

La nueva vacuna cubana antineumocócica, de las evidencias científicas disponibles, a la estrategia de evaluación clínica y de impacto

New Cuban pneumococcal vaccine, from available scientific
evidence to the strategy of clinical and impact evaluation

Nivaldo Linares-Pérez,^I María Eugenia Toledo-Romaní,^{II} María Felicia Casanova González,^{III} Beatriz Paredes Moreno,^I Yury Váldez Balbín,^I Darielys Santana Mederos,^I Dagmar García Rivera,^I Gilda Toraño Peraza,^{II} Carlos Dotres Martínez,^{IV} Rinaldo Puga Gómez,^V Vicente Verez-Bencomo^I

^IInstituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

^{IV}Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^VClínica Central "Cira García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Este trabajo resume el marco de evidencias que sustenta el actual uso de las vacunas antineumocócicas conjugadas en términos de seguridad, inmunogenicidad, eficacia y efectividad. Presenta una nueva alternativa para prevenir la enfermedad neumocócica en la población infantil basada en el nuevo candidato vacunal cubano contra neumococo. Expone los principios básicos que definen la estrategia para su introducción en Cuba, y los avances derivados de la aplicación de un modelo integrado para la evaluación clínica e impacto en salud en fase de implementación, el cual busca proveer las evidencias científicas que soporten la decisión del sistema nacional de salud para su introducción en el esquema nacional de inmunizaciones y su posterior comercialización en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas. Se presentan los resultados preliminares de estudios concluidos, y se elaboran conclusiones sobre los aportes científicos y prácticos de la estrategia de implementación y el modelo de evaluación para la nueva vacuna.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; evaluación; evidencias; vacunas conjugadas antineumocócicas; Cuba.

ABSTRACT

This paper summarized the group of evidence that supports the present use of the pneumococcal conjugate vaccines in terms of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness. It offers a new alternative to prevent the pneumococcal disease in the infant population on the basis of a new Cuban vaccinal candidate against pneumococci. It set out the basic principles that define the strategy for the introduction of this vaccine in Cuba and the advances resulting from the use of an integrated model for the clinical evaluation and the impact on health, in its implementation phase, which seeks to provide the scientific evidence backing up the decision of the national health care system to introduce this vaccine in the national immunization schedule and its further commercialization in the era of pneumococcal conjugate vaccines. Preliminary results of finished studies were presented and the conclusions on the scientific and practical contributions of the strategy of implementation and the evaluation model for the new vaccine were worked out.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; evaluation; evidence; pneumococcal conjugate vaccines; Cuba.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* se encuentra entre los mayores patógenos causantes de infecciones invasoras y no invasoras en los dos extremos de la vida: en niños menores de 5 años y en personas mayores de 65 años de edad. Las principales manifestaciones asociadas a infecciones neumocócicas son: neumonía, bacteriemia febril, septicemia, otitis media (OMA) y meningitis.¹

Se conocen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, aunque no todos tienen la misma capacidad de colonizar la orofaringe ni de invadir el torrente sanguíneo, que es el origen de las enfermedades invasoras graves. Se estima que 20 serotipos son los responsables de más del 70 % de la enfermedad neumocócica invasora (ENI).²

La ENI se considera un problema de salud pública en el mundo, en niños y adultos, que causa un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad (Oliveira LH. La vigilancia de la enfermedad neumocócica en América Latina y Caribe: conceptos, oportunidades y desafíos. OPS. V Simposio de Neumococo. São Paulo, 5-6 marzo de 2013). La OMS estima que la infección provoca 1,6 millones de muertes. A nivel mundial, esto comprende a más de 800 000 niños menores de 5 años de edad, con más del 90 % proveniente de los países en desarrollo.³ La letalidad es alta, se estima en 15-20 % en adultos jóvenes y en 30 a 40 % en personas mayores.⁴

En Cuba la principal carga epidemiológica de ENI se concentra en la población de niños menores de 5 años edad,⁵ pero la prevalencia de la colonización es alta (más del 20 %) en los lactantes, ya desde los dos meses de vida.⁶ Estudios recientes desarrollados por el Instituto Finlay de Vacunas, en colaboración con el IPK, aportan evidencias sobre la carga hospitalaria por neumonía, meningitis, enfermedad neumocócica y colonización nasofaríngea (CNF) en niños menores de 5 años de edad asociada a la infección por neumococo.^{7,8}

La introducción de la primera vacuna conjugada antineumocócica Prevnar® en los EE.UU. en 2000 representó un éxito importante en la lucha contra las enfermedades neumocócicas, debido a su alta eficacia en la prevención de enfermedades y la muerte causada por este agente. Además, se constató una reducción de la mortalidad en niños menores de 2 años, y una disminución significativa de la ENI en otros grupos de edad no inmunizados.⁹ Durante muchos años en la última década, la vacuna solo estaba disponible para los países desarrollados. Hoy en día, la vacuna conjugada antineumocócica Prevnar13® y Synflorix® están disponibles en muchos países del mundo, incluso en países pobres, gracias a su inclusión en el financiamiento promovido por organizaciones como GAVI (*The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*).¹⁰

La OMS recomienda la inclusión de vacunas antineumocócicas conjugadas (PCVs) en los programas de inmunización infantil a nivel global. Sugiere emplear esquemas de vacunación de tres dosis primarias ("3+0") o, como alternativa, dos dosis primarias y un refuerzo ("2+1"), administradas tan pronto como a las 6 semanas de edad. La aplicación de una dosis de refuerzo durante la introducción de la PCV acelera la protección colectiva y el impacto sobre la ENI y la neumonía en los niños < 5 años de edad. También se ha demostrado su efecto sobre el estado de portador o la CNF por los serotipos circulantes de neumococo.¹¹

A pesar de la efectividad e impacto demostrado tras el uso de PCV, hasta ahora, la disponibilidad para los niños que viven en países de bajos ingresos ha estado limitada debido a los altos precios;¹² sin embargo, a medida que la viabilidad de la introducción de PCV en los programas de inmunización infantil ha crecido, se insiste en la necesidad de comprender mejor el número de dosis y esquemas en los que deben ser administradas las vacunas, lo que ayudaría a maximizar los efectos directos e indirectos de la vacunación. De aquí la sugerencia de expertos internacionales sobre la urgente necesidad de generar evidencias científicas rigurosas, que apoyen el uso por los programas de vacunación y el desarrollo de estrategias eficaces y sostenibles.¹³

A la fecha Cuba no ha introducido la vacunación antineumocócica en su Programa Nacional de Inmunizaciones, debido, principalmente, a los altos costos en el mercado internacional de las vacunas disponibles. Sin embargo, a partir de 2006, la dirección política del país, el sistema de salud y la industria biotecnológica cubana, han otorgado máxima prioridad al proyecto cubano de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos. Todo ello, con la declarada intención de impactar sobre la carga de enfermedad neumocócica y de CNF por neumococos en la población infantil, y su correspondiente efecto sobre las tasas de hospitalización y muerte que este problema representa (Vérez-Bencomo V. *Cuban pneumococcal conjugate vaccine: A new more cost-effective pneumococcal conjugated vaccinesera. II SYMPOSIUM PNEUMOCOCCAL VACCINES Vaccine Pharma 2015*. Varadero, Cuba).

Este trabajo resume el marco de evidencias que sustenta el actual uso de las PCV en términos de seguridad, inmunogenicidad, eficacia y efectividad. Presenta una nueva alternativa para prevenir la enfermedad neumocócica en la población infantil basada en el nuevo candidato vacunal conjugado heptavalente cubano contra neumococo, conocido como PCV7-TT. Expone los principios básicos que definen la estrategia cubana para su introducción en Cuba, y los avances hasta el momento derivados de la aplicación del modelo de evaluación clínica e impacto en salud en fase de implementación, el cual busca proveer las evidencias científicas que soporten la decisión del sistema nacional de salud de su introducción en el esquema nacional de inmunizaciones, y su posterior comercialización en la era de las vacunas conjugadas antineumocócicas.

DESARROLLO

¿Qué sabemos sobre las vacunas antineumocócicas disponibles?

Las PCVs utilizan antígenos polisacáridos, que luego son conjugados a una proteína transportadora.¹⁴ Las PCVs son una solución estéril que contiene un determinado número de polisacáridos capsulares purificados del *S. pneumoniae*, cada uno acoplado directamente a la proteína transportadora (CRM₁₉₇) mediante aminación reducida. La proteína CRM₁₉₇ es una variante no tóxica de la toxina diftérica aislada de cultivos de *Corynebacterium diphtheriae*, obtenidos en medios enriquecidos con aminoácidos y extracto de levadura. Cada dosis contiene polisacáridos de los serotipos vacunales incluidos, la proteína transportadora y el adyuvante del tipo de fosfato de aluminio.¹⁵

Tres PCV están licenciadas en el mundo: a) Prevnar[®] o PCV7 (*Pfizer*, EE.UU.), que protege contra los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; Synflorix[®] o PCV10 (*Glaxo Smith Kline*, Bélgica), que incluye antígenos para los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; y Prevnar13[®] o PCV13 (*Pfizer*, EE.UU.), que contiene antígenos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Otra vacuna antineumocócica, pero no conjugada, es la 23-valente (PPV23), la cual está disponible desde 1983. Además de los serotipos incluidos en la PCV7, PCV10 y PCV13 (excepto 7F), esta vacuna protege contra los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F y 33F, y es producida por el laboratorio *Merck* (Pneumovax) y *Sanofi Pasteur* (Pneumo23) (Oliveira LH. La vigilancia de la enfermedad neumocócica en América Latina y Caribe: conceptos, oportunidades y desafíos. OPS. V Simposio de Neumococo. São Paulo, 5-6 marzo de 2013). Sin embargo, los productos conjugados son los que han demostrado ser seguros y eficaces en niños menores de 5 años para prevenir las formas invasivas y no invasivas de la enfermedad neumocócica, lo cual ha estado acompañado de un exitoso sistema de evaluación de impacto, que permitió demostrar una reducción de las enfermedades neumocócicas, reducción de la mortalidad infantil en niños pequeños, así como efectos indirectos en poblaciones no vacunadas.^{11,16-18}

El cuerpo de evidencias científicas sobre seguridad, inmunogenicidad, eficacia protectora y efectos directos e indirectos de PCVs, especialmente PCV13 y PCV7, ha sido revisado por diversos grupos de investigadores de diferentes partes del mundo. Una síntesis de los aspectos más relevantes se presenta a continuación:

*Sobre la seguridad de la vacuna en niños y lactantes:*¹⁹ la evidencia de 13 ensayos clínicos conducidos en 9 países de Norteamérica, Europa y Asia, recogidos en un metaanálisis, demostró que la tasa de reacciones adversas locales, después de cada dosis de vacunación, fue similar entre PCV13 y PCV7. La frecuencia de fiebre también fue similar entre los grupos, con predominio de la fiebre < 39 °C. La incidencia de fiebre entre 39 y 40 °C para PCV13 fue de 2,8 % después de cada dosis en el lactante, y 5,0 % en los niños mayores. Estos estudios concluyeron que las vacunas PCV13 y PCV7 son seguras y que muestran similares perfiles de seguridad.

*Inmunogenicidad relacionada con el uso de diferentes esquemas de inmunización:*²⁰ la información proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, estudios no-randomizados, datos de estudios de vigilancia y otros estudios observacionales, ha demostrado que la concentración de la media geométrica de los títulos de anticuerpos (MGT) alcanzados después de la administración de las dos primeras dosis de las vacunas PCV7 y PCV13 (serie primaria), fue mayor con esquemas de 3 dosis que con 2 esquemas de dosis para todos los serotipos de neumococo, excepto para el 1. Sin embargo, estas concentraciones fueron similares después de administrar una dosis de refuerzo en cualquiera de los dos esquemas de vacunación utilizados. Para todos los

serotipos de neumococo la respuesta inmunológica fue mayor cuando la tercera dosis fue administrada en el segundo año de vida (esquema "2+1"), comparada con el menor de 6 meses de edad, en quienes se ha empleado el esquema tipo "3+0". Las revisiones concluyeron que las vacunas PCV13 y PCV7 son inmunogénicas, es decir, generan una respuesta inmune que protege contra la infección por serotipos vacunales de neumococo, cuando son administradas en esquemas de inmunización de 2 y 3 dosis.

*Efecto de diferentes esquemas de vacunación en la CNF:*²¹ a partir de la información proveniente de 16 ensayos clínicos controlados y 11 estudios observacionales con diseño antes/después, se demostró una reducción del estado de portador nasofaríngeo por serotipos vacunales de neumococo utilizando esquemas de inmunizaciones de tipo "2+0", "2+1", "3+0" y "3+1". Sin embargo, las comparaciones entre esquemas mostraron que la utilización de esquemas primarios de 3 dosis puede lograr una mayor reducción de la CNF de serotipos vacunales, que los esquemas de inmunización basados en 2 dosis primaria ("2+1" y "2+0").

Eficacia del uso de diferentes esquemas de inmunización en la reducción de la ENI:^{22,23} la revisión de los ensayos clínicos conducidos en la evaluación de la eficacia de las vacunas PCVs, muestra que el esquema óptimo para garantizar la máxima protección contra la enfermedad neumocócica invasiva no se conoce. La revisión y síntesis de los estudios publicados entre 1994-2010 y de 2011, provenientes de América y Europa, muestran los beneficios de diferentes esquemas de inmunización sobre la enfermedad invasiva tras la administración de esquemas de vacunación de 2 y 3 dosis, con y sin refuerzo ("2+0," "2+1," "3+0" y "3+1"). La eficacia demostrada en estos ensayos clínicos se muestra en un rango entre 65 y 71 %. Datos de vigilancia y serie de casos consultados documentan una reducción temprana (1 año después de la introducción de PCVs) de la ENI de hasta 100 %: con esquemas de inmunización "2+1" (6 estudios), "3+1" (17 estudios) y de hasta 90 % con "3+0" (2 estudios).

*Efectos indirectos de PCVs en diferentes esquemas de dosis sobre la enfermedad neumocócica y la CNF en poblaciones no vacunadas:*¹⁸ la revisión de los artículos publicados desde 1994 hasta 2010 y 2011 sobre PCV y vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPV23) empleada en la población de niños >5 años de edad y adultos respectivamente, permitieron evaluar los efectos de estas vacunas sobre el portador nasofaríngeo, ENI y la neumonía. Fueron incluidos 12 980 citas bibliográficas, de las cuales se identificaron 21 enfocadas en los efectos de la PVC sobre la ENI, 6 sobre la CNF y 9 sobre la neumonía. Entre los estudios observacionales de vacunas usadas con esquemas de "2+1", "3+0" y "3+1", demostraron reducciones en la incidencia de ENI y neumonía entre los grupos de adultos jóvenes, y fueron especialmente significativos los resultados para el esquema "3+1". Dos ensayos clínicos controlados que emplearon esquemas de tipo "3+0" y "3+1", y tres estudios observacionales para los esquemas "2+1", "3+1" y "3+PPV23", mostraron un efecto indirecto significativo. Un estudio que comparó directamente los esquemas "2+0" vs. "2+1", no encontró un efecto indirecto sobre la CNF en los hermanos mayores y los padres de los niños vacunados con estos esquemas. La revisión concluyó que el beneficio indirecto de la administración de un esquema de dosis tipo "3+1" de la PCV en lactantes, fue significativo sobre la ENI, el estado de portador y neumonía; mientras que, los esquemas de tipo "2+1" y "3+0" demostraron efectos indirectos sobre la ENI principalmente. También se concluyó que la elección del mejor esquema de PCV para lactantes está aún limitado, por la escasez de datos sobre los efectos indirectos, especialmente la falta de estudios tras la introducción de PCV10 y la PCV13.

Impacto diferencial de la co-administración de vacunas, las regiones geográficas, el producto vacunal y otras co-variables asociadas a la

*inmunogenicidad de PCVs:*²⁴ la combinación de diferentes fuentes de información -incluidos reportes de investigación, resúmenes de conferencias y datos no publicados de estudios conducidos entre 1994 y 2011- concluyeron que la respuesta inmune a vacunas contra neumococo está asociada con la región geográfica y el producto vacunal, pero esta asociación y la magnitud varían para los diferentes serotipos incluidos en esas vacunas. Los estudios sugieren que deberían considerarse estos factores cuando se establecen comparaciones de inmunogenicidad entre grupos de población, y cuando se intenta seleccionar el mejor esquema en diferentes contextos nacionales o regionales.

Vacunas en desarrollo y la próxima generación de vacunas PVCs

El profesor *David Goldblatt*, del Instituto de Salud del Niño, perteneciente a la Universidad de Londres, en el Reino Unido, durante el reciente 2do. Simposio de Vacunas Antineumocócicas celebrado en Cuba en 2015 (*David Goldblatt. Pneumococcal Conjugate Vaccines. II SYMPOSIUM PNEUMOCOCCAL VACCINES Vaccine Pharma*, 2015. Varadero, Cuba), explicó que algunos PCVs están bajo desarrollo por otros fabricantes de vacunas, como es el caso de *Merck*, con la vacuna de 15 valencias o el *Staten Serum Institute*, de la India, con las vacunas de 10 valencias. Sin embargo, resulta paradójico pensar en lo difícil que es para los fabricantes de vacunas fuera de las grandes empresas farmacéuticas entrar en el mercado PCVs, si se toma en cuenta que muchos países, incluidos los GAVI elegibles, presentan demandas crecientes de estas vacunas en sus programas de inmunizaciones. Ello sugiere la necesidad de disponer, urgentemente, de vacunas que se pueden adquirir a menor precio en el mercado, dado que estas cubren los serotipos prevalentes en sus países. Sin lugar a dudas, la eficacia de PCV ha llevado al desarrollo de vacunas de más valencias o serotipos, para combatir, en parte, la sustitución de serotipos, pero no está claro cuántos serotipos se puede añadir a una única vacuna conjugada, lo que impone serios desafíos para la Química y la Inmunología. No obstante, se reconoce que el común denominador de estos productos ha sido la selección cuidadosa de los serotipos más prevalentes en los contextos nacionales específicos, la cual, en una combinación de 7-8 de ellos, podría ser suficiente para cubrir más del 60 o 70 % de la ENI reportada en esos países. Este hecho denota el considerable impacto esperado de la salud pública de estos.

Por otro lado, las vacunas basadas en proteínas ofrecen la promesa de una inmunidad serotipo independiente, pero ninguna se ha autorizado para su uso y comercialización hasta el momento en ningún país. Esto es debido, principalmente, a que la vía de reglamentación para su licencia aún no está definida. Las nuevas vacunas que contienen proteínas *S. pneumoniae* altamente conservadas, tales como el toxoide neumolisina (DPLY) e histidina proteína D (PhtD), se están desarrollando para proporcionar una mayor protección contra la enfermedad neumocócica, y es bien tolerada (favorable perfil de seguridad) e inmunogénica (generación de respuesta inmune), cuando se administra a adultos sanos.^{25,26}

Una estrategia todavía con resultados por confirmar, ha sido la combinación de proteínas con conjugados.²⁵⁻²⁷ La combinación de PCV10 Synflorix, con PhtD y DPLY bajo investigación, resultaron inmunogénicas, tanto para los antígenos de polisacáridos como de proteínas, y mostraron buena tolerancia cuando se administra a niños pequeños tras la administración de 2 dosis seguidas de una dosis de refuerzo.²⁸ También está siendo evaluada PCV13 en combinación con dos proteínas neumocócicas, en 1 800 sujetos indios de Navajo (900 con PCV13 y 900 con PCV13, con más proteínas PhtD y DPLY), con el propósito de evaluar la eficacia sobre la OMA clínicamente diagnosticada como variable principal (objetivo primario), y sobre el portador nasofaríngeo de serotipos no incluidos en PCV (objetivos secundario). Otra

estrategia ha sido la utilización de la proteína neumocócica como portador de polisacárido capsular. Un ensayo clínico llevado a cabo en adultos sanos de edad avanzada examinó la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de seis formulaciones candidatos vacunales antineumocócicos diferentes que contienen adyuvante de aluminio con proteínas PhtD y DPLY, ya sea como polisacárido conjugado de neumococo en un PCV 8-valente (PCV8) o como proteínas libres.^{29,30}

El nuevo candidato vacunal conjugado heptavalente cubano contra neumococo (PCV7-TT)

La nueva vacuna conjugada cubana (PCV7-TT) contiene los 7 serotipos más prevalentes a nivel mundial; en América representan más del 70 % de los serotipos aislados.³¹⁻³³ Su obtención ha enfrentado una elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica, durante sus 8 años de desarrollo, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de 7 antígenos polisacáridos capsulares de neumococo. La composición del candidato vacunal incluye 2 µg de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados a la proteína portadora (toxide tetánico) y adyuvada con fosfato de aluminio, para garantizar las dosis adecuadas de cada componente formulado. Se encuentra actualmente en evaluación clínica^{34,35} PCV7-TT, lo cual sugiere que podría ser licenciada para introducir en el programa de vacunación en 2018.

La vacuna PCV7-TT ha sido diseñada para ser utilizada en Cuba y en otros países. El número de serotipos se mantuvo a 7, pero con una selección diferente de la PCV7 original: 5 serotipos: 6B, 14, 18C, 19F y 23F son los mismos de la formulación original Prevnar®; pero los serotipos 1 y 5 fueron incluidos, en lugar de aumentar el número de serotipos. Los serotipos 4 y 9V no se incluyeron, porque registran una prevalencia inferior a 1 y 5 a nivel mundial; además, se espera obtener protección cruzada para los serotipos 6A y 19A.

La estrategia de implementación y evaluación de PCV7-TT

Gran parte de la evidencia sobre el impacto de PCV se ha centrado en los lactantes. Ello implica aplicar la vacunación neumocócica temprana en los primeros 6 meses de vida, para evitar la CNF y prevenir la ENI.³⁶

La estrategia de implementación PCV7-TT en Cuba ha sido diseñada asumiendo la necesidad operacional de lograr una cobertura sostenible, generar un efecto poblacional a partir de la inmunidad de rebaño, y evitar la reemergencia de nuevos serotipos. En el contexto cubano, existe ahora la oportunidad de responder a las preguntas científicas claves sobre el futuro de la vacunación contra el neumococo. De esta manera se abordará, por ejemplo, 1) la importancia de los lactantes como reservorios de neumococos; 2) la importancia de la vacunación en el lactante vs. la vacunación en el niño preescolar; 3) el efecto directo e indirecto de la vacunación del niño preescolar; 4) la inmunidad de rebaño en el lactante, al vacunar al preescolar; y 5) el efecto de la vacuna sobre la CNF y su duración.

De manera diferente a las experiencias previas de introducción de la vacuna neumocócica en todo el mundo, la primera población meta en Cuba serán los niños de 1-5 años. El objetivo es generar una de la protección de rebaño, para reducir la circulación de serotipos vacunales a nivel comunitario.

La efectividad de la vacuna será evaluada a través de un ensayo aleatorio de clúster poblacionales, que será conducido en la provincia de Cienfuegos, y que incluirá 12 000 niños entre 1 y 5 años. La administración de la vacuna está concebida en forma de campaña en breve tiempo (15 días), y con elevada cobertura. Similar evaluación

de efectividad será conducida 1 año más tarde en la provincia de Santiago de Cuba, a través de un ensayo aleatorizado de cluster poblacionales, comparando la vacuna estudio con Pevnar13[®]. El seguimiento de las cohortes de niños vacunados y los lactantes que conviven con ellos, permitirá explorar los efectos directos e indirectos utilizando síndromes clínicos (meningitis, neumonía y enfermedad invasiva). La duración de este efecto también será explorada. El monitoreo de los cambios en la CNF y el reemplazo de serotipos a través de encuestas panel, permitirá medir el impacto y trazar las estrategias de desarrollo de nuevos candidatos vacunales, conteniendo serotipos emergentes (para administrar en niños en edad preescolar), y utilizar esquemas de dosis reducidas en los lactantes. Ello daría la oportunidad para la incorporación de nuevas vacunas en un apretado calendario de vacunación en el primer semestre de vida.

La evaluación de la seguridad y eficacia del uso de la vacuna en lactantes será evaluada simultáneamente en La Habana (Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, código RPCEC0000173). Este constituye el segundo grupo meta de la estrategia cubana. Se realizarán comparaciones directas de grupos concurrentes, para demostrar la no inferioridad de la nueva vacuna heptavalente cubana, con la vacuna con licencia Pevnar13[®], respecto a 7 serotipos. Será conducido un ensayo clínico de fase I-II, que incluya 780 niños, que serán asignados a 6 grupos de tratamiento, para comparar la respuesta inmune a diferentes esquemas de tratamiento: "3+0", "2+1" y "1+1". Como variable secundaria, se explorarán los cambios en la vacunación primo posterior CNF y después de la dosis de refuerzo.

Para demostrar la eficacia clínica de la enfermedad neumocócica y la neumonía, meningitis y OMA, se llevarán a cabo estudios epidemiológicos complementarios. Se incluyen: estudio de casos de control (utilizando el método indirecto de cohortes), y estudio de casos y series de explorar diferencia de incidencia de la enfermedad neumocócica en vacunados y no vacunados. El efecto poblacional de introducción de la vacuna se documentará a través de estudios observacionales y de series de tiempo. Se supervisarán los indicadores de uso del servicio y la hospitalización a través del sistema de vigilancia centinela implementado en 6 hospitales pediátricos. Los cambios en la distribución de los serotipos circulantes, serán documentados por el Laboratorio Nacional de Referencia. Está previsto obtener el registro sanitario para utilizar la nueva vacuna en lactantes cubanos a finales de 2019.

Fortalezas del modelo para la investigación clínica y la evaluación de impacto de PCV7-TT

El modelo metodológico de evaluación del candidato vacunal cubano incluye: 1) caracterizar la enfermedad neumocócica, la circulación de serotipos y la CNF por neumococo en niños cubanos menores de 5 años de edad; 2) identificar factores de riesgo asociados a la prevalencia global y por serotipos de CNF y la ocurrencia de enfermedad neumocócica; 3) estimar los costos para los servicios de salud, y el gasto familiar asociado a la atención de la enfermedad neumocócica en la población infantil; 4) evaluar la seguridad, la respuesta inmune y la eficacia protectora del candidato vacunal cubano PCV7-TT; 5) estimar la efectividad en escenarios controlados y de vida real de los programas, y modelizar el efecto poblacional; y 6) y evaluar el impacto en salud atribuido a la introducción de la nueva vacuna cubana contra neumococos.

El modelo de evaluación propuesto, aplicado a PCV7-TT, permitirá generar las evidencias científicas sobre la seguridad, eficacia, efectividad, así como el costo, costo-efectividad e impacto en salud. Incluye además, la documentación de los cambios en el patrón epidemiológico de la enfermedad neumocócica, la circulación y prevalencia de serotipos y la resistencia antimicrobiana posintroducción.

Resultan elementos novedosos para la literatura internacional: la contribución al conocimiento sobre la utilidad de los esquemas de inmunización con dosis reducidas, la demostración de la efectividad de la vacunación antineumocócica en niños entre 1 y 5 años como población meta y el efecto rebaño en el lactante, y la evaluación del impacto de una intervención con elevada cobertura en breve lapso (campaña de vacunación), para reducir la CNF en vacunados, y la carga de enfermedad y hospitalización asociada a la infección por neumococo.

Desde el punto de vista metodológico constituyen fortalezas de la estrategia: 1) la integración de diferentes perspectivas (investigación clínica, investigación evaluativa, organización de servicios de vigilancia y diagnóstico, medición de efectividad e impacto); 2) la integración de indicadores de enfermedad, hospitalización y cambios en el estado de portador, hasta el momento dispersos en la literatura; 3) el marco para la construcción de la evidencia científica utilizado, que supone el cierre del ciclo completo del producto; 4) los mecanismos previstos de monitoreo y evaluación del rigor científico de la evidencia (validez interna) y la aplicabilidad (validez externa); 5) el monitoreo de la circulación y resistencia de serotipos a través de la vigilancia centinela; y 6) la medición en el mediano y largo plazo.

Resultados preliminares de los avances de la investigación clínica, vigilancia y evaluación de PCV7-TT

Componente de investigación clínica

Fue conducido un ensayo clínico aleatorizado controlado y adoble ciegas (Fase I), en el cual se incluyeron 40 adultos sanos.³⁴ Se utilizó como vacuna control la vacuna PPV23 (Sanofi-Pasteur, Registro Nacional de Ensayos Clínicos RPCEC00000133). Se demostró que el candidato vacunal cubano resulta seguro para su uso en adultos sanos. Los resultados inmunológicos mostraron que después de una sola dosis de PCV7-TT, la concentración de anticuerpos aumentó significativamente en los dos grupos ($p \leq 0,05$) respecto a los niveles prevacunación.

Para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna PCV7-TT en niños pequeños, 15 niños de 4-5 años de edad fueron incluidos en un ensayo de Fase I, controlado, aleatorizado (relación 1:2) y a doble ciegas.³⁵ Fue bien tolerada PCV7-TT y los resultados fueron comparables con la vacuna Synflorix®, utilizada como control. Después de una sola dosis de vacunación, todos los serotipos incluidos en la vacuna PCV7-TT tuvieron un aumento estadísticamente significativo de la IgG y los títulos opsonofagocíticos. Se observaron las primeras evidencias de una posible protección cruzada con los serotipos 6A y 19A. Este ensayo clínico fue publicado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos con código RPCEC00000173.

En una segunda etapa se incluyeron 30 niños sanos, de 7-11 meses, para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad utilizando un esquema de dosis reducida ("2+1") (Centro de Química Biomolecular. Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la Vacuna Conjugada Heptavalente contra Neumococos en niños y lactantes sanos. Fase I. Informe Final CQB/NEU/12/EC-I/02. Centro de Química Biomolecular. La Habana, 2015). Se utilizó como vacuna control, Synflorix. Se administraron dos dosis (con una diferencia de 4 semanas), y una dosis de refuerzo 3 meses después de la primovacunación. Se constató una baja frecuencia de eventos adversos locales y sistémicos hasta 30 días después de cada dosis. Se realizaron determinaciones de los títulos de anticuerpos y la actividad opsonofagocítica antes y después de finalizar el esquema de primovacunación, con el fin de comparar los porcentajes de seroconversión y seroprotección para los serotipos comunes a ambas vacunas.

En general, el candidato cubano a vacuna ha mostrado baja reactogenicidad, y las tasas de eventos adversos fueron comparables entre los grupos de estudio y control. Predominaron los eventos adversos locales, como la induración (50 % después de la primera dosis), eritema (40 % después de la primera dosis) y dolor en el sitio de la inyección (15 % después de la primera dosis). La reacción adversa sistémica más frecuente notificada fue la fiebre 38-39 °C (20, 10,5 y 5,2 % después de primera, segunda y dosis de refuerzo respectivamente). No se informaron eventos adversos graves relacionados con la vacunación. Los títulos de anticuerpos y los porcentajes de individuos con títulos opsonofagocíticos, aumentaron significativamente después de la administración de las vacunas, sin que se detectaran diferencias significativas entre ellas.

Actualmente se encuentra en fase de terminación un ensayo clínico Fase II-III, que incluyó 1 135 niños, entre 1-5 años. Este ensayo clínico fue publicado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos con código RPCEC00000173. Los próximos pasos en la estrategia clínica ya fueron descritos en acápites previos de este documento (Centro de Química Biomolecular. Evaluación de la inmunogenicidad y eficacia del candidato vacunal heptavalente contra neumococos en niños pre-escolares. Fase II/III. Protocolo de Estudio CQB/NEU/14/EC-II/III/03. Centro de Química Biomolecular. La Habana, 2014).

Estudios epidemiológicos y de vigilancia

Fue conducido entre octubre y diciembre de 2013 un estudio transversal de prevalencia de la CNF en niños, entre 2 y 18 meses de edad para identificar los serotipos circulantes, resistencia a los antimicrobianos y asociación con factores de riesgo seleccionados.⁷ El procesamiento, el aislamiento y la serotipificación de las muestras se llevó a cabo por el Laboratorio Nacional de Referencia. Se incluyeron 978 niños (88 % en zonas urbanas). La prevalencia global de la colonización fue de 21,6 %. No se encontraron diferencias entre los sexos. Los serotipos más frecuentes fueron: 6A (23,1 %), 23F (10,8 %), 6B (10,3 %), 19F (8,5 %) y 14 (3,3 %). No se mostró resistencia a la beta-lactamasa en los serotipos circulantes. Los niños menores de 5 años entre hermanos, las infecciones respiratorias previas, la hospitalización previa y la asistencia a la guardería se asociaron con el estado de portador ($p < 0,001$).

La estrategia para la vigilancia centinela de la enfermedad neumocócica y la CNF en la población pediátrica en Cuba se presenta como parte de la estrategia general de evaluación de la nueva vacuna neumocócica cubana desde 2014 (Red de Vigilancia Centinela de neumococos y enfermedad neumocócica. Estudio de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva en poblaciones pediátricas de Cuba. Protocolo de investigación para Vigilancia Centinela Hospitalaria CQB/NEU/14/EV/01. Centro de Química Biomolecular. La Habana, 2014). Se combinan la perspectiva clínica, epidemiológica y de laboratorio de la infección invasiva y no invasiva, monitoreado en niños menores de 5 años de edad en 6 hospitales centinelas ubicados en Cienfuegos (1), La Habana (3) y Santiago de Cuba (2). La estrategia de vigilancia utiliza un enfoque sindrómico de las infecciones respiratorias agudas graves e infecciones neurológicas, para detectar los casos de ENI y no invasiva. También se explora la CNF.

Antes de la puesta en práctica de la vigilancia centinela resultaban dominantes las muestras procedentes de meningococosis bacteriana (3:1), pero esta relación se modificó en 2014 a una proporción 2:1. En 2014, después de comenzar la implementación de la vigilancia centinela, se detectó un aumento de más del 50 % en el número de aislamientos de neumococos (todos los sitios), especialmente de muestras respiratorias y casos de neumonía (50 %) y OMA (28,5 %). No se

observaron cambios significativos en los serotipos de neumococo que causan la enfermedad incluido en la vacuna cubana (serotipo 14 [15 %], 23F [10 %], 19F [7 %]), excepto para el serotipo 19A y 6A con frecuencias de 40 y 10 % respectivamente (Linares-Pérez N. *Clinical research and impact evaluation strategy of a new pneumococcal conjugate Cuban vaccine (PCV7-TT). II SYMPOSIUM PNEUMOCOCCAL VACCINES Vaccine Pharma*; 2015. Varadero, Cuba).

Como parte de la vigilancia microbiológica de la enfermedad neumocócica, se estudiaron un total de 372 cepas neumocócicas invasivas: 225 de líquido cefaloraquídeo (LCR), 113 de sangre y 34 de otras muestras respiratorias. Los serotipos más prevalentes fueron: 14 (55 aislamientos), 19A (43), 19F (39), 6B (38), 23F (36) y 6A (33), que comprende el 65,6 % de todos los aislamientos invasores de *S. pneumoniae*. Otros serotipos encontrados fueron: 3, 4, 6C, 7F, 8, 10, 15, 18C, 23A y 22. La susceptibilidad a la penicilina fue del 34,4 % (115 aislados en meningitis y solo el 13 por neumonía), y en su mayoría pertenecían a los serotipos 14, 19F, 6B, 19A, 23F y 6A. La resistencia a trimetoprim-sulfa y eritromicina fue de 31,7 y 38,7 % respectivamente, mientras que la multidrogaresistente (MDR) fue del 9,4 % (Gilda Toraño-Peraza. *Circulación y resistencia de serotipos de neumococos en la era pre-vacuna en Cuba, 2010-2015. Taller Neumococo. Red Centinela para la Vigilancia del Neumococo y la Enfermedad Neumocócica. Santiago de Cuba, 14-18 Diciembre 2015*).

Estudios de evaluación económica y de impacto en salud

La evaluación económica que incluye los estudios de costo de enfermedad por atención en el nivel hospitalario y en el primer nivel (atención primaria de la salud [APS] y los estudios de costo-efectividad), también forma parte de las estrategias de evaluación de la nueva vacuna cubana. Actualmente se conducen dos estudios de costo de enfermedad en tres hospitales y áreas de APS seleccionadas (Reyes A. *Costos Hospitalarios Directos de la Enfermedad Neumocócica Invasiva en el Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto" de Cienfuegos, 2010-2015. Taller Neumococo. Red Centinela para la Vigilancia del Neumococo y la Enfermedad Neumocócica. Santiago de Cuba, 14-18 Diciembre 2015*) y (Marrero Araújo M. *Costo de la enfermedad neumocócica en el nivel primario de atención de salud. Red Centinela para la Vigilancia del Neumococo y la Enfermedad Neumocócica. Santiago de Cuba, 14-18 Diciembre 2015*) y un estudio de costo-efectividad en el que se compara la alternativa de vacunar frente a no vacunar, empleando la metodología TRIVAC,³⁷ que promueve la Iniciativa ProVac,³⁸ de la OPS.

Finalmente, la estrategia cubana para el uso de la vacuna PCV7-TT incluye el diseño y desarrollo de un estudio de evaluación de la efectividad e impacto de la vacuna antes de su introducción masiva en el país, tras la implementación de campaña de alta cobertura (> 90 %) en un corto período de dos semanas (Instituto Finlay de Vacunas. *Ensayo de Cluster Comunitario para evaluar efectos directos e indirectos de la vacunación antineumocócica en niños entre 1-5 años, Cuba 2016-2023. Protocolo de Estudio Finlay/NEU/16/ECC/01. Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, 2016. p. 1-115*). Este estudio está enfocado en la evaluación de los efectos directos e indirectos en una amplia cohorte de la población de niños preescolares, entre 1-5 años, a través de un diseño de intervención tipo ensayo comunitario de clúster aleatorizado. En una primera etapa, se incluirá un grupo de población vacunado con PCV7-TT (~12 000 niños); y otro, no vacunado, en una provincia seleccionada; mientras que en una segunda etapa se evaluará el candidato vacunal cubano en comparación con Prevnar13® en ~1 500 niños de otra provincia. Una submuestra de la población preescolar vacunada incluida en el estudio, y los lactantes no vacunados de los mismos lugares, serán seguidos para explorar los cambios en la CNF y la ocurrencia de enfermedad a corto y medio plazo (6 meses, 1, 3, 5 y 7 años después de la

vacunación). Durante ese período, también se realizará el seguimiento poblacional a través de la red de vigilancia centinela de neumococo y enfermedad neumocócica, de los cambios en el patrón de la ENI y los síndromes definidos como neumonía bacteriana confirmada por Rx, y meningitis confirmada por laboratorio.

COMENTARIOS FINALES

Sobre PCV7-TT y la estrategia cubana de implementación

No hay duda sobre el reto de la vacuna cubana en la era PCV13. Sin embargo, la contribución científica podría ser útil para mejorar el cuerpo de la evidencia de la vacunación antineumocócica. A pesar que no hay acuerdo sobre el esquema mínimo requerido para conseguir protección directa, y esto puede variar ampliamente dependiendo de la epidemiología de la transmisión y la estructura de la población, los resultados de los estudios conducidos en Cuba podrían dar nuevas evidencias en este tema, como resultado de las comparaciones concurrentes, utilizando esquemas de dosis reducidas. En el contexto cubano los niños en edad preescolar tienen una elevada carga de la enfermedad neumocócica, y la CNF está influida por régimen de institucionalización, por tanto, la introducción de la vacunación en este grupo de edad podría resultar una estrategia eficaz y eficiente. La protección de rebaño generada en los lactantes a partir de la vacunación en niños preescolares, y si esta estrategia podría ser utilizada en el futuro para evitar la reemergencia de nuevos serotipos a través de su combinación con esquemas innovativos de dosis reducidas, resulta también una nueva perspectiva.

Sobre el modelo de evaluación

El modelo de evaluación de la nueva vacuna cubana contra los neumococos cierra el ciclo completo de desarrollo del producto. Se sustenta en los estándares y recomendaciones internacionales planteadas para la evaluación de vacunas PCVs, y transita desde el análisis del contexto hasta la medición del impacto en salud posintroducción. La generación de la nueva evidencia científica está basada en la combinación de estrategias metodológicas y diseños de estudios rigurosos y confiables, que pueden ser aplicados en la evaluación de otros productos y tecnologías en diferentes escenarios. La síntesis y valoración de todo el cuerpo de evidencia integrada en el modelo de evaluación de PCV7-TT, permitirá la toma de decisiones por el sistema de salud para la introducción y uso.

Nuevos retos tendrán que afrontar los productos de la Biotecnología cubana para su posicionamiento en el mercado internacional, por lo que nuevas investigaciones serán necesarias en esta dirección. Sin embargo, como parte de la estrategia mundial de reducir las enfermedades prevenibles por vacunas para los próximos lustros, toca ahora -sustentado en rigurosas evidencias científicas- demostrar que la vacuna cubana es una alternativa para los pueblos del sur.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los científicos, profesionales y especialistas que forman parte del Grupo de Trabajo para la Investigación Clínica y la Evaluación de Impacto de la Vacuna Cubana Antineumocócica del "Proyecto Neumococo", pertenecientes al Instituto Finlay de Vacunas: *Laura Rodríguez Noda*,

Mayelín Mirabal, Alina Álvarez, Isabel Pilar Luis, Meiby Rodríguez e Iván Cuevas; del IPK: Daniela Suárez Aspaza, Susana Borroto, Mislady Rodríguez y Alicia Reyes; de la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP): Ana María Gálvez, Anaí García y Martha Marrero; a la Red de Sitios de Investigación Clínica de Cienfuegos: Dunia Chávez y Alain Reyes, y de La Habana: Yariset Ricardo, Carmen Broño y Rafael del Valle Rodríguez; de la Red de Hospitales Centinelas para la Vigilancia del Neumococo y la Enfermedad Neumocócica de La Habana: Niurka Molina Águila, María Elena Mesa, Ernesto Legarreta Peña, Dania Vega Mendoza, Gladys Abreu Suárez, Gladys Fuentes Fernández, Miosotis Pérez Orta, Lidia Teresa Ramos Carpenté, Concepción Sánchez Infante y María Cristina Reyes López, de Cienfuegos: Mercedes Fonseca, Martha Montes de Oca, Antonio Velázquez Águila, Iliana García Rodríguez, Cary Tere Llul Tombo y Juan Yanes Macías, y de Santiago de Cuba: Neyda González, Nordis Caridad Donatién Rojas, Moraima Malfran García, Luis Enrique Rondón Rondón, Bertha Isabel Rondón Peña, Caridad Tamayo, Magdevis González, Mariela Cuza Ferrer, Zamira Yaresma Maceira Soto, Itciar Áreas y José Guillén.

Agradecemos también el apoyo de los Programas Nacionales de Vacunación y de Atención Materno-Infantil del Ministerio de Salud Pública (Minsap), a la Oficina de la OPS/OMS en Cuba y las instituciones del Sistema Nacional de Salud: IPK y su Laboratorio Nacional de Referencia para neumococo, la ENSAP y a los investigadores, profesionales y técnicos que laboran en Centro Promotor de la Vacuna, los sitios de investigación clínica y la Red de Hospitales Centinelas para la Vigilancia del Neumococo y la Enfermedad Neumocócica de La Habana, Cienfuegos y Santiago de Cuba.

Conflicto de intereses

Los autores Nivaldo Linares-Pérez, Beatriz Paredes Moreno, Yury Váldez Balbín, Darielys Santana Mederos, Dagmar García Rivera y Vicente Verez-Bencomo son empleados del Instituto Finlay de Vacunas, centro promotor del candidato vacunal cubano PCV7-TT. Los autores, María Eugenia Toledo-Romaní, Gilda Toraño Peraza, María Felicia Casanova González, Carlos Dotres Martínez y Rinaldo Puga Gómez, son profesionales que laboran en instituciones del Sistema Nacional de Salud de Cuba, miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto Neumococo, no son financiados por el Instituto Finlay de Vacunas, y declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan-Acón W, Abdelnour A, Soley-Gutiérrez C, Arguedas-Mohs A. Update on Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Acta Méd Costarric*. 2010;52(3):137-47.
2. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Exp Rev Vaccines*. 2011;10(8):1143-67.
3. Gabastou JM, Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, Lemos APSD, Di Fabio JL. Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008;24(1):1-15.

4. Fedson DS, Anthony J, Scott G. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine*. 1999;17:S11-S18.
5. Cuba. Minsap. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en Pediatría. La Habana, Cuba; 2013.
6. Toledo ME, Casanova MF, Linares-Pérez N, García-Rivera D, Toraño Peraza G, Barcos Pina I, et al. Prevalence of Pneumococcal nasopharyngeal carriage among children 2-18 months old: baseline study pre-introduction of pneumococcal vaccination in Cuba. *The Pediatric Infection Diseases Journal*. April, 21th, 2016. (En prensa).
7. Toraño-Peraza G, Pías-Solis L, Abreu-Capote M, Rodríguez-Ortega M, Dickinson-Meneses F, Varcárcel-Sánchez M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012. *Vaccimonitor*. 2014;23(3):117-23.
8. Dickinson Meneses FR, Toraño Peraza G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal*. 2015;2015. doi: 10.5171/2015. 596251. p. 1-11.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49:1-35.
10. WHO. Global Health Workforce Alliance: GAVI-The Global Alliance for Vaccines and Immunizations [homepage en Internet]; WHO, 2016 [citado 3 de Junio de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/workforcealliance/members_partners/member_list/gavi/en/
11. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012-recommendations. *Vaccine*. 2012;30(32):4717-8.
12. Andrus JK, Quadros CD, Matus CR, Luciani S. New Vaccines for Developing Countries: Will It Be Fest or Famine. *Am J L & Med*. 2009;35:311.
13. Zamorano J. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas: recorriendo su éxito. *Medwave*. 2010;10(2):122-9.
14. Oosterhuis F, Beutels F, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007;25:2194-212.
15. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Prevenar suspensión inyectable [homepage en Internet]; Madrid, 2008 [citado 12 de julio de 2016]. Disponible en: <https://rxed.eu/es/p/Prevenar/2/>
16. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1103-e10.

17. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(1):32-41.
18. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33:S161-S71.
19. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, Juergens C, Laudat F, Emini EA, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine*. 2013;31(45):5289-95.
20. Knoll MD, Park DE, Johnson TS, Chandir S, Nonyane BAS, Conklin L, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(suppl 2):S119.
21. Fleming-Dutra KE, Conklin L, Loo JD, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(suppl 2):S152.
22. Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(suppl 2):S109.
23. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(3):187-95.
24. Park DE, Johnson TS, Nonyane BAS, Chandir S, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. The differential impact of coadministered vaccines, geographic region, vaccine product and other covariates on pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(suppl 2):S130.
25. Denoël P, Philipp MT, Doyle L, Martin D, Carletti G, Poolman JT. A protein-based pneumococcal vaccine protects rhesus macaques from pneumonia after experimental infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2011;29(33):5495-501.
26. Briles DE, Tart RC, Swiatlo E, Dillard JP, Smith P, Benton KA, et al. Pneumococcal diversity: considerations for new vaccine strategies with emphasis on pneumococcal surface protein A (PspA). *Clinical Microbiology Reviews*. 1998;11(4):645-57.
27. Ogunniyi AD, Grabowicz M, Briles DE, Cook J, Paton JC. Development of a vaccine against invasive pneumococcal disease based on combinations of virulence proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*. 2007;75(1):350-7.
28. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix™; PhiD-CV). *Pediatric Drugs*. 2009;11(5):349-57.
29. Grant LR, O'Brien SE, Burbidge P, Haston M, Zancolli M, Cowell L, et al. Comparative immunogenicity of 7 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and the development of functional antibodies to cross-reactive serotypes. *PloSon*. 2013;8(9):e74906.

30. Fox LL, Hornecker JR. Pneumococcal Vaccination: Optimizing Preventive Strategies and Reducing Disease Burden. *US Pharm.* 2014;39(4):23-6.
31. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, Agudelo CI, Castañeda E, Brandileone C, et al. Impacto de *Streptococcus pneumoniae* en las neumonías del niño latinoamericano. Grupo SIREVA-Vigía. *Pan American Journal of Public Health.* 2000;8:185-95.
32. 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;7(10):1251.
33. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, de Cunto Brandileone MC, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2009;28(9):e265-e70.
34. González N, Paredes B, Pérez S, Mirabal M, Rivero I, González C, et al. Safety and immunogenicity of Cuban antipneumococcal conjugate vaccine PCV7-TT in healthy adults. *MEDICC Review.* 2015;17(4):32-7.
35. Dotres CP, Puga R, Ricardo Y, Brono CR, Paredes B, Echemendia V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine.* 2014;32(41):5266-70.
36. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *Journal of Infectious Diseases.* 1980;142(6):923-33.
37. Clark A, Jauregui B, Griffiths U, Janusz CB, Bolanos-Sierra B, Hajjeh R, et al. TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b, pneumococcal and rotavirus vaccination. *Vaccine.* 2013;31:C19-C29.
38. Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveiria L, Roper AM, Dávila M, et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Reports.* 2007;122(6):811.

Recibido: 5 de Agosto de 2016.

Aprobado: 30 de Agosto de 2016.

Nivaldo Linares-Pérez. Instituto Finlay de Vacunas. Avenida 21 # 19 810, entre 198 y 200, reparto Atabey, municipio Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: nlinares@finlay.edu.cu
