

Prevención de las neumonías mediante vacunas

Vaccine-preventable pneumonias

Dr. C. Roberto Razón Behar, Dra. Concepción Sánchez Infante,
MSc. Dra. Daisy Hevia Bernal

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La neumonía es una infección respiratoria aguda que afecta a los pulmones. La neumonía adquirida en la comunidad, es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Se calcula que cada año mueren por su causa más de 1,5 millones de niños menores de 5 años, lo que supone el 18 % de todas las defunciones de este grupo etario en todo el mundo. Diversos agentes infecciosos, particularmente los virus y bacterias, causan neumonía, y son los más comunes el *Streptococcus pneumoniae* -la causa más común de neumonía bacteriana en niños-; el *Haemophilus influenzae* de tipo b -la segunda causa más común de neumonía bacteriana-; así como el virus sincitial respiratorio. La prevención de la neumonía infantil es un componente fundamental de toda estrategia para reducir la mortalidad infantil. La inmunización, particularmente contra el *Haemophilus influenzae* de tipo b, los neumococos, el sarampión y la tos ferina, es la forma más eficaz de prevenirla. Por tal motivo se considera importante una revisión y actualización de las principales vacunas existentes hoy en día.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, prevención, vacunas.

ABSTRACT

Pneumonia is an acute respiratory infection affecting the lungs. Community-acquired pneumonia is the main single cause of infant mortality worldwide. It is estimated that 1.5 million children younger than 5 years die from this cause every year, which accounted for 18 % of all deaths in this age group globally. Several infective agents, particularly virus and bacteria, cause pneumonia, being the most common

Streptococcus pneumonia -leading cause of bacterial pneumonia in children-; Haemophilus influenza type b -the second cause-, and finally the respiratory syncytial virus. The infant pneumonia prevention is a fundamental element in every strategy aimed at reducing infant mortality rates. Immunization, mainly against Haemophilus influenzae type B, pneumococci, measles and whooping cough, is the most effective method to prevent them. Therefore, the review of and the updating on the main vaccines existing nowadays are important.

Keywords: community-acquired pneumonia, prevention, vaccines.

INTRODUCCIÓN

La neumonía es una infección de los pulmones que puede causar una enfermedad de leve a grave en personas de todas las edades. Ciertas personas tienen más probabilidad de enfermarse de neumonía, incluidos los adultos de 65 años o más y los niños menores de 5.^{1,2}

A nivel mundial, mueren por su causa anualmente, más de 1 millón y medio de niños menores de 5 años, cifra mayor al número de muertes causadas por otras enfermedades infecciosas, como el SIDA, la malaria o la tuberculosis. Cada 20 segundos, en algún lugar del mundo, un niño muere a causa de la neumonía.

La neumonía es generalmente causada por bacterias o virus. La causa bacteriana más común es el *Streptococcus pneumoniae*, y las causas víricas más frecuentes son el virus de la influenza, el de la parainfluenza (PIV), y el virus sincitial respiratorio (VSR). En los niños menores de 1 año, el VSR es la causa más frecuente de neumonía.

Cuando una persona contrae neumonía en la comunidad (no en un hospital), se denomina neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Hay varias vacunas que pueden prevenir la infección por bacterias o virus. El acceso generalizado a vacunas y tratamientos (como antibióticos y antivirales) ayudaría a evitar muchas muertes relacionadas con la neumonía.^{1,2}

La carga de la infección respiratoria aguda inferior causada por patógenos virales es impresionante. Son causa importante de morbilidad y mortalidad en lactantes y niños pequeños, así como en adultos en riesgo y los ancianos.

Aunque bacterias patógenas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) son responsables de ~ 50 % de esta mortalidad, el VSR es la causa viral más importante, con un estimado de 3,4 millones de infecciones respiratorias agudas (IRAs) bajas graves que requieren hospitalización y de 66 000 a 190 000 muertes anuales, en niños menores de 5 años. En los países desarrollados, 1 de cada 100 recién nacidos sanos a término, es hospitalizado por bronquiolitis o neumonía por VSR, a menudo a una edad tan temprana como de 1 a 5 meses. Los virus de la PIV, metapneumovirus (MPV) e influenza, son otras causas importantes en niños. Aunque muchos patógenos virales son capaces de causar enfermedades respiratorias, el desarrollo de las vacunas debe centrarse en un número limitado de agentes patógenos, como los que comúnmente causan graves enfermedades

respiratorias inferiores. Mientras que las vacunas contra virus de la gripe han estado disponibles, contra otros virus médicamente importantes, tales como, el VSR, los virus PIV y MPV no lo están.³

DESARROLLO

Virus de la influenza

La gripe es una enfermedad producida por el virus influenza, perteneciente al grupo de los orthomyxovirus, con diferentes tipos (A, B y C). El tipo A incluye 3 subtipos (H1N1, H2N2, H3N2), sobre la base de las proteínas de superficie, que se clasifican en 10 subtipos de neuraminidasas (N) y 17 de hemaglutininas (H). Puede presentar cambios antigénicos de 2 tipos: 1) menores (*drift*), por mutaciones en los genes de H o N que originan nuevas cepas; y 2) mayores (*shift*), que solo se produce en los virus A, y consisten en la adquisición de un nuevo gen de H o N, consecuencia de la recombinación impredecible de los antígenos humanos y porcinos o aviarios, que conlleva a la producción de un nuevo subtipo capaz de ocasionar pandemia cuando la población es susceptible.

Los virus influenza A pueden dividirse en diferentes cepas. Los subtipos actuales que se detectan en las personas son A (H1N1) y A (H3N2). En la primavera de 2009 emergió un nuevo virus de influenza A (H1N1), que comenzó a causar enfermedades en las personas. Este virus, muy distinto al virus común de la influenza A, causó una nueva pandemia de influenza en más de 40 años.⁴⁻⁶

Los virus de la influenza B no se dividen en subtipos, pero pueden dividirse en diferentes cepas, y se asocian a epidemias regionales o diseminadas. El tipo C ha guardado relación con casos esporádicos y brotes localizados.

Se recomienda anualmente la vacuna contra la gripe para todos los mayores de 6 meses de edad, como el primer y más importante paso en la protección contra esta grave enfermedad. Si bien hay muchos virus diferentes, la vacuna contra la gripe, está diseñada para proteger contra las 3 cepas principales de la influenza causantes de la mayoría de las enfermedades durante cada temporada.^{7,8}

Un número de diferentes fabricantes producen vacunas de virus completo inactivado trivalente para administrar por vía intramuscular (IM) o intradérmica, y vacunas de virus vivos atenuados (*cold-adapted*) en *spray* nasales (LAIV). Esta última tiene mejor inmunidad local y sistémica, y alto grado de efectividad en niños. En un estudio a gran escala en niños de 15 a 85 meses, redujo el riesgo de enfermedad de la gripe en un 92 %, en comparación con el placebo. Está aprobado su uso en personas sanas de 2 a 49 años de edad, excluyendo mujeres embarazadas.

La mayoría de las vacunas contra la gripe que se ofrecen para la temporada 2013-2014 serán trivalentes (3 componentes): cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1), cepa análoga a A/Victoria/361/2011 (H3N2) y cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012.

La inmunización debe aplicarse particularmente a grupos de riesgo. Se recomienda que todos los niños entre 6 meses y 8 años deben ser inmunizados. La eficacia en adultos sanos es entre 70 y 80 %. La inmunización de las personas de alto riesgo de complicaciones por su enfermedad de base, debe llevarse a cabo cada año, previamente al comienzo de la actividad gripal.

VSR

Es el agente etiológico de una enfermedad grave del tracto respiratorio inferior, responsable de cerca de 200 000 muertes anuales en todo el mundo. La primera infección es generalmente más severa, mientras que las reinfecciones generalmente se asocian con una enfermedad más leve.

Durante más de medio siglo, los investigadores se han esforzado en diseñar una vacuna para VSR, que pueda imitar o mejorar la inmunidad protectora natural sin efectos adversos. Numerosos obstáculos deben superarse para desarrollar una vacuna efectiva.⁹

Los retos actuales en el desarrollo de vacunas de VSR están relacionados con los avances en la comprensión del virus, la inmunoreacción del anfitrión a las vacunas, y la infección y la patogénesis de la enfermedad. Es probable que con un esfuerzo eficaz, y adecuadamente enfocado, estará al alcance en un futuro, una vacuna segura y eficaz. Numerosas vacunas de partículas de virus vivos atenuándose, se han desarrollado y evaluado en animales. Muy pocas vacunas han sido estudiadas en seres humanos.¹⁰

Virus del sarampión

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa y grave causada por un virus. En 1980, antes de que se generalizara el uso de la vacuna, el sarampión causaba cerca de 2,6 millones de muertes al año.

A nivel mundial sigue siendo una de las principales causas de muerte en niños pequeños, a pesar de que existe una vacuna segura y eficaz. Se calcula que en 2011 murieron 158 000 personas por esta causa, la mayoría de ellas menores de 5 años. Más del 95 % de las muertes por sarampión se registran en países de bajos ingresos con infraestructura sanitaria deficiente.

El sarampión suele ser leve o moderadamente grave. Los casos graves son particularmente frecuentes en niños pequeños mal nutridos, y sobre todo, en los que no reciben aportes suficientes de vitamina A, o cuyo sistema inmunitario se encuentra debilitado por el VIH/SIDA u otras enfermedades.¹¹

La neumonía es la complicación severa más frecuente del sarampión, y puede conducir a la insuficiencia respiratoria y a la muerte del enfermo. La neumonía puede deberse a invasión directa del virus (neumonitis viral), o por la infección bacteriana agregada. Las bacterias que con mayor frecuencia complican un cuadro de sarampión son el *Streptococcus pneumoniae* y el Hib.¹²

La vacunación contra el sarampión ha proporcionado grandes beneficios en la salud pública, y ha reducido la mortalidad mundial por esta causa en un 71 % entre 2000 y 2011.¹¹ En Cuba el sarampión está erradicado desde 1993 por la prevención mediante la vacunación.¹³ Se utiliza la vacuna conjugada viva contra parotiditis, rubéola y sarampión (PRS) 0,5 mL IM a niños de 12 a 15 meses, y dosis de refuerzo de 2 a 5 años después de la primera dosis.¹⁴

Virus de la varicela

Esta enfermedad puede producir neumonía, a veces hemorrágica, sobre todo en inmunodeprimidos y en el curso del uso de antiinflamatorios.¹⁵ Se utiliza la vacuna de virus vivos atenuados, que se administra conjuntamente con la vacuna triple viral PRS, o preferiblemente, como componente de una vacuna cuádruple viral.¹⁶

Bordetella pertussis

La tos ferina (*pertussis*) es una enfermedad muy contagiosa causada por la *Bordetella pertussis*. Pueden aparecer complicaciones que pueden ser muy graves, sobre todo, en lactantes en los primeros meses de vida. La más frecuente es la neumonía, responsable de más de 90 % de las muertes en niños menores de 3 años, que puede ser causada por la *Bordetella*, o, más frecuente, por sobreinfección por otras bacterias.¹⁷ La letalidad es inversamente proporcional a la edad, así que se concentran las muertes en el grupo de los lactantes, de preferencia, en los 6 primeros meses de vida. Es muy baja en países desarrollados, pero en algunas regiones del tercer mundo, puede alcanzar hasta 15 %.¹⁸

En la actualidad, se aplican programas extensivos de vacunación contra *pertussis* en todo el mundo, de modo que la enfermedad se considera como relativamente bien controlada. Según informes de la OMS, cerca del 82 % de toda la población infantil mundial recibió las 3 dosis de la vacuna de *pertussis* en 2008.²

Existen 2 tipos fundamentales de vacunas: vacunas de células enteras (wP) y vacunas acelulares (aP). La vacuna de células enteras, es la que se administra en Cuba hoy en día como parte de la vacuna pentavalente (2-4-6 y 18 meses). La inmunogenicidad es superior al 80 % tras recibir 3 dosis de vacuna; y la duración de la inmunidad es variable: a los 2 años disminuyen los anticuerpos, y entre 7-12 años desaparece el 50 % de estos. Se trata de una vacuna muy reactogénica, por lo que no se recomienda administrarla a mayores de 18 meses. Las vacunas acelulares desarrolladas en los años 80 no es tan reactogénica como la vacuna de células enteras, y la seroprotección alcanza valores del 85 al 95 %. Se administra a los 2-4-6 meses, con dosis de refuerzo a los 15-18 meses y a los 4 a 6 años.¹⁹

De todas las enfermedades inmunoprevenibles, es la que demanda mayores esfuerzos para su control. Globalmente, ocurren 20-40 millones de casos de *pertussis* cada año, de los cuales el 90 % se observa en países en desarrollo. Sin embargo, en los últimos años, varios países desarrollados, con altos niveles de vacunación, han comunicado un aumento en su incidencia.

A pesar de contar con unas tasas adecuadas de coberturas vacunales contra *Bordetella pertussis* en muchos países del mundo, la tos ferina sigue siendo la enfermedad inmunoprevenible más antigua de la infancia que aún causa brotes importantes, principalmente en niños, pero también en adolescentes y adultos. El control de esta enfermedad continúa siendo un problema de salud pública, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Los brotes epidémicos en promedio se presentan cíclicamente cada 3-5 años. El resurgimiento de esta enfermedad en el mundo no se ha visto influenciado por problemas de resistencia antimicrobiana como en otras enfermedades infecciosas de la infancia, puesto que la bacteria sigue siendo altamente sensible a los macrólidos, y las notificaciones de resistencia son muy raras. En las últimas 3 décadas el comportamiento epidemiológico ha variado de manera considerable; se ha producido un desplazamiento en la edad de los pacientes susceptibles. Tradicionalmente, los niños preescolares y escolares eran los sujetos afectados por la infección; sin embargo, en

la actualidad son los adolescentes y los adultos, quienes por lo general, presentan una infección leve, que en la mayoría de las ocasiones pasa inadvertida. Ello ha generado que el impacto de esta enfermedad sea mayor en niños aún muy pequeños para ser vacunados, y que han estado expuestos a adolescentes o a adultos infectados. La mayor parte de las complicaciones y los fallecimientos se presentan en este grupo, sobre todo, en los menores de 2 meses.²⁰

Las tasas de morbilidad y mortalidad por tos ferina suelen ser mayores en países subdesarrollados, como son la gran mayoría en Latinoamérica.²⁰ Según la OPS, en los países en desarrollo la tasa de mortalidad llega al 4 % entre niños menores de 1 año de edad. Estimaciones de la OMS indican que en 2008 ocurrieron cerca de 16 millones de casos en el mundo, y que ellos dieron lugar a unas 195 000 defunciones.

En la región de las Américas, la cobertura con la vacuna triple contra la difteria, pertussis y tétanos (DPT) en menores de 1 año se mantiene superior al 90 %, y el número anual de casos se ha mantenido entre 15 000 y 34 000 en los últimos 10 años, con aumentos importantes en Argentina, Brasil, Chile y Colombia en 2012.²¹ Algunas causas de la reemergencia han sido:^{17,22}

- Descenso de la inmunidad protectora con los años, razón por la cual los adolescentes y adultos son la fuente primaria de infección para infantes y lactantes pequeños.
- La vacuna acelular es menos potente que la celular.
- Se han registrado diferencias entre las cepas vacunales de *Bordetella* y las que circulan en la población infectada.
- Las coberturas de la vacunación no son óptimas.

Un grupo de investigadores llegó a la conclusión de que ninguna de las explicaciones principales del resurgimiento de la tos ferina, incluida la que lo vincula a las vacunas, se sustenta en las pruebas disponibles.²²

Hay diferentes estrategias en la vacunación de refuerzo aP:²³ vacunación de refuerzo a preadolescentes o adolescentes, a mujeres embarazadas después de las 20 semanas de gestación (puede dar cierta protección al lactante durante los primeros meses de vida), a adultos de edad por encima de los 65 años y la aplicación de la vacunación "capullo" (vacunación a los miembros de la familia que rodean al bebé).

Otro método sería comenzar DPT acelular (DaPT) a una edad más temprana, con intervalos más cortos entre las dosis. Este programa podría ser comenzado desde el nacimiento, y se pudieran completar las primeras 3 dosis a los 3 meses de edad.²³

En la XX Reunión en Washington, el Grupo Técnico Asesor de Vacunas de la OPS, recomendó que los países deben asegurar coberturas con 3 dosis de vacunas contra *pertusis* > 95 % en niños < 1 año de edad, e instar a que la vacunación sea oportuna, así como el completar los esquemas. La cuarta dosis de vacunación con DPT debe ser incorporada como parte de la vacunación del programa regular en todos los países. Teniendo en consideración la nueva evidencia que sugiere que la inmunidad que confieren las vacunas aP es de menor duración que la inmunidad conferida por las wP, los países que están usando wP no deben pasar a usar vacunas aP. De modo similar, los países que en la actualidad usan vacunas aP, no deben cambiar a usar wP hasta que se disponga de mayor evidencia para sustentar cambios en las estrategias de la vacunación contra esta enfermedad.²¹

La vacunación contra la *pertussis* o tos ferina necesita de nuevos enfoques que ayuden a enfrentar la reemergencia de la enfermedad a escala universal. La solución del problema parece ser la búsqueda de nuevas vacunas más eficaces y la extensión de los esquemas de vacunación a la población de adolescentes y adultos que rodean a los infantes, así como a las mujeres en estado de gestación y recién nacidos.^{23,24}

Hib

La enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* (meningitis, septicemia, epiglotitis, celulitis, neumonía y artritis) se debe principalmente a cepas productoras de cápsula polisacárida tipo b (Hib).²⁵

Las estimaciones de la OMS correspondientes al año 2000 atribuyen a esta bacteria un número anual de afectados menores de 5 años de casi 8,1 millones de casos de enfermedad invasiva y neumonía, de los cuales 363 000 fueron mortales.²⁶

El uso generalizado de la vacuna conjugada contra el Hib permitió a varios países, tanto industrializados como en desarrollo, desterrar prácticamente la enfermedad causada por esta bacteria.² La incidencia de enfermedad invasiva (EIN) por Hib en Estados Unidos, país que introdujo la vacuna en el año 1991, había disminuido 99 % en los primeros 5 años de vacunación sistemática, en los niños menores de 5 años.

A pesar de estos resultados, recientes publicaciones alertan en países con vacunación sistemática contra Hib, un incremento en los últimos años, de la incidencia de enfermedad invasiva.²⁵

En Cuba la vacuna sintética Hib (Quimi-Hib concentrada), forma parte de la vacuna pentavalente. Se administra a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda la aplicación de una dosis de refuerzo entre los 15 y 18 meses de edad.²⁷

Streptococcus pneumoniae

La enfermedad neumocócica incluye la EIN definida por el aislamiento del neumococo en fluidos corporales normalmente estériles, que produce meningitis, sepsis y neumonía bacteriémica y otras EIN, como la peritonitis, la artritis y la osteomielitis; así como las no invasivas (neumonías no bacteriémicas y otitis media).

La EIN continúa siendo globalmente una causa importante en la morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años. Según estimaciones de la OMS, en 2000 se produjeron 14,5 millones de episodios de enfermedad neumocócica grave, y más de 800 000 muertes (de las cuales 88 000 estaban relacionadas con el VIH) en niños de este grupo de edad.²⁸

Los niños menores de 5 años, las personas inmunodeprimidas, los fumadores y las personas de edad avanzada, se encuentran entre los grupos de población más expuestos a la enfermedad neumocócica. El número total de muertes anuales atribuibles a esta bacteria, incluidos adultos y niños, es de alrededor de 1,6 millones, según estimaciones de la OMS.^{2,29} En niños, la neumonía provoca alrededor de 95 % de los episodios graves y cerca del 90 % de las enfermedades debidas al neumococo.^{2,29}

Existen al menos 91 tipos diferentes de neumococo, cada uno con una configuración de polisacáridos capsulares diferente. Menos de 30 de esos tipos están comúnmente asociados con la enfermedad en seres humanos. Globalmente 7 serotipos causan la mayoría de las EIN (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F). De ellos, los serotipos 1, 5, 6A, 6B y 14 son los predominantes en la mayoría de los países, particularmente en las naciones en vías de desarrollo.²⁸

A principios de los años 70 aparecieron las primeras vacunas neumocócicas modernas. Se trataba de vacunas a base de polisacáridos purificados, dirigidas contra las moléculas de la cápsula externa del neumococo. La primera vacuna antineumocócica fue aprobada en los Estados Unidos en 1977. Contenía el antígeno de los polisacáridos capsulares purificados de 14 diferentes tipos de bacterias neumocócicas. En 1983 se reemplaza por una vacuna no conjugada (PPSV23), que contenía 23 polisacáridos capsulares (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), responsables del 85-90 % de la enfermedad neumocócica grave en los países industrializados. Tiene una eficacia del 60 al 70 %, particularmente en ancianos y en niños mayores de 2 años. La dosis es una inicial IM y otra última a los 5 años de la primera. No obstante, la vacuna tiene varios defectos, y el más importante de ellos es su incapacidad para inducir inmunidad protectora en niños menores de 2 años, debido a una respuesta deficiente de anticuerpos IgG2 a los antígenos polisacáridos.^{2,29,30}

Desde febrero de 2000 se utiliza una vacuna conjugada con una proteína mutante no tóxica de difteria (CRM 197), que contiene 7 serotipos (7vPCV): 4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F y 18C.³⁰ El uso de esta vacuna conjugada en Estados Unidos ha tenido un gran impacto en la incidencia de enfermedad invasiva en niños menores de 5 años de edad, la cual se redujo de aproximadamente de 99 casos por 100 000 entre 1998 y 1999, a 21 casos por 100 000 en 2008 (reducción 79 %). Hubo una disminución del 99 % en la enfermedad causada por los 7 serotipos incluidos en la 7vPCV. Se observó un incremento de la EIN causada por serotipos no incluidos, en particular 19A.²⁸

El serotipo 19A es ahora una de las causas más comunes de EIN en niños de países desarrollados, y es responsable de casi la mitad de todos los casos, y junto con el serotipo 3 se ha asociado con tasas más altas de mortalidad en niños mayores y adultos.³¹ Existen pruebas de que la 7vPCV reduce los portadores nasofaríngeos del 40 al 50 % de neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna.²⁸

En niños australianos hubo una disminución de la incidencia de EIN en niños menores de 5 años de 60 × 100 000 en 2002, a 20 × 100 000 en 2010.²⁸ En otros países que han incluido la 7vPCV en su esquema de vacunación, se ha observado una sustancial disminución de la incidencia de EIN. Cubre alrededor del 80 % de los serotipos circulantes en países desarrollados y de 65 a 80 % en Latinoamérica. Hubo un incremento por serotipos no incluidos en la vacuna (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Los serotipos 1, 5 y 6A son causa común de EIN en algunos países en desarrollo. En estas naciones, el aumento de EIN producido por otros serotipos no incluidos en la 7vPCV, significa que el neumococo continúa siendo una causa significativa en la morbilidad y mortalidad pediátrica y del incremento de los costos.²⁸ Inicialmente estuvo indicada en niños menores de 2 años, y en los niños entre 2 y 5 años en los que existía algún factor de riesgo para la EIN. A partir de 2007 se recomendó su uso rutinario para todos los niños de 2 a 59 meses.

Las vacunas conjugadas 10vPCV (enero 2009) y 13vPCV (febrero 2010) ofrecen una protección más amplia. Además de los serotipos de la 7vPCV, la 10vPCV, contiene los serotipos 1, 5 y 7F; y la 13vPCV contiene los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.^{28,30} La 10vPCV añade una novedosa proteína transportadora, la proteína D, de *Hemophilus influenzae* no tipificables. La conjugación de los serotipos de neumococo a la proteína

D, potencialmente amplía la protección ofrecida por la vacuna, sobre todo, para la otitis media.³²

Las vacunas 10vPCV y la 13vPCV son ideales para combatir la EIN en países en vías de desarrollo, ya que ambas contienen los serotipos 1 y 5, que constituyen 10 % de los casos en muchos países, y la tercera parte de ellos en África. La 13vPCV cubre también el 6A.²⁸ El resultado de su aplicación, podría salvar más de 7 millones de vidas de niños hasta 2030.²

Para la inmunización rutinaria en lactantes con la 13vPCV se recomiendan 4 dosis a las edades de 2, 4, 6 y 12-15 meses. Los lactantes y niños que recibieron ≥ 1 dosis de 7vPCV deben completar la inmunización con 13vPCV. Una dosis suplementaria de 13vPCV se recomienda para todos los niños entre 14-59 meses de edad que recibieron 4 dosis de 7vPCV. Para niños con enfermedades de base, se recomienda una dosis suplementaria de 13vPCV a los 71 meses. Niños de 2-18 años con enfermedades de base (por ejemplo, los niños con inmunodeficiencias, enfermedades médicas crónicas como bronquiectasias o fibrosis quística, implante coclear y derivaciones intracraneales), deben recibir también PPSV23 después de completar todas las dosis de 13vPCV.³³

Diferentes estudios de los serotipos circulantes más frecuentes en Cuba³⁴⁻³⁷ señalan que en el período comprendido entre 2000 y 2005 fueron fundamentalmente: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, y se corresponden, en gran medida, con los contenidos en la formulación de las vacunas conjugadas heptavalentes y decavalentes.³⁷

A partir de 2006 el estudio de los aislamientos recibidos hizo posible demostrar que continuaban circulando en el país como agentes responsables de EIN, los serogrupos 3, 6, 7, 9, 14, 17, 18, 19, 20 y 23; los que coinciden con los reportados en la vigilancia de 2000-2005.^{34,35} Se constató, además, la circulación de otros, no encontrados o poco frecuentes en las etapas anteriores, por lo que surge la preocupación de que al estudiar un número más representativo de aislamientos, la proporción de los serogrupos/serotipos circulantes responsables de EIN, no se ajuste a la composición de las vacunas conjugadas disponibles comercialmente. La recomendación de su inclusión en el calendario de vacunación infantil en Cuba, podría conducir a una pobre efectividad y al reemplazo de serotipos.³⁷

Actualmente se está proponiendo una vacuna conjugada heptavalente cubana contra neumococos, que ha ido venciendo progresivamente las etapas preclínicas. Se encuentra en fases de las etapas clínicas.^{38,39} Contiene como ingrediente activo, fragmentos de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F. En las evaluaciones preclínicas, la vacuna ha demostrado ser segura.

Los beneficios iniciales en la reducción de la EIN actualmente, pueden ser seguidos por aumento de su incidencia, causada por otros serotipos. El futuro será el reemplazo de estos tipos de vacunas, por una proteína inmunogénica estable común, para minimizar la carga de la enfermedad neumocócica.²⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. La neumonía se puede prevenir: las vacunas pueden ayudar. Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias y Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y

Emergentes [homepage en Internet]. Atlanta; Nov 9 2012 [citado 20 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/Neumonia/>

2. OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial. 3ra. edición [homepage en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 [citado 20 de junio de 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789243563862_spa.pdf

3. Schmidt AC. Progress in Respiratory Virus Vaccine Development. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(4):527-40.

4. Manjarrez ZME, Arenas GA. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Rev Inst Nac Enf Resp Mex.* 1999;12(4):290-9.

5. Vaqué RJ, Gil CJ, Brotons AM. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). *Med Clin (Barc).* 2009;133(13):513-21.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza: Flu Basics. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) [homepage en Internet]. Atlanta; September 28, 2012 [citado 21 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/about/disease/index.htm>

7. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu). What You Should Know for the 2013-2014 Influenza Season. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) [homepage en Internet]. Atlanta; May 6 2013 [citado 21 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2013-2014.htm>

8. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu). The Nasal Spray Flu Vaccine (Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV]). National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) [homepage en Internet]. Atlanta; August 31, 2012 [citado 21 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/nasalspray.htm>

9. Rudraraju R, Jones B, Sealy R, Surman SL and Hurwitz JL. Respiratory Syncytial Virus: Current Progress in Vaccine Development. *Viruses.* 2013;5:577-94.

10. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Semin Immunol.* 2013 Jun 15. S1044-5323; (13):4.

11. Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva N° 286 [homepage en Internet]. Ginebra, Suiza; Febrero 2013 [citado 1° de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>

12. Centers for Disease Control and Prevention. Measles. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases in The Pink Book: Course Textbook.* Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th. ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. p. 173-91.

13. OPS. Eliminación del sarampión. Guía práctica. 2da. edición. *Publicación Científica y Técnica No. 605;* 2007. p. 1.

14. Minsap. Formulario nacional de medicamentos. Vacuna viva contra parotiditis, rubéola y sarampión [homepage en Internet]. Cuba; 2013 [citado 21 de junio de 2013]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=402>
15. Martínez SJM, A. Gutiérrez OA, Maraví PE, Jiménez UI. Neumonía grave por varicela. *Rev Clin Esp.* 2003;203(12):591-4.
16. Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, Edwards KM, Fisher MC, Glode MP, et. al. Policy statement-Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. *Pediatrics.* 2011;128(3):630-2.
17. Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(1):78-81.
18. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. *Ped Infec Dis J.* 2005;24(5):S10-S18.
19. Dotres MC, Vega MD, Toraño P, Álvarez CM, Broche MA. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012;28(4):725-34.
20. Ulloa GR, Hernández MM, Ávila AML. *Bordetella pertussis* en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc).* 2008;69(3):197-9.
21. Reunión XX del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Informe Final [homepage en Internet]. Washington DC; 17-19 de octubre de 2012 [citado 22 de junio de 2013]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=1674&lang=es
22. Blackwood JC, Cummings DAT, Broutin H, Iamsirithaworn S, Rohani P. Deciphering the impacts of vaccination and immunity on pertussis epidemiology in Thailand. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110:9595-600.
23. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012-The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785-7.
24. Pérez BC, Proenza AL, Fando R. La vacunación contra pertussis: Estado actual y perspectivas futuras. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2012;43(1):29-36.
25. Villó SN, Blanco GJE, Sevilla RP, Vegas ME, García HMA, Álvarez CJ. Romanyckc J. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b. Estudio retrospectivo de 12 años. *An Pediatr (Barc).* 2004;61(2):150-5.
26. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Knoll MD, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):903-11.
27. Minsap. Formulario Nacional de Medicamentos. Vacuna muerta pentavalente Heberpenta [homepage en Internet]. Cuba; 2013 [citado 22 de junio de 2013]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=391>

28. Mehr S and Wood N. *Streptococcus pneumoniae*-a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. Paediatric Respiratory Reviews. 2012; 13:258-64.
29. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper, Weekly Epidemiological Record. 2007;82(12):93-104.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Text book. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th. ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. p. 233-48.
31. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. PLoS Med. 2009;6:e1000081.
32. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. Lancet. 2006;367:740-8
33. Pekka NJ and Whitney CG. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children-Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. December 10 2010;59/No. RR-11.
34. Tamargo I, Llanes R, Torano G, Hernández I, Pérez M, Llop A, et al. Informe Regional Sireva II: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores, 2000-2005. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV 2007. OPS; 2007.
35. Tamargo I, Llanes R, Torano G, Hernández I, Pérez M, Llop A, et al. Informe Regional Sireva II, 2006: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV 2008. OPS; 2008.
36. Cueto MGA, Pérez CM. *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas: serotipos y resistencia antimicrobiana. Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet]. 2007 [citado 17 de agosto de 2013];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100011&lng=es
37. Torano PGT, Llanes CR, Pías SLM, Abreu CM, Valcárcel S. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Cuba y progresión de la resistencia a la penicilina. Rev Cubana Med Trop. 2010;62(2):57-160.
38. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Centro de Química Biomolecular. Instituto "Finlay". Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna conjugada heptavalente contra Neumococos en adultos sanos [homepage en Internet]. La Habana; 2012 [citado 24 de junio de 2013]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000133-Sp>

39. Campa C. Iniciará Cuba ensayo clínico de vacuna contra neumococo. XVI Seminario Internacional de la Asociación Médica del Caribe (AMECA) 3-4 Mayo [homepage en Internet]; 2012 [citado 24 de junio de 2013]. Disponible en: <http://cienciadecuba.wordpress.com/2012/05/04/iniciara-cuba-ensayo-clinico-de-vacuna-contra-neumococo/#more-4622>

Recibido: 11 de julio de 2013.

Aprobado: 9 de septiembre de 2013.

Roberto Razón Behar. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". San Francisco No. 10 112, Reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: roberto.razon@infomed.sld.cu