a los dos, cuatro y 12 meses de vida) con el objetivo de reducir la mortalidad infantil por enfermedad neumocócica invasiva y neumonía<sup>15</sup>. El año 2014 se incorporó un esquema secuencial que incluye la VCN13 seguida de la VPN23, en las personas mayores de 18 años con ciertas comorbilidades (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades neoplásicas, inmunodepresión farmacológica, entre otras), estrategia que en 2016, por recomendación de la CoNaln, se amplió a las personas con cardiopatías, enfermedad pulmonar o hepática crónicas, diabetes mellitus, alcoholismo, tabaquismo y los mayores de 65 años<sup>16,17</sup>. Si bien el esquema secuencial ha mostrado ser efectivo<sup>18</sup>, tiene como limitaciones para su cumplimiento la necesidad de aplicar dos vacunas distintas con intervalos variables según la edad y comorbilidades<sup>19</sup>.

La CoNaln recomendó reemplazar de manera paulatina las anteriores formulaciones de la vacuna neumocócica (VCN13 y VPN23) por la fórmula VCN20<sup>20</sup>, cuya implementación cuenta con lineamientos recientemente publicados por el Ministerio de Salud de la Nación (ver Tabla 1)<sup>19</sup>. Esta vacuna puede aplicarse en niños desde las seis semanas de vida; sin embargo, por el momento no se han publicado lineamientos para la implementación de la VCN20 en los niños menores de 5 años, en quienes continúa aplicándose la VCN13<sup>21</sup>.

**Tabla 1.** Lineamientos para la vacunación antineumocócica en la población mayor de cinco años de edad. Modificado de: Argentina, Ministerio de Salud. Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años<sup>19</sup>

Población blanco	Esquema recomendado
<b>Personas sin antecedente de haber recibido el esquema secuencial</b>	En las personas de 5 a 64 años que presenten enfermedades crónicas con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad neumocócica invasiva y/o inmunocompromiso, fístula líquido cefalorraquídeo e implante coclear, y en los mayores 65 años de edad, el esquema de vacunación con VCN20 es de una dosis única
	En personas receptoras de trasplante de células hematopoyéticas, el esquema completo con VCN20 es de cuatro dosis: tres dosis con un intervalo interdosis de cuatro semanas, comenzando la vacunación entre los tres y seis meses post-trasplante, y una cuarta dosis o refuerzo a partir de transcurridos seis meses de la tercera dosis o doce meses del trasplante (lo que ocurra más tarde)
<b>Personas con antecedente de haber recibido el esquema secuencial</b>	En las personas de 5 a 64 años con enfermedades crónicas con riesgo aumentado de enfermedad invasiva que recibieron una dosis de VCN13 o VPN23, el esquema propuesto es una dosis de VCN20 (con intervalo de al menos ocho semanas en las personas de 5 a 17 años, y de 12 meses en las de 18 a 64 años). Quienes habían recibido VCN13 pueden recibir como esquema alternativo la vacuna VPN23 si estuviera disponible; sin embargo, en las personas con inmunocompromiso se recomienda idealmente continuar el esquema con una dosis de VCN20
	En las personas mayores de 65 años que recibieron una dosis de VCN13 o VPN23 previamente, el esquema propuesto es de una dosis de VCN 20 con intervalo de al menos 12 meses
	En las personas que recibieron el esquema secuencial VCN13-VPN23 completo, se recomienda, luego de los 65 años, una dosis de VCN20 con intervalo de al menos 5 años de la última dosis

Recibido el 04/03/2024 Aceptado el 24/05/2024  
y Publicado el 30/05/2024.

### Referencias

1. Argentina Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 4988-23; 2023. Available from: [https://boletin.anmat.gob.ar/julio\\_2023/Dispo\\_4988-23.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/julio_2023/Dispo_4988-23.pdf).

2. U S Food and Drug Administration. Prevnar 20; 2023. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/prevnar-20> [Last access: 2024-04-12].
3. European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar); 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20-previously-apexxnar> [Last access: 2024-04-12].
4. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021;39(38):5428–35.
5. Balsells E, Guillot L, Nair H, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177113.
6. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–64.
7. Teixeira R, Kossyvakis V, Galvez P, et al. Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2023;11(1376):1376.
8. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*. 2012;205(9):1408–16.
9. Davies LRL, Cizmeci D, Guo W, et al. Polysaccharide and conjugate vaccines to *Streptococcus pneumoniae* generate distinct humoral responses. *Sci Transl Med*. 2022;14(656):eabm4065.
10. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):390–398.
11. Senders S, Klein NP, Tamimi N, et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;.
12. Pfizer. Safety and Immunogenicity Study of 20vPnC in Healthy Children 15 Months Through 17 Years of Age; 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04642079?cond=NCT04642079&rank=1&tab=results> [Last access: 2024-04-13].
13. Pfizer. 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety Study in Healthy Infants; 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=NCT04379713> [Last access: 2024-04-13].
14. Watson W. 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Phase 3 in Pediatrics. ACIP February 22, 2023; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-22/Pneumococcal-04-Watson-508.pdf>.
15. Ministerio de Salud Argentina. Resolución 502/2011. 2011; Available from: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-502-2011-181821/texto>.
16. Argentina Ministerio de Salud. Vacunación contra neumococo en adultos. Lineamientos técnicos. Manual del vacunador; 2017. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-vacunacion-contra-el-neumococo-adultos>.
17. Argentina. Ministerio de Salud. Decisión Administrativa 1106/2020; 2020. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/231037/20200623>.
18. Nemirovsky C. Puesta al día en vacunación antineumocócica en adultos. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2015;35(3):97–101. Available from: [https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias\\_attachs/47/documentos/21750\\_97-101-HI3-7A-Nemirovsky-A.pdf](https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/21750_97-101-HI3-7A-Nemirovsky-A.pdf).
19. Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación. Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años; 2024. Available from: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento\\_tecnico\\_vcn20\\_2024.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024.pdf).
20. Argentina Ministerio de Salud Grupo de Trabajo CoNaln. Recomendaciones para la vacunación contra neumococo en adultos; 2022. Available from: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/01/presentacion\\_recomendaciones\\_gt\\_neumococo\\_adultos\\_conain\\_29122022.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/01/presentacion_recomendaciones_gt_neumococo_adultos_conain_29122022.pdf).
21. Argentina Ministerio de Salud Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Guía Rápida para el Recupero de esquemas de vacunación en niñas, niños y adolescentes | 2024; 2024. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/guia-rapida-para-el-recupero-de-esquemas-de-vacunacion-en-ninassinios-y-adolescentes-2024.pdf>.