



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISION SISTEMATICA DE INTERCAMBIABILIDAD DE LAS VACUNAS CONJUGADAS CONTRA NEUMOCOCO

NOTA TÉCNICA N° 01

Octubre 2013

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Redactor

Carlos G. Canelo Aybar. MD, MSc, MPH. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud del Perú.

Instituciones participantes

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública-UNAGESP del Centro Nacional de Salud Pública-Instituto Nacional de Salud del Perú.

Autores

Carlos G. Canelo Aybar

1.- UNAGESP. Instituto Nacional de Salud del Perú

Financiación

Instituto Nacional de Salud del Perú. Centro Nacional de Salud Pública. Dirección Ejecutiva de Enfermedades no Transmisibles

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Revisión de méritos

- Carlos G. Canelo participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito.

.

Cita Recomendada

Canelo-Aybar C. Revisión sistemática de intercambiabilidad de las vacunas conjugadas contra neumococo . Lima: INS-UNAGESP, 2013. (INS, Serie de Notas Técnicas; 2013-1)

MENSAJES CLAVES.

Existen tres tipos diferentes de vacunas neumococicas conjugadas aprobadas para ser usadas en la infancia. Estas se diferencian por el número de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* contra los que ofrecen protección así como en las proteínas con las que se conjugaron (acarreador) dichos serotipos en su elaboración.

La vacuna de 7 serotipos (VNC7), al igual que la vacuna de 13 serotipos (VNC13) se elaboraran conjugando cada serotipo específico a un acarreador no toxico derivado de difteria (CRM197, 63 kD). La vacuna de 10 serotipos (VNC10) se formula conjugando 8 serotipos a acarreador derivado de la membrana externa del *Haemophilus influenzae* no-tipificable (proteína D, 42 kD), un serotipo usa como acarreador al toxoide del tetanos (TT, 63kD) y el serotipo restante tiene como acarreador al toxoide de difteria (TD, 140 kD).

Para un esquema de vacunación de tres dosis más un refuerzo, se encontró un ensayo clínico que evaluó el intercambio de VNC7 a VNC10 y otro que evaluó el cambio de VNC7 a VNC13. En ambos casos se intercambió la dosis de refuerzo, con resultados equivalentes en el porcentaje de individuos protegidos entre los que se dio el intercambio de vacunas comparados al control.

Se encontró un estudio en el que se intercambió de VNC7 a VNC13 en la segunda dosis de vacunación con resultados similares a reportes previos en sujetos que solo usaron VNC7 o VNC13. Dicho estudio carecía de grupo control.

No se encontró evidencia directa acerca de la intercambiabilidad de VNC10 a VNC13 o viceversa para ninguno de los esquemas existentes de vacunación.

Ante la ausencia de evidencia directa sobre intercambiabilidad de alguna de las presentaciones de vacunas neumocócicas, la Organización Mundial de la Salud y posteriormente la Organización Panamericana de la Salud han recomendado que: “1) *Los esquemas de vacunación deben completarse con el mismo tipo de vacuna*, 2) *Si la misma vacuna no se encuentra disponible, la serie debe completarse preferentemente con otro tipo de vacuna que contenga el mismo acarreador*; o 3) *Si no es posible completar la serie con el mismo tipo de vacuna se podría completar el esquema con cualquier otro tipo de vacuna neumocócica conjugada*”.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

Las vacunas conjugadas han demostrado ser efectivas en reducir la incidencia de enfermedad invasiva ocasionada por *Streptococo Pneumoniae*. La primera vacuna de este tipo en ser aprobada para su uso consto de 7 serotipos. Actualmente se encuentran disponibles otros dos tipos de vacunas una de 10 serotipos, y otra de 13 serotipos. Diversos países han introducido estas nuevas vacunas en sus programas con el fin de mejorar la protección a serotipos de neumococo no incorporados previamente. Esto ha conllevado a cohortes de infantes en los que se ha debido dar un intercambio del tipo de vacuna con el que se empezó el esquema de inmunización.

OBJETIVO

Identificar la evidencia disponible en cuanto al intercambio entre VNC7, VNC10 o VNC13 en cualquiera de las dosis del esquema de vacunación en niños menores de dos años.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda con términos pre-especificados en las bases de datos incluidos en Ovid/Medline, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials; en el periodo de Enero de 1995 a Agosto del 2013, no se incluyeron presentaciones a congresos o reuniones científicas.

Se incluyeron estudios experimentales aleatorizados, cuasi experimentales o de cohortes que evalúen la respuesta inmunológica posterior al intercambio del tipo de vacuna conjugada con que se inició el esquema de vacunación. Se excluyeron estudios que se evalúen el uso de vacunas de 9 u 11 serotipos.

La respuesta inmune se evaluó a través de la concentración media geométrica de inmunoglobulina G (IgG) específica para cada serotipo, así como en base a la proporción de sujetos con niveles $\geq 0.35 \mu\text{mL}$ o su equivalente. La actividad funcional antibacteriana se evaluó mediante la prueba de opsonofagocitacion (PO) en base a sus títulos medios geométricos (TMG) para cada serotipo o la proporción de sujetos con títulos $\geq 1:8$.

RESULTADOS

Se identificaron 2004 citas en la búsqueda en las bases de datos electrónicas y mediante referencias secundarias, se identificaron un total de 7 estudios para revisión a texto completo, de los cuales finalmente cuatro estudios para ser incluidos en la revisión

Intercambio de la dosis de refuerzo, esquema 3+1

Se identificaron dos estudios, que evaluaron el cambio en la dosis de refuerzo de VNC7 a VNC10 o VNC13 respectivamente. Comparado con el grupo que permaneció en VNC7 los que cambiaron de tipo de vacuna mostraron CMG menores para los serotipos 6B, 14 y 23F en el caso de VNC10; así como para el serotipo 9V y 14 con VNC13. Sin embargo >90% de sujetos lograron cifras $\geq 0.35 \mu\text{mL}$ de CMG de IgG sero-específico o su equivalente.

Intercambio de las dosis infantiles, esquema 2+1.

Se identificó un solo estudio que evaluó el cambio de VNC7 a VNC13, el cual constó de dos grupos, el primero recibió VNC13 en la segunda dosis infantil y el segundo grupo solo recibió VNC13 en el refuerzo. Tras la segunda dosis infantil se observaron niveles menores en relación a los otros serotipos en el mismo grupo para el serotipo 6B y 23F los cuales mostraron un incremento marcado tras la dosis de refuerzo. Aunque los resultados fueron consistentes con lo observado previamente para este tipo de esquema, el estudio no incluyó un grupo control ni reportó proporción de sujetos con niveles $\geq 0.35 \mu\text{mL}$ de IgG seroespecífico.

Intercambio de dosis refuerzo más dosis adicional de captura, esquema 3+1+1

Se encontró un estudio que evaluó en sujetos que iniciaron el esquema de vacunación con VNC7, e uso de VNC13 en el refuerzo y la adición de una dosis de captura. Los resultados se reportaron posteriores a la segunda dosis de VNC13, se observó que tras la dosis de captura todos los serotipos comunes y no comunes alcanzaron un porcentaje de sujetos con CMG de IgG $\geq 0.35 \mu\text{mL}$ superior al 95%.

CONCLUSIONES

Se cuenta con información de intercambio de vacunas neumococicas conjugadas para un esquema similar al peruano solo para el cambio de VNC7 a VNC13, con desenlaces inmunológicos similares a lo observado para este tipo de esquema cuando no se da intercambio del tipo de vacuna con el que inicio. En tanto no se encontraron estudios que evalúen el intercambio entre VNC10 y VNC13, recomendamos para este caso de forma análoga a lo estipulado por el comité técnico de la Organización Mundial de Salud: que el esquema de vacunación debe completarse con el tipo de vacuna neumococica conjugada con el que se inició; de no ser esto factible y en vista que retrasar el calendario de inmunización conlleva un riesgo mayor, puede considerarse el intercambio de vacunas.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (SP) ocasionan una variedad de cuadros clínicos severos incluyendo: neumonía, meningitis, y bacteriemia febril; entre otros los cuales en su conjunto se denominan como enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (1). La ENI constituye un gran problema de salud pública, con una alta morbilidad y mortalidad concentrada predominantemente en niños menores de 5 años. Se estima que unos 14,5 millones de episodios de ENI ocurren anualmente en este grupo etario alrededor del mundo, ocasionando unas 500 000 muertes la mayoría de las cuales se reportan en países de ingresos medios y bajos (2).

En el año 2000 se aprobó la primera versión de la vacuna neumocócica conjugada (VNC) la cual confiere protección contra los 7 serotipos (VNC7) de SP asociados con mayor frecuencia al desarrollo de ENI, incluyendo a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F(1). En el año 2006 la Organización Mundial de la Salud recomendó la inclusión de la VNC en los programas de inmunización de todos los países y en particular de aquellos con una alta carga de enfermedad por SP(3). Para el año 2012, alrededor del 31% de recién nacidos vivían en países que habían incluido la VCN en su calendario nacional de vacunación, en tanto en América el 60% de los estados dentro de esta región ya contaban con la VCN en sus respectivos programas(3). En el año 2008, la VNC7 es introducida en el Perú, priorizando a sectores de pobreza y pobreza extrema; y en el año 2009 es aprobada su introducción en el calendario nacional para toda la población menor de dos años bajo un esquema de dos dosis antes del primer año (2 y 5 meses) y una dosis de refuerzo a los 12 meses

Con el fin de incrementar la cobertura de serotipos se han desarrollado dos nuevas formulaciones de VNC, una vacuna de 10 serotipos (VNC10) las que adiciona a los serotipos contenidos en VNC7 los serotipos 1, 5 y 7F (1); y otra vacuna de 13 serotipos (VNC13) que adiciona los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A(1). La introducción de estas nuevas presentaciones en los esquemas de vacunación nacionales ha dado lugar a que en algunos países aquellos niños que empezaron con un tipo de VCN tuviesen que cambiar de tipo de vacuna antes de completar el esquema de vacunación, por ejemplo en Canadá la VNC7 fue reemplazada por la VNC10 en el 2009 y está luego por la VNC13 en el 2011(4), en tanto en Hong Kong se cambió de VNC10 a VNC13 en el mismo año. Al respecto los comités técnicos de la Organización Mundial de la Salud (5) y de la Organización Panamericana de Salud (6) han

recomendado que en el caso de VCNs los infantes completen su esquema con el mismo tipo de vacuna con la que comenzaron salvo que esto no sea posible en un corto tiempo.

Determinar la intercambiabilidad de vacunas requiere de información proveniente de estudios primarios (7), es en base a este tipo de evidencia se sabe por ejemplo que las presentaciones de Hepatitis B(8), Hepatitis A, Haemophilus influenza tipo b (Hib) (9), y rotavirus son intercambiables entre sí dentro de las dosis primarias de inmunización, en cambio con la vacuna acelular de pertusis se recomienda completar el esquema con el mismo tipo de vacuna con el que empezó ante la ausencia de un correlato entre la protección clínica con la concentración de anticuerpos séricos que permita evaluar su intercambiabilidad (7).

La presente revisión sistemática tiene por finalidad identificar la evidencia disponible en cuanto al cambio de VNC7 a VNC10 o VNC13 en cualquiera de las dosis del esquema de vacunación en niños menores de dos años. Se evaluará la respuesta individual al final del esquema en términos de no inferioridad inmunológica evaluada como concentraciones de anticuerpos séricos o capacidad funcional de respuesta.

METODOLOGIA

Tipo de estudios incluidos

Se consideró incluir estudios experimentales aleatorizados, cuasi experimentales o de cohortes en los que se evaluó la respuesta inmunológica posterior al intercambio del tipo de vacuna conjugada con la que se inició el esquema de vacunación, ejemplo: luego de haber iniciado el esquema con VNC7 se le asigna finalizar el esquema con VNC10 o VNC13. Se excluyeron estudios en los que se evaluó el uso de vacunas de 9 u 11 serotipos, así como aquellas basadas en polisacáridos sin conjugación con una proteína portadora.

En países desarrollados se suele usar tres dosis infantiles más una dosis de refuerzo después del primer año de vida (3+1), en tanto en países de bajo a medianos ingresos y/o sin factores de riesgo de enfermedad neumococo se han empleado esquemas acortados entre los que se encuentran el uso de dos dosis infantiles y un a de refuerzo (2+1) o tres dosis sin infantiles sin uso de dosis de refuerzo (3+0). En esta revisión sistemática se incluyeron estudios independientemente del esquema de vacunación que hayan utilizado, esto incluye estudios en los que el intercambio de tipo de vacuna conjugada se haya considerado para una dosis de captura en niños mayores de dos años.

Método de búsqueda

Los términos de búsqueda presentados abajo se utilizaron para realizar la búsqueda de artículos incluidos en Ovid/Medline, estos términos fueron adaptados para ser usados en las bases electrónicas de datos Embase (y Cochrane Central Register of Controlled Trials. El periodo de tiempo abarco desde Enero 1995 a Agosto 2013, no se incluyeron presentaciones a congresos o reuniones científicas. Adicionalmente se realizó la revisión de las referencias de los artículos identificados a fin de ubicar estudios adicionales.

- 1 exp Pneumococcal Vaccines/
- 2 exp Streptococcus pneumoniae/
- 3 Vaccines, Conjugate/
- 4 (pneumo\$ adj15 interchang\$).tw
- 5 interchang\$.ab,kf,ti.
- 6 (pneumo\$ and vaccin\$).ab,kf,ti

- 7 immunogen\$.ab,kf,ti
- 8 (PCV7 and PCV10).ab,kf,ti.
- 9 (PCV7 and PCV13).ab,kf,ti.
- 10 (PCV10 and PCV13).ab,kf,ti.
- 11 8 or 9 or 10
- 12 2 and 3
- 13 1 or 6 or 12
- 14 5 or 7
- 15 13 and 14
- 16 4 or 11 or 15

Formulación de las vacunas evaluadas

La VNC10 cada uno de los serotipos se han conjugado a tres tipos diferentes de proteínas portadoras; así 8 de sus serotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F) se encuentran unidos a una proteína de membrana externa de *Haemophilus influenzae* no-tipificable (proteína D, 42 kD), el serotipo 19F a toxoide del tetanos (TT, 63kD) y el serotipo 18C al toxoide de difteria (TD, 140 kD). Una dosis de 0,5 mL de VNC10 contiene 1 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F y 3 µg de polisacáridos de los serotipos 4, 18C y 19F.

La VNC13 conjugó su 13 serotipos capsulares (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23) a una proteína portadora no tóxica derivada de difteria (CRM197, 63 kD). Una dosis de 0,5 mL de VNC13 contiene aproximadamente 2 µg de polisacáridos de doce de los serotipos y 4 µg de polisacárido del serotipo 6B y usa fosfato de aluminio como adyuvante.

La VNC7 contiene por cada 0.5 ml de dosis, 2 µg de polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 19F y 23F; 2 µg del oligosacárido del serotipo 18C; y 4 µg del polisacárido del serotipo 6B. Cada uno de los cuales se encuentra unido a la proteína diftérica no tóxica CMR 197y adsorbida en fosfato de aluminio para mejorar su respuesta inmune

Evaluación inmunológica

La respuesta inmune a cada una de las vacunas conjugadas fue evaluada midiendo la concentración de inmunoglobulina G (IgG) anticapsular específica para cada serotipo en cada uno de los serotipos incluidos en las vacunas evaluadas usando una prueba inmunoabsorbente ligada a enzima (ELISA). Las concentraciones de IgG fueron calculadas en base a un suero internacional de referencia, 89F, el cual tiene determinaciones conocidas para cada serotipo. La especificidad de cada prueba fue mejorada mediante la pre-adsorción de las muestras de suero con un extracto crudo de la pared celular de pneumococo (Pna) y un serotipo capsular (22F) no incluido en las vacunas para prevenir la unión de anticuerpos no específicos. Los resultados de las pruebas de ELISA fueron reportados en concentraciones geométricas medias (CMG) y su intervalo de confianza. Se reportó conjuntamente el porcentaje de sujetos con respuesta adecuada al esquema de inmunización, basado en el número de sujetos que alcanzaron CMG de anticuerpos $\geq 0.35 \mu\text{mL}$, una concentración de anticuerpos estándar para evaluar la eficacia de la vacuna contra ENI definido por la OMS; GSK ha desarrollado su propio protocolo de ELISA para la evaluación de la concentración de anticuerpos, definiendo un punto de corte de $0.2 \mu\text{mL}$ como equivalente al punto referencial definido por OMS.

La actividad funcional antibacteriana fue evaluada mediante la prueba de opsonofagocitación (PO), la cual evalúa la actividad bactericida por fagocitosis mediada por complemento del suero humano. Los títulos de PO son calculados como la recíproca de la mayor dilución que causa el 50% o más de reducción de unidades formadoras de colonia (UFC) comparado al control. Los resultados son presentados como el porcentaje de sujetos que alcanzo títulos $\geq 1:8$ y títulos medios geométricos (TMG) para cada serotipo.

Selección de estudios y evaluación de la calidad

Dos autores, revisaron independientemente los resultados obtenidos de la búsqueda electrónica en las bases de datos. De este proceso se identificaron aquellos artículos relevantes para la revisión basados en los títulos y resúmenes. Seguidamente se obtuvieron los textos completos de los artículos seleccionados en primera instancia para una revisión más detallada. En esta, se utilizó un formato estándar para recolectar las características de los artículos que deberían ser incluidos así como de los artículos excluidos del análisis final.

La evaluación del riesgo de sesgos en los ensayos clínicos identificados se realizó mediante el uso de los criterios descritos en el Cochrane Handbook of Systematic Reviews 5.0.2. Dos de los autores evaluaron independientemente la calidad de los estudios seleccionados (CC-A y EM). Las diferencias de opiniones en relación a la valoración de cada estudio fue resuelta mediante discusión y consenso, finalmente un tercer autor (VS) actuó como dirimente cuando una decisión por consenso no fuera posible entre los primeros autores.

Brevemente la evaluación de calidad contenida en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, está basada en las siguientes dimensiones de riesgo de sesgo: adecuada generación de la secuencia de aleatorización, métodos adecuados de ocultamiento de la asignación de sujetos, cegamiento de la intervención, seguimiento de los sujetos, reporte selectivo de los desenlaces

Análisis de datos

Debido a que los estudios incluidos no reportaron similar información, no fue posible compilarlos en un meta-análisis; por ende los resultados hallados fueron reportados de forma individual por cada estudio. Se compararon la concentración de anticuerpo al final del esquema de inmunización entre los grupos expuestos al intercambio en comparación al grupo que completo su esquema con la VNC7, y cuando fue posible se presentó la proporción de individuos con capacidad funcional de opsonización.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Se identificaron 2004 citas en la búsqueda en las bases de datos electrónicas y mediante referencias secundarias, se identificaron un total de 6 estudios para revisión a texto completo, de los cuales finalmente cuatro estudios para ser incluidos en la revisión (Figura 1). La metodología de cada uno de estos estudios ha sido previamente descrita en detalle, por lo que presentaremos una breve descripción abajo (Tabla 1).

Se incluyeron dos estudios que evaluaron la intercambiabilidad de las vacunas conjugadas en la dosis de refuerzo después del año de edad, ambos aplicaron un esquema de 3+1 dosis (10, 11). El primero se realizó en Finlandia, Francia y Polonia (10), evaluó el efecto de cambiar de VNC7 a VNC10, incluyendo el estudio de dos fases, inicialmente los sujetos fueron aleatorizados a recibir tres dosis infantiles con VNC10 o con VNC7 y se evaluó la equivalencia de ambas presentaciones; en la segunda fase se administró una dosis de refuerzo entre los 12 a 18 meses de edad, del total de individuos que inicialmente recibieron VNC10 dos tercios fueron invitados a recibir la dosis de refuerzo con la misma presentación (n=737) en tanto el grupo que inicialmente recibió VNC7 fue aleatorizado a recibir como dosis de refuerzo VNC10 (n=283) o VNC7 (n=91); la determinación de anticuerpos un mes después de la dosis de refuerzo se realizó en el 50% de los sujetos que recibieron el refuerzo con VNC10 y en todos los sujetos que recibieron refuerzo con VNC7.

El segundo estudio que evaluó el intercambio de la dosis de refuerzo fue un multicéntrico realizado en Francia. Este estudio evaluó el intercambio de VNC7 a VNC13 (11), los grupos fueron aleatorizados en el enrolamiento a recibir la serie infantil y el refuerzo con VNC13 (n=241), a que se les administre la serie infantil y de refuerzo con VNC7 (n=133), y a un grupo de intercambio que recibió la serie primaria con VNC7 y el refuerzo con VNC13 (n=121). La respuesta inmune se midió un mes posterior al término de la serie primaria, así como un mes antes y después de la dosis de refuerzo en todos los participantes.

El tercer estudio hecho en Estados Unidos, evaluó la dosis de captura con VNC13 en niños que recibieron ≥ 3 dosis previas de VNC7 (12). Se enrolaron dos grupos, el primero constituido por niños de

15 meses a dos años asignados a recibir dos dosis de VNC13 (una de refuerzo y una de captura) administradas al menos con 56 días de diferencia (n=109); el segundo grupo constituido por niños de 2 a 5 años en los que se les administro solo la dosis de captura de VNC13 (n=175). Se obtuvieron muestras sanguíneas para la evaluación inmunológica en todos los sujetos antes de la primera dosis de VNC13 y 28 a 42 días posterior a la última dosis de VNC13.

El último estudio fue realizado en Suecia y evaluó el intercambio de VNC7 a VNC13 antes de cumplir el año de vida, siendo a su vez el único en el que se aplicó un esquema corto de dos dosis más un refuerzo (2+1) (13). El grupo 1 (n=118) estuvo conformado de niños que recibieron una dosis de VNC7 a la edad de 3 meses y se les administro una dosis de VNC13 a los 5 y 12 meses de edad; el grupo 2 (n=116) recibió dos dosis previas de VNC7 a los 3 y 5 meses, posteriormente se le administro una dosis de VNC13 a los 12 meses. La evaluación inmunológica se realizó un mes después de la dosis del quinto mes en el grupo 1, así como antes y un mes después de la dosis de 12 meses en ambos grupos.

Descripción de los sujetos

Los sujetos incluidos en los cuatro estudios incluidos tuvieron edades similares al momento de iniciar sus esquemas de vacunación (Tabla 1), aunque su edad difirió al momento de darse el intercambio en las versiones de vacunas conjugadas en relación a los diseños particulares de cada estudio, de la misma forma la proporción entre varones y mujeres fue aproximadamente similar. Todos los estudios fueron realizados en población proveniente de países desarrollados, no se reportó información sobre ascendencia étnica o estado nutricional.

Respuesta inmunológica

Intercambio de la dosis de refuerzo, esquema 3+1.

En el estudio que evaluó el intercambio de VNC7 a VNC13(11), se observó para todos los serotipos un incremento de 3 a 14 veces en los niveles de anticuerpos desde el momento previo de la dosis de refuerzo a un mes posterior a esta dosis, tanto en el grupo que continuo con VNC7 como el que recibió VNC13 (Tabla 2). Aunque para la mayoría de serotipos comunes los niveles finales de anticuerpos

fueron similares, se obtuvieron para el serotipo 9V títulos superiores con el refuerzo con VNC7 con una CMG de 3.2 (95% IC 2.8-3.7) que con el refuerzo de VNC13 CMG 2.3 (95% IC 2.0-2.6); de forma similar con el serotipo 14 en el grupo que permaneció con VNC7 se observó una CMG de 10.8 (95% IC 9.4-12.5) superior a la CMG de 7.8 (95% IC 6.6-9.3) alcanzado con VNC13. No se reportó en el estudio la proporción de sujetos que alcanzaron títulos superiores a 0.35 ug/mL, y aunque los títulos fueron superiores a los alcanzados en la serie primaria no es posible determinar el porcentaje de sujetos que alcanzo estos valores.

En el estudio que evaluó el cambio de VNC7 a VNC10 (10), se observó igualmente un incremento marcado en los títulos de anticuerpos en el rango de 6 a 16.7 para los que permanecieron con VNC7 y de 8.8 a 27.8 en el grupo que cambio a VNC10. En relación a las concentraciones específicas obtenidas se observaron diferencias entre los grupos evaluados, los sujetos que permanecieron con VNC7 obtuvieron títulos mayores para los serotipos 6B CMG 3.53 (95% IC 2.83-4.41), 14 CMG 9.29 (95% IC 7.85-10.99) y 23F CMG 3.53 (95% IC 2.83-4.41) comparado a lo observado a los sujetos que pasaron de VNC7 a VNC10 para los mismo serotipos 6B CMG 1.74 (95% IC 1.48-2.05), 14 GMC 4.76 (95% IC 4.12-5.49) y 23F 1.74 (95% IC 1.48-2.05); en tanto para el serotipo 19F se observó una relación inversa con títulos mayores en el grupo que paso de VNC7 a VNC10 (Tabla 3). El porcentaje de individuos que alcanzaron una buena respuesta (concentración $\geq 0.2 \mu\text{g/mL}$ GSK ELISA) estuvo por encima del 95% para todos los serotipos comunes. En relación a la actividad funcional, se evidencio títulos mayores de actividad opsonofagocítica en el grupo que permaneció con VNC7 para los serotipos 4, 9V, 14, y 23F en relación con los que pasaron de VNC7 a VNC10; en tanto que lo inverso se observó para el serotipo 6B aun cuando en este caso la CMG de anticuerpos mostro la dirección opuesta como se describió previamente..

Para los serotipos adicionales se encontró que en general los niveles de actividad opsonofagocítica, evaluado como porcentaje de sujetos con títulos $\geq 1:8$ tuvieron un incremento después de la dosis de refuerzo sea este VNC10 o VNC13. Sin embargo en el caso del grupo en el que se evaluó el cambio a VNC10 solo el serotipo 7F alcanzo un porcentaje por encima del 90% de sujetos con títulos superiores a 1:8. En tanto en la evaluación de los seis serotipos adicionales administrados con VNC13 en la dosis de refuerzo en niños vacunados previamente con VNC7, se observó una respuesta consistentemente por encima del 90% para todos los serotipos adicionales.

Intercambio de las dosis infantiles, esquema 2+1.

En el grupo que inicio VNC7 y cambio a VNC13 en la segunda dosis (quinto mes) se observó al mes de la aplicación CMG de IgG para la mayoría de serotipos de 1.56 a 4.70 μ /mL sin embargo se observaron concentraciones significativamente menores para los serotipos 6B CMG 0.40 μ /mL (95% IC 0.32 – 0.50) y 23F CMG 0.57 (95% IC 0.46 – 0.70)(13); de forma similar se alcanzó concentraciones ≥ 0.35 μ /mL en más del 90% para todos los serotipos a excepción del serotipo 6B (53%) y 23F (62.6%) (Tabla 4). En la evaluación posterior al mes de la dosis de refuerzo se observó niveles similares en todos los serotipos entre el grupo que recibió VNC13 en la segunda dosis infantil con el grupo que recibió VNC13 solo en la dosis de refuerzo; así mismo se observó un incremento marcado en relación a los niveles determinados antes de la aplicación de la dosis de refuerzo de ≥ 4 veces en todos los serotipos(13).

Intercambio de dosis refuerzo más dosis de captura, esquema 3+1+1

Este estudio no reportó las concentraciones de anticuerpos alcanzados al finalizar el esquema 3+1 de vacunación, en su lugar reportó los resultados alcanzados al finalizar la dosis de captura tanto en el grupo que inicio VNC7 y recibió la dosis de refuerzo y de captura con VNC13 como en el grupo que solo recibió la dosis de captura de VNC13(12). En el primer grupo se observó que antes de iniciar las dos dosis de VNC13 solo los serotipos 6B y 14 tenían proporciones de sujetos respondedores (CMG IgG ≥ 0.35 μ /mL) inequívocamente superiores al 90%, posterior a la dosis de refuerzo y de captura se observaron CMG cercanas al 100% (Tabla 5), de igual forma para todos los serotipos no comunes se alcanzó una proporción de respondedores aproximadamente igual o superior al 95%(12).

Evaluación de la calidad de los estudios

Los estudios incluidos fueron de etiqueta abierta o no reportaron el uso de cegamiento en el diseño con excepción del estudio realizado en Estados Unidos que evaluó el uso de VNC13 en la dosis de refuerzo (3+1)(11). Dado que todos los estudios se centraron en evaluar la respuesta inmune mediante pruebas estandarizadas serológicas esto disminuye el potencial riesgo de sesgo al conocer la asignación de los grupos en tanto no se requirieron mediciones clínicas o subjetivas para definir los desenlaces. En la evaluación basal al inicio del enrolamiento no se evidenció diferencias entre los grupos en términos de edad o género aunque no se mostraron otros indicadores de comparación como parámetros nutricionales.

El estudio en el que se evaluó el intercambio a VNC10, consto de una segunda fase en la que los que iniciaron VNC7 fueron aleatorizados a recibir VNC7 o VNC10 como refuerzo(10). En la evaluación previa a la dosis de refuerzo los títulos de anticuerpo de todos los serotipos fueron superiores en el grupo asignado a VNC10 especialmente en los serotipos 6B CMG 0.26 μ /mL (95% IC 0.20-0.33 μ /mL), 14 CMG 1.69 μ /mL (95% IC 1.40-2.03 μ /mL) y 23F CMG 0.40 μ /mL (95% IC 0.32-0.50), en comparación al asignado a recibir el refuerzo con VNC7 con concentraciones para el serotipo 6B de CMG 0.14 μ /mL (95% IC 0.11-0.19 μ /mL), 14 CMG 1.06 μ /mL (95% IC 0.82-1.38 μ /mL) y 23F CMG 0.24 μ /mL (95% IC 0.19-0.31 μ /mL). De otro lado en el estudio que evaluó el intercambio en la dosis de refuerzo de VNC7 a VNC13 no se encontraron diferencias en los serotipos comunes entre los grupos asignados a intercambio y control(11). No es posible descartar si estas diferencias entre grupos previa a la exposición pueden haber condicionado los resultados finales obtenidos.

En los estudios que evaluaron el intercambio de vacuna en la serie infantil y en la de refuerzo más captura, no contaron con un grupo control por lo que no es posible determinar el efecto que el intercambio pudo haber tenido en comparación a permanecer con la misma versión de vacuna neumocócica en la misma población de estudio. Aún más en el último estudio, se reportó la evaluación inmunológica posterior a recibir dos dosis de VNC13 (refuerzo más dosis de captura), lo cual limita

DISCUSIÓN

En la presente revisión ha sido evidente la escasa cantidad de estudios realizados que analicen el intercambio de vacunas neumococicas, en todos los estudios los infantes iniciaron con VNC7 siendo esta intercambiada a VNC10 o VNC13, no se encontró estudios que evaluaron el intercambio entre VNC10 y VNC13. Tres de los cuatro estudios incluidos estudiaron la intercambiabilidad en el marco de un esquema de tres dosis antes del primer año más una dosis de refuerzo a los doce meses. En contraste, el esquema peruano contempla solo dos dosis antes del primer año y un refuerzo a los 12 meses (2+1), estudios previos han mostrado que este tipo de esquemas cortos pueden diferir en la respuesta inmune generada al finalizar las dosis primarias antes del año de vida comparado a esquemas con mayor número de dosis, así en una revisión sistemática se encontró que la proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anticuerpos para cada serotipo ≥ 0.35 g/ml fue significativamente menor para los serotipos 6B y 23F cuando se aplicó el esquema corto comparado con esquemas de 3+1 dosis(14), esto implica que solo uno de los estudios identificados puede brindar información aplicable al contexto interno peruano.

El único estudio que evaluó el intercambio de tipo de vacuna para un esquema 2+1, el intercambio de VNC7 a VNC13 a partir de la segunda dosis infantil, observándose títulos menores para los serotipos 6B y 23F tras la aplicación de la segunda dosis comparado con la respuesta a los demás serotipos comunes a ambos tipos de vacunas acompañado de un incremento marcado de los títulos séricos tras la dosis de refuerzo, este hallazgo es consistente con las concentraciones de anticuerpo reportadas en otros estudios tanto para VNC13 como para VNC7 en esquemas 2+1(14). Asegurar un nivel de protección adecuado contra el serotipo 6B es sumamente importante, debido a que dicho serotipo es el segundo en frecuencia en todas las regiones del mundo exceptuando África en causar enfermedad invasiva(15); asimismo se le ha encontrado como responsable del 23% de las hospitalización por enfermedad invasiva en el Perú en un estudio realizado entre los años 2006 a 2008(16). Si bien los resultados descritos en el estudio de intercambiabilidad indicarían niveles de protección similares a los alcanzados con esquemas cortos, este estudio no conto con un grupo de comparación por lo que no es posible determinar si es que de no haberse producido el intercambio de vacuna en esta misma población se hubiese observado concentraciones séricas significativamente diferentes a las encontradas tras el intercambio de vacuna.

Se incluyeron dos estudios en los que se realizó el intercambio de la dosis de refuerzo en un esquema 3+1, observándose una mejor respuesta para el grupo que permaneció en su esquema inicial. Esto fue más evidente para los que cambiaron de VNC7 a VNC10 en cuyo caso en tres de los siete serotipos (6B, 14, 23F) comunes la concentración de anticuerpos fueron significativamente menores en comparación a los que culminaron con VNC7(10), en tanto en los que pasaron de VNC7 a VNC13 se observó menores concentraciones en dos (19V, 14) de los siete serotipos(11). No obstante estas diferencias en las concentración séricas, los niveles obtenidos fueron lo suficientemente altas para lograr que más del 90% de sujetos pasaran el punto de corte para ser considerados como protegidos. Dado que tanto la VNC7 como la VNC13 comparten el mismo tipo de proteína portadora (CMR137) en su composición es esperable que su intercambio genere concentración de anticuerpos equivalentes. Demostrar equivalencia en la intercambiabilidad entre VNC7 a VNC10 resulta de mayor relevancia al tener una formulaciones diferentes en sus proteínas portadoras, si bien un estudio demuestro similar nivel de protección, el grupo de sujetos en el que se intercambió las vacunas presentaba concentraciones mayores de anticuerpos que el grupo control lo cual limita las conclusiones obtenidos de este.

Otras instituciones han analizado la intercambiabilidad de vacunas con anterioridad. El 2011, el CDC en sus recomendaciones generales de vacunación subraya el evidencia existente de que las presentaciones de vacunas producidas por diferentes compañías no son similares en sus formulaciones ni en su cantidad de antígeno, recomendando el intercambio solo para los tipos de vacunas con evidencia suficiente de equivalencia(7). En Enero del 2011, se reunió un grupo científico *ad hoc* para discutir la posibilidad de intercambio de vacunas neumocócicas conjugadas concluyendo que ante la ausencia de información disponible, los esquemas de vacunación debes ser completado con el mismo tipo de vacuna que se inició (5) . Posteriormente, en Julio del mismo año, el Grupo Técnico de Asesoramiento en Inmunización de la OPS, asumió las recomendaciones de la reunión de enero y ante la usencia de evidencia directa sobre intercambiabilidad formuló los siguiente lineamientos: *"1) Los esquemas de vacunación deben completarse con el mismo tipo de vacuna, 2) Si la misma vacuna no se encuentra disponible, la serie debe completarse preferentemente con otro tipo de vacuna que contenga el mismo acarreador; o 3) Si no es posible completar la serie con el mismo tipo de vacuna se podría completar cualquier otro tipo de Vacuna neumocócica conjugada"* (5, 6).

La presente revisión se basó en estudios a nivel individual. Las consecuencias a nivel poblacional que el intercambio de un tipo de vacuna a otra para el mismo agente infecciosa pudiese tener resulta más

complicado de determinar, en particular en el caso de la inmunización contra *S. pneumoniae* para lo cual hay que considerar variables como el fenómeno de intercambio de grupo, protección de manada, cobertura previa de la vacunas, así como las condiciones de nutrición y salubridad de cada país en particular. De Walls y col no observo un incremento en el número de casos de enfermedad invasiva neumocócica en la cohorte de sujetos en las que se usó VNC10 como dosis de refuerzo en sujetos cuya serie primaria fue con VNC7 en la provincia de Quebec, Canadá(4). Estos resultados sin embargos deben ser interpretados en su propio contexto. El esquema usado en Canadá distingue sujetos con mayor o menor riesgo de contraer la enfermedad, así en los primeros se indica un esquema de tres dosis más refuerzo en tanto el segundo grupo recibe un esquema de dos dosis más refuerzo, las tasas de desnutrición y anemia en la infancia son menores en este país lo que favorece una mejor respuesta inmunológica por parte del infante; características todas estas muy distantes a la realidad socio-demográfica de los países latino americanos.

En conclusión se cuenta con información en un esquema similar al peruano solo para el cambio de VNC7 a VNC13, aunque el estudio no conto con grupo de comparación sus resultados fueron consistentes con lo observado en estudios previos con VNC7. Sin embargo, este estudio fue realizado en un país desarrollado con características diferentes a las encontradas en países con indicadores de desarrollo en la infancia como el nuestro. Dado esto consideramos pertinente las recomendaciones presentadas por el comité de expertos de OMS en cuanto es preferible que se complete con el mismo esquema de inicio y en caso ser necesario cambio de vacuna usar preferentemente la presentación con el mismo tipo de proteína conjugada. Sin embargo esto no debe implicar una demora en las actividades de inmunización, por ende ante la incapacidad de contar con el mismo tipo de presentación, el uso de cualquiera de las alternativas existentes es preferible a una demora en el esquema calendarizado.

REFERENCIAS

1. Publication WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. _____ Vaccine. 2012 Jul 6;30(32):4717-8.
2. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
3. Centers for Disease C, Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine - worldwide, 2000-2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013 Apr 26;62(16):308-11.
4. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2012 Oct 5;30(45):6416-20.
5. World Health Organization (WHO). Ad-hoc scientific consultation on pneumococcal conjugate vaccine (PCV) schedules. *Global Immunization News* [25 febrero, 2011] Ginebra: WHO, 2011.
6. Organización Panamericana de la Salud. Informe Final: Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Buenos Aires, 6 a 8 de julio del 2011.
7. National Center for I, Respiratory D. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2011 Jan 28;60(2):1-64.
8. Piazza M, Abrescia N, Picciotto L, Orlando R, Cerini R, Borgia G, et al. [Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis-B vaccine]. *Bollettino della Societa italiana di biologia sperimentale*. 1993 Apr;69(4):273-80. PubMed PMID: 8129908. Dimostrazione dell'interscambiabilita' dei due tipi di vaccino anti-epatite B DNA-ricombinante.
9. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, et al. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995 Mar 15;273(11):849-53.
10. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76.

11. Grimprel E, Laudat F, Patterson S, Baker SA, Sidhu MS, Gruber WC, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (VNC13) when given as a toddler dose to children immunized with VNC7 as infants. *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9675-83.
12. Frenck R, Jr., Thompson A, Yeh SH, London A, Sidhu MS, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011 Dec;30(12):1086-91.
13. Silfverdal SA, Flodmark CE, Rombo L, Tansey SP, Sidhu M, Trammel J, et al. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (VNC13) in children partially immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (VNC7): a phase 3, open-label trial. *Vaccine*. 2013 Feb 18;31(9):1284-92.
14. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenco T, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9711-21.
15. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS medicine*. 2010 Oct;7(10).
16. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2010 Aug;28(2):121-7.

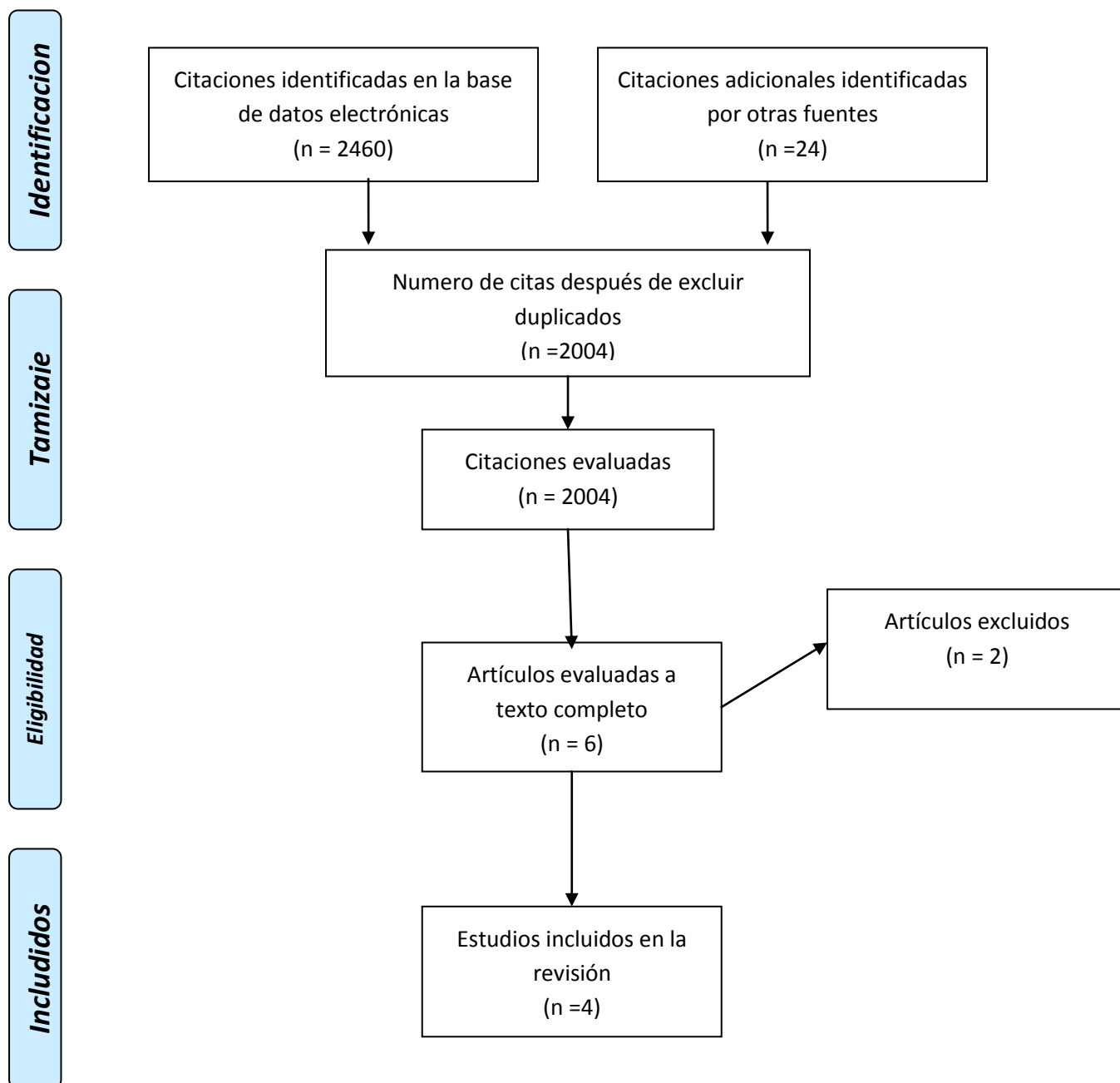
Figura 1. Flujograma de Selección de artículos

Tabla 1.
Características metodológicas de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

País	Total de enrolados	Grupos aleatorizados en fase de intercambio	Esquema en infantes	Esquema en la niñez	Vacunas concomitantes (modo de administración, esquema)	Dosis intercambiada
Finlandia, Francia, Polonia (2005-2007)	1650	A: VNC10/VNC10 (n=694) B: VNC7/VNC7 (n=91) C: VNC7/VNC10 (n=272)	A, B, C: 2, 3, 4 meses	A, B, C: 12-18 meses (una dosis)	DTPa-HBV-IPV-Hib (IM: 2, 3, 4, 12-18 meses)	C: 12-18 meses
Estados Unidos	307	A: VNC7/VNC13 (n=109) B: VNC7/VNC13 (n=175)	No reportado (3 dosis)	A: 15-24 meses (dos dosis) B: 24-60 meses (una dosis)	No reportado	A: 15-24 meses B: 24-60 meses
Francia	613	A: VNC13/VNC13 (n=273) B: VNC7/VNC7 (n=152) C: VNC7/VNC13 (n=137)	A, B, C: 2, 3, 4 meses	A, B, C: 12 meses	DTP-IPV-Hib	C: 12 meses
Suecia (2009-2010)	233	A: VNC7/VNC13 (n=118) B: VNC7/VNC13 (n=116)	A, B: 3, 5 meses	A, B: 12 meses	DTPa-IPV-Hib	A: 5, 12 meses B: 12 meses

Tabla 2.
Respuesta IgG anti-polisacáridos capsulares medidos antes y después de un mes de la dosis de refuerzo*† (comparación VNC13 como refuerzo).

Tipo de Serotipos	3 dosis de VNC7 + refuerzo con VNC13		3 dosis de VNC7 + refuerzo con VNC7	
	Antes de la dosis de refuerzo	Después de la dosis de refuerzo	Antes de la dosis de refuerzo	Después de la dosis de refuerzo
Serotipos comunes	GMC‡ (95%IC)	GMC‡ (95%IC)	GMC‡ (95%IC)	GMC‡ (95%IC)
4	0.5 (0.4;0.5)	4.0 (3.4;4.8)	0.5 (0.4;0.5)	4.8 (4.2;5.6)
6B	0.9 (0.8;1.1)	10.3 (8.2;13.0)	1.1 (0.9;1.3)	9.6 (8.3;11.2)
9v	0.4 (0.4;0.5)	2.3 (2.0;2.6)	0.5 (0.5;0.6)	3.2 (2.8;3.7)
14	2.4 (2.0;3.0)	7.8 (6.6;9.3)	2.4 (2.1;2.9)	10.8 (9.4;12.5)
18C	0.3 (0.3;0.4)	2.4 (2.0;2.9)	0.3 (0.3;0.4)	2.8 (2.5;3.2)
19F	0.6 (0.5;0.7)	3.7 (3.0;4.6)	0.7 (0.6;0.9)	4.1 (3.4;5.0)
23F	0.3 (0.2;0.4)	3.1 (2.6;3.7)	0.3 (0.3;0.4)	3.7 (3.1;4.3)
Serotipos adicionales				
1	0.0 (0.0;0.0)	1.8 (1.5;2.2)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)
3	0.1 (0.1;0.1)	1.3 (1.1;1.5)	0.1 (0.1;0.1)	0.1 (0.1;0.1)
5	0.4 (0.4;0.5)	1.1 (1.0;1.3)	0.4 (0.4;0.5)	0.5 (0.4;0.6)
6 ^a	0.4 (0.3;0.4)	2.6 (2.0;3.4)	0.4 (0.3;0.5)	1.5 (1.3;1.9)
7F	0.1 (0.1;0.1)	3.7 (3.2;4.3)	0.1 (0.0;0.1)	0.1 (0.0;0.1)
19 ^a	0.9 (0.7;1.1)	5.3 (4.6;6.2)	1.1 (0.9;1.3)	4.0 (3.5;4.5)

* Adaptado de Grimpel y col. Vaccine 29 (2011) 9675-9683.

† Se considera una concentración de anticuerpos ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ como valor de referencia para evaluar la eficacia contra enfermedad neumocócica invasiva definido por la Organización Mundial de la Salud.

‡ Concentración media geométrica determinada por ELISA.

Tabla 3.

Porcentaje de sujetos con respuesta IgG anti-polisacáridos capsulares medidos antes y después la dosis de refuerzo*† (comparación VNC10 como refuerzo).

Tipo de Serotipos	3 dosis de VNC7 + refuerzo con VNC10		3 dosis de VNC7 + refuerzo con VNC7	
	Antes de la dosis de refuerzo	Después de la dosis de refuerzo	Antes de la dosis de refuerzo	Después de la dosis de refuerzo
Serotipos comunes	% $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}^{\ddagger}$ (95%IC)	% $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}^{\ddagger}$ (95%IC)	% $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}^{\ddagger}$ (95%IC)	% $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}^{\ddagger}$ (95%IC)
4	75.6 (67.3;82.7)	100 (97.3;100)	67.9 (56.4;78.1)	100 (95.9;100)
6B	52.7 (43.8;61.5)	98.5 (94.7;99.8)	30.7 (20.5;42.4)	97.7 (91.9;99.7)
9v	94.6 (89.2;97.8)	100 (97.3;100)	90.9 (82.2;96.3)	100 (95.9;100)
14	96.2 (91.3;98.7)	100 (97.3;100)	93.3 (85.1;97.8)	100 (95.8;100)
18C	81.7 (74.0;87.9)	99.3 (95.9;100)	72.3 (61.4;81.6)	100 (95.8;100)
19F	56.7 (47.9;65.2)	97.8 (93.6;99.5)	44.7 (33.9;55.9)	100 (95.8;100)
23F	75.4 (67.1;82.5)	97.0 (92.4;99.2)	55.8 (44.1;67.2)	98.9 (93.8;100)
Serotipos adicionales				
1	2.3 (0.5;6.5)	85 (77.7;90.6)	3.7 (0.8;10.3)	4.9 (1.4;12.2)
5	10.4 (5.8;16.9)	85.7 (78.6;91.2)	6.0 (2.0;13.3)	6.1 (2.0;13.3)
7F	2.3 (0.5;6.5)	95.5 (90.4;98.3)	4.7(1.3;11.6)	7.1 (2.6;14.7)

* Adaptado de Vesikari y col. The pediatric infectious disease Journal 2009; 28: S66-S76.

† Se considera una concentración de anticuerpos $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ como valor de referencia para evaluar la eficacia contra enfermedad neumocócica invasiva definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

‡. Se reportó el punto de corte de $0.20 \mu\text{g/mL}$, determinado por GSK-ELISA con inhibición 22-F, como equivalente al punto de corte de $0.35 \mu\text{g/mL}$ medido por el método recomendado por OMS.

Tabla 4.

Concentraciones geométricas medias medidas posteriormente a la administración de la segunda dosis infantil (5°mes) así como antes y después de la dosis de refuerzo (12° mes). Intercambio de VNC7 a VNC13*‡.

Serotipos en VNC7	Grupo 1†			Grupo 2‡		
	Post-dosis 5° mes CMG (IC 95%)	Pre-dosis 12° mes CMG (IC 95%)	Post-dosis 12° mes CMG (IC 95%)	Pre-dosis 12° mes CMG (IC 95%)	Post-dosis 12° mes CMG (IC 95%)	
4	2,90 (2,48-3,40)	0,66 (0,57-0,77)	5,27 (4,43-6,26)	0,62 (0,53-0,72)	5,06 (4,22-6,06)	
6B	0,40 (0,32-0,50)	0,83 (0,67-1,02)	9,63 (8,01-11,57)	0,65 (0,51-0,82)	8,75 (6,76-11,32)	
9V	1,73 (1,50-1,99)	0,74 (0,65-0,85)	3,50 (3,01-4,07)	0,70 (0,60-0,82)	3,33 (2,88-3,84)	
14	4,70 (3,72-5,92)	1,99 (1,63-2,42)	9,22 (7,66-11,09)	2,23 (1,85-2,69)	9,30 (7,90-10,95)	
18C	1,56 (1,29-1,89)	0,35 (0,30-0,41)	2,93 (2,50-3,44)	0,44 (0,38-0,51)	3,87 (3,30-4,53)	
19F	3,01 (2,34-3,88)	0,85 (0,70-1,03)	7,70 (6,12-9,69)	0,81 (0,66-1,00)	8,31 (6,39-10,81)	
23F	0,57 (0,46-0,70)	0,33 (0,27-0,39)	3,27 (2,68-3,99)	0,41 (0,34-0,49)	4,40 (3,70-5,22)	
Serotipos adicionales						
1	0,89 (0,73-1,08)	0,46 (0,40-0,53)	14,65 (12,50-17,17)	0,01 (0,01-0,02)	1,58 (1,30-1,93)	
3	1,88 (1,65-2,14)	0,40 (0,34-0,47)	1,85 (1,59-2,15)	0,05 (0,04-0,07)	1,34 (1,13-1,58)	
5	0,72 (0,62-0,84)	1,18 (1,02-1,36)	7,02 (5,98-8,25)	0,33 (0,26-0,42)	1,44 (1,21-1,72)	
6A	0,28 (0,23-0,34)	0,71 (0,60-0,85)	6,14 (5,08-7,43)	0,24 (0,19-0,31)	2,48 (1,89-3,26)	
7F	1,78 (1,48-2,15)	1,08 (0,95-1,23)	5,86 (5,11-6,72)	0,02 (0,02-0,02)	3,55 (3,09-4,08)	
19A	0,85 (0,73-0,99)	1,06 (0,88-1,28)	7,25 (6,14-8,57)	1,55 (1,32-1,81)	13,16 (11,26-15,38)	

*Adaptado de Silfverdal y col, Vaccine 31 (2013) 1284-1292

†Grupo 1. Inicio la primera dosis con VNC7, segunda dosis (5°mes) y dosis de refuerzo (12° mes) recibió VNC13 (esquema 2+1)

‡Grupo2. Inicio la primera dosis, segunda dosis (5°mes) con VNC7, y dosis de refuerzo (12° mes) recibió VNC13(esquema 2+1)

Tabla 5
Concentraciones media geométrica (CMG) y porcentaje de sujetos con CMG $\geq$ 0.35 μ /mL pre y post vacunación con VNC13 en sujetos que iniciaron VNC7*†.

	Pre vacunación CMG (IC 95%)	Post vacunación CMG (IC 95%)	Pre vacunación % (IC 95%)	Post vacunación % (IC 95%)
Serotipos en VNC7				
4	0,89 (0,73-1,09)	2,14 (1,81-2,53)	83,5 (75,2-89,9)	98,2 (93,5-99,8)
6B	3,77 (3,13-4,55)	15,40 (13,47-17,61)	100 (96,7-100)	100 (96,7-100)
9V	0,90 (0,76-1,06)	2,03 (1,79-2,30)	85,3 (77,3-91,4)	100 (96,7-100)
14	2,72 (2,27-3,26)	5,99 (5,16-6,95)	99,1 (95,0-100)	100 (96,7-100)
18C	0,70 (0,58-0,85)	2,29 (1,94-2,70)	75,2 (66,0-83,0)	100 (96,7-100)
19F	1,22 (0,99-1,51)	4,47 (3,74-5,35)	90,8 (83,8-95,5)	100 (96,7-100)
23F	1,21 (0,98-1,50)	4,25 (3,61-5,00)	89,0 (81,6-94,2)	99,1 (95,0-100)
Serotipos adicionales				
1	0,04 (0,03-0,05)	4,28 (3,74-4,90)	0,9 (0,0-5,1)	100 (96,7-100)
3	0,06 (0,04-0,07)	1,11 (0,97-1,28)	6,7 (2,7-13,4)	94,5 (88,4-98,0)
5	0,56 (0,47-0,67)	3,87 (3,40-4,39)	72,6 (63,1-80,9)	100 (96,7-100)
6A	0,89 (0,72-1,09)	5,00 (4,26-5,88)	80,4 (71,6-87,4)	100 (96,7-100)
7F	0,04 (0,03-0,05)	4,72 (4,23-5,26)	8,3 (3,9-15,2)	100 (96,7-100)
19A	1,98 (1,64-2,38)	7,68 (6,78-8,71)	97,2 (92,2-99,4)	100 (96,7-100)

*Adaptado de Frenck y col, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 1086-1091.

†Datos corresponden a las mediciones tomadas antes y después de la aplicación de la aplicación de dosis de refuerzo y una dosis adicional de captura con VNC13 en sujetos que iniciaron VNC7 (esquema 3+1)

Resumen y Evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Vesikari et al 2009

Métodos	Diseño Dos fases a) aleatorizada controlada de la fase primaria de vacunación de tres dosis comparando VNC10 y VNC7, b) La fase de refuerzo se evaluó en un ensayo parcialmente aleatorizado, controlado y evaluó la inmunogenicidad y seguridad de la dosis de refuerzo de VNC10 en el segundo año de vida. Duración del estudio 04 Noviembre 2005 a 04 Junio 2007.
Participantes	Lugar Participantes un total de 1650 sujetos se enrolaron, 1235 en el grupo de VNC10 y 415 en el grupo de VNC7 para la primera fase de inmunización. En la fase de refuerzo se enrolaron 1112 sujetos para la fase de refuerzo • 737 en el grupo de fase inicial y refuerzo con VNC10 (VNC10/VNC10) • en el grupo de fase inicial y refuerzo de VNC7 (VNC7/VNC7) • 283 en el grupo de fase inicial VNC7 y refuerzo con VNC10 (VNC7/VNC10) País Finlandia, Francia, Polonia.
Intervenciones	Tratamiento en la fase de refuerzo del estudio dos tercios de los sujetos que recibieron VNC10 en la primera fase recibieron una dosis de VNC10 de refuerzo. Todos los sujetos que recibieron VNC7 en la fase primaria fueron subrandomizados a recibir 1 dosis de refuerzo de VNC10 o VNC7 (3 a 1) Control un tercio de sujetos que recibió que recibió VNC7 en la fase inicial recibió una dosis de refuerzo de VNC7
Eventos	Porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpo ≥ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (GSK 22F ELISA). Actividad opsonofagocítica determinada por una modificación del método OMS de referencia (HL-60)
Anotaciones	

Riesgo de sesgo

Sección	Evaluación	Evidencia para la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: la fase de refuerzo fue parcialmente aleatorizada. Comentario: el grupo que recibió VNC10 + refuerzo con VNC10 fue en base a invitación y no a aleatorización. No se describe en el estudio el método de generación de la aleatorización.

Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	No precisable	Comentario: no se precisa en la metodología del estudio el uso de mecanismo para proteger el ocultamiento de los códigos usados para aleatorizar a los participantes a la intervención o control
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de conducción)	No precisable	Comentario: no se precisa en el estudio el uso de cegamiento a los evaluadores o personal investigador con respecto a la asignación de la intervención.
Cegamiento de la evaluación del evento. (sesgo de clasificación) (porcentaje de respondedores evaluado por concentración de anticuerpos y actividad opsonofagocítica)	Bajo riesgo	Comentario: mediciones realizadas a partir de exámenes objetivos de laboratorio validados, los revisores consideramos de bajo riesgo la posibilidad de sesgo.
Datos incompletos a evaluar (sesgo por pérdida de seguimiento) (fin de tratamiento)	Bajo riesgo	Se perdieron menos del 10% de sujetos en el seguimiento. Sin embargo la evaluación se realizó en una muestra aleatoria de los sujetos iniciales de la siguiente manera. • 343 de 694 (50%) en el grupo asignado a recibir VNC10/VNC10 • 1 de 92 (1%) en el grupo asignado a recibir VNC7/VNC7 • 138 de 283 (49%) en el grupo asignado a recibir VNC7/VNC10
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	Se reportaron los resultados descritos en la sección de métodos del estudio.

Resumen y Evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Grimpel et al. 2010

Métodos	Diseño Estudio aleatorizado doble-ciego multicentrico de fase III. Sujetos fueron elegibles si fueron mayores de dos meses (42-98 días). Todos los participantes elegibles fueron aleatorizados en una proporción de 2:1:1 para recibir VNC13/VNC13, VNC7/VNC7, o VNC7/VNC13 usando una aleatorización permutada en bloque. Duración del estudio 27 Octubre 2006 a 19 Noviembre 2007.
Participantes	Lugar 39 sitios de estudio distribuidos en Francia. Participantes en total 613 sujetos fueron enrolados a recibir VNC13 (n=304) o VNC7 (n=309). La población evaluable inmunogenicamente fue 529 para la serie primaria (VNC13=266, VNC7=263) y 495 en el refuerzo (VNC13/VNC13=241, VNC7/VNC13=121, VNC7/VNC7=133). País Francia.
Intervenciones	Tratamiento cada sujeto recibió una dosis de VNC13 o VNC7 a los 2, 3, 4 meses (serie primaria). A los 12 meses de edad todos los sujetos en el grupo de VNC13 recibieron una dosis de VNC13 (VNC13/VNC13) y la mitad de los sujetos en el grupo de VNC7 recibieron una dosis de VNC7 (VNC7/VNC7) y la otra mitad una dosis de VNC13 (VNC7/VNC13). Control -----
Eventos	Imunogenicidad: Porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpo ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ recomendado por OMS, evaluado un mes posterior a la dosis primaria y un mes posterior a la dosis de refuerzo.

Anotaciones

Riesgo de sesgo

Sección	Evaluación	Evidencia para la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: La aleatorización fue electrónicamente generada usando el Fisher Automated Clinical Trial Services Comentario: Probablemente echo.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: Todos los participantes, personal del estudio y aquellos que evaluarían los eventos fueron cegados a la asignación de grupos. Comentario: probablemente echo.

Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de conducción)	Bajo riesgo	Cita: estudio doble ciego Comentario: probablemente echo. Presentación probablemente similar en vacunas de ambos tipos
Cegamiento de la evaluación del evento. (sesgo de clasificación)	Bajo riesgo	Comentario: mediciones realizadas a partir de exámenes objetivos de laboratorio validados, los revisores consideramos de bajo riesgo la posibilidad de sesgo.
Cegamiento de la evaluación del evento. (sesgo de clasificación) (seguridad medido por reacciones locales y sistémicas)	Bajo riesgo	Comentario: reacciones locales y sistémicas fueron registradas por los apoderados en un diario electrónico. En tanto estuvieron cegados a la vacuna recibida lo consideramos de bajo riesgo.
Datos incompletos a evaluar (sesgo por pérdida de seguimiento) (fin de tratamiento)	Bajo riesgo	Se perdieron en el seguimiento en la fase de refuerzo: • 49 de 290 (17%) en el grupo asignado a recibir VNC13/VNC13. • 22 de 155 (14%) en el grupo asignado a recibir VNC7/VNC7 • 23 de 144 (16%) en el grupo asignado a recibir VNC7/VNC13
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	Se reportaron los resultados descritos en la sección de métodos del estudio.

Resumen y Evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Frenck y col. 2010

Métodos	Diseño Estudio prospectivo multi-centrico de etiqueta abierta de fase III. Los participantes elegibles tuvieron entre 15 meses a 5 años y previamente fueron inmunizados con ≥ 3 dosis de VNC7 Duración del estudio 27 Octubre 2006 a 19 Noviembre 2007.
Participantes	Lugar 32 centros en Estados Unidos . Participantes se enrolaron 307 sujetos, 284 estuvieron disponibles para la evaluación inmunológica, 109 en el grupo 1 y 175 en el grupo 2. País Estados Unidos.
Intervenciones	Intervención - Grupo 1: niños entre 15 meses a 2 años, recibieron 2 dosis de VNC13 aplicadas al menos con 56 días de diferencias. - Grupo 2: niños mayores de 2 años hasta los 5 años de edad. Estos recibieron una única dosis de VNC13. Se colectaron muestras sanguíneas antes de la primera dosis de VNC13 y de 28 a 42 días después de la última dosis de VNC13
Eventos	Imunogenicidad: Concentración media geométrica de IgG contra cada serotipo específico. Porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpo ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ recomendado por OMS,
Anotaciones	

Riesgo de sesgo

Sección	Evaluación	Evidencia para la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: No se menciona generación de secuencia de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Comentario: no se precisa en la metodología del estudio el uso de mecanismo para proteger el ocultamiento de los códigos usados para asignar a los participantes.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de conducción)	Alto riesgo	Cita: estudio de etiqueta abierta

Cegamiento de la evaluación del evento. (sesgo de clasificación)	Bajo riesgo	Comentario: mediciones realizadas a partir de exámenes objetivos de laboratorio validados, los revisores consideramos de bajo riesgo la posibilidad de sesgo.
Datos incompletos a evaluar (sesgo por pérdida de seguimiento) (fin de tratamiento)	Bajo riesgo	Se perdieron menos del 10% de sujetos en el seguimiento:
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	Se reportaron los resultados descritos en la sección de métodos del estudio.

Resumen y Evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Silfverdal y col 2013

Métodos	Diseño Duración del estudio 26 Marzo 2009 a 23 Junio 2010.
Participantes	Lugar Participantes un total de 233 infantes menores de un año fueron asignados a dos grupos. Grupo1: se le asignó 118 infantes con una edad de más de 140 días a menos de 196 días de nacido sujetos, Grupo 2 se asignó 116 infantes con edades de más de 336 días a menos de 392 días de nacido. País Suecia.
Intervenciones	Tratamiento : Se realizó intercambio de vacuna VNC7 a VNC13 de la siguiente manera - Grupo 1: recibieron VNC7 a los tres meses de edad y VNC13 a los 5 y 12 meses - Grupo 2: recibieron VNC7 a los 3 y 5 meses de edad y recibieron VNC13 a los 12 meses. Las visitas de evaluación se realizaron a los 5, 6, 12 y 13 meses de edad.
Eventos	Imunogenicidad: Concentración media geométrica de IgG contra cada serotipo específico. Porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpo ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ recomendado por OMS,
Anotaciones	

Riesgo de sesgo

Sección	Evaluación	Evidencia para la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: No se menciona generación de secuencia de aleatorización
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Comentario: no se precisa en la metodología del estudio el uso de mecanismo para proteger el ocultamiento de los códigos usados para asignar a los participantes.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de conducción)	Alto riesgo	Cita: estudio de etiqueta abierta

Cegamiento de la evaluación del evento. (sesgo de clasificación)	Bajo riesgo	Comentario: mediciones realizadas a partir de exámenes objetivos de laboratorio validados, los revisores consideramos de bajo riesgo la posibilidad de sesgo.
Datos incompletos a evaluar (sesgo por pérdida de seguimiento) (fin de tratamiento)	Bajo riesgo	Solo se reportó la pérdida de tres sujetos al final de la última dosis de vacunación del esquema empleado
Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Bajo riesgo	Se reportaron los resultados descritos en la sección de métodos del estudio.

Artículos no seleccionados incluyendo diseño y motivo de exclusión.**Esposito 2010^b**

Diseño: estudio de fase 3 en grupo paralelo aleatorizado doble ciego multicéntrico. A los 3, 5, 11 meses los niños incluidos recibieron una dosis de vacuna conjugada (VNC7 o VNC13). La respuesta inmunológica se midió un mes después de la última dosis.

Motivo de exclusión: no se realizó intercambio de vacunas entre los grupos. La comparación fue entre grupo de VNC7 frente al grupo que recibió VNC13.

De Wals 2011^c

Diseño: estudio ecológico de base poblacional con información de vigilancia de laboratorio en el que se compara la enfermedad invasiva neumocócica en diferentes cohortes de niños nacidos entre Junio 2007 a Diciembre 2010 y seguidos hasta el 31 de diciembre 2010 (previamente se había usado VNC7 en esta población hasta el 2009 en que se dispuso la introducción de VNC10).

Motivo de Exclusión: No reporta datos de anticuerpos los resultados se centran en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva después de la introducción de VNC10. Solo se tuvo acceso al póster del estudio.

a: *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 : 1086-1091

b: *Vaccine*. 2012 Oct 5;30(45):6416-20.