

**RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS, CAVEI, SOBRE LA
VACUNACION CONTRA ENFERMEDADES NEUMOCOCICAS DEL LACTANTE
PARA USO EN CHILE
OCTUBRE 2014**

La presente recomendación es producto de una revisión crítica de evidencia disponible en torno a la vacunación contra enfermedades neumocócica del lactante. Se identificaron estudios de efectividad y eficacia de vacuna neumocócica conjugada, reemplazo de serotipo, portación y enfermedad invasora por *S. Pneumoniae* por medio de una búsqueda en Scielo, Google Scholar y PubMed con el uso de los siguientes términos [MeSH] y combinaciones: Streptococcus pneumoniae, pneumo*, PCV7, PCV10, PCV13, 7-valent, 10-valent, 13-valent, protein D conjugate vaccine, PHiD-CV10, conjugate vaccine, serotype, replacement, effectiveness, efficacy. Se seleccionaron los estudios de efectividad o eficacia realizados con cualquier vacuna con valencia superior a 9, excluyendo repeticiones. De la lista de referencias de artículos seleccionados también se extrajo estudios aquí analizados. Finalmente, la extracción de información de los artículos se realizó de forma estandarizada en base de dato formato Excel.

Antecedentes

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae*, denominado también neumococo, constituyen un problema de salud pública de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El neumococo es el agente etiológico de enfermedades graves, tales como neumonía, meningitis y bacteriemia y de otras menos graves pero más frecuentes, como otitis media, sinusitis y bronquitis ^[1].

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria Gram positiva cuya cápsula contiene un polisacárido complejo que define el serotipo. El principal reservorio de este microorganismo es el hombre y su forma de transmisión es por vía aérea o contacto directo con secreciones respiratorias. El neumococo es la causa más común de neumonía bacteriana en niños y ésta, a su vez, primera causa de muerte por enfermedad inmunoprevenible ^[2]. De acuerdo a estimaciones de la OMS, este microorganismo causa aproximadamente 1.6 millones muertes anuales, de las cuales

entre 21% y el 33% ocurren en menores de 5 años ^[3]. Los grupos en mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasora (ENI), definida como una enfermedad en que se aísla neumococo de un sitio normalmente estéril (bacteriemia, meningitis, artritis séptica, etc.), son los menores de 2 años, los adultos mayores y los inmunocomprometidos. En el grupo etario < 2 años se concentra el 75% de los casos de ENI y el 83% de las meningitis neumocócicas ^[4].

Se han descrito más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, de los cuales aproximadamente 20 son responsables de más del 80% de las ENI y 11 dan cuenta del 70-75% de las formas graves de enfermedad neumocócica en niños ^[3]. Los serotipos 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F se asocian con mayor frecuencia a resistencia a antimicrobianos. La presencia de varios de estos serotipos en la vacuna polisacárida conjugada heptavalente (PCV7) parece haber jugado un rol en la disminución de la circulación de los serotipos con resistencia a antibióticos después de la introducción de esta vacuna ^[5-7]. Finalmente, es importante destacar que la distribución de serotipos causantes de enfermedad invasora es diferente a los serotipos que colonizan e infectan superficies mucosas causando otitis media aguda, sinusitis aguda o neumonías por mecanismo canalicular descendente^[6].

Para el año 2009, el costo promedio individual de hospitalización por ENI y por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el menor de 35 meses atendido en el sistema público chileno se estimó en US\$1056 y US\$595, respectivamente. Los costos por tratamiento ambulatorio se estimaron en US\$78 para ENI y US\$65 para NAC ^[8].

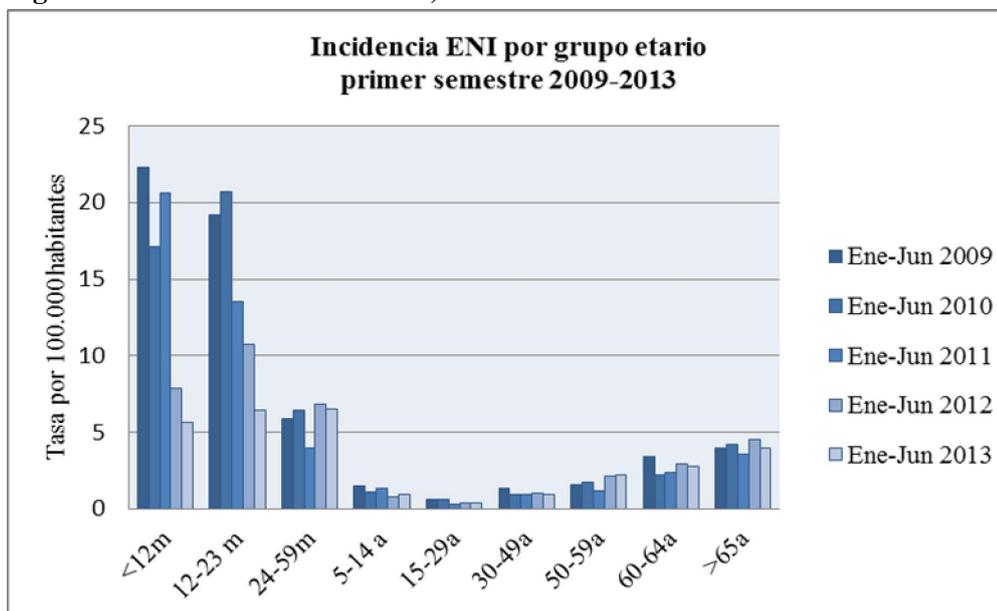
El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud provee la vacuna 10-valente (PCV10) que protege contra los serotipos 1,4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificado o toxoide diftérico o tetánico (ver más abajo). La vacuna 10-valente comenzó a aplicarse el 01 de enero del 2011 en niños nacidos desde el 01 de noviembre del 2010 mediante un esquema de tres dosis, 2, 4 y 6 meses más un refuerzo. Desde el 2012 el esquema de vacunación PCV10 es a los 2, 4 y 12 meses^[9], en tanto para los nacidos antes de las 37 semanas de gestación se administra a los 2, 4, 6 y 12 meses ^[10]. Las coberturas de vacunación para dosis 1, dosis 2 y refuerzo son de 92%, 89% y 72% a Mayo del año 2014 ^[11].

El PNI también otorga protección anti-neumocócica a los mayores de 65 años por medio de la vacuna polisacárida no conjugada con 23 serotipos. Este documento se circunscribe a la vacunación anti-neumocócica infantil.

El impacto de la introducción de PCV10 en la carga de ENI, así como también los serotipos más prevalentes causantes de ella, pueden conocerse gracias Sistema de Vigilancia de la infección neumocócica. El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Streptococcus pneumoniae* y le corresponde confirmar, serotipificar y vigilar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de enfermedad invasora realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país según el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria D.S. N°158/2004^[12].

Entre Enero de 2007 y Junio de 2013 el ISP confirmó 5.131 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* invasor. Cada aislamiento corresponde a un episodio de enfermedad invasora. La incidencia de ENI se redujo en un 25.8% desde el 2007 al 2013, de 5.84 a 3.96 por 100.000 habitantes^[11]. Desde el 2007 al 2012, en los menores de 1 año la incidencia disminuyó de 56,1 a 16,3 por 100.000 habitantes y en niños de 12-23 meses desde 42,0 a 19,9 por 100.000 habitantes, es decir, una disminución de 72.8% y 52.6%, respectivamente. Los mayores porcentajes de disminución se observaron en los casos de ENI producidos por serotipos 4 (100%), 19F (93,3%), 23F (90,9%), 14 (81,1%), 6B (70%), 18C (58,3%) y 1(81,8%) en los menores de 2 años. (Boletines de Vigilancia de *Streptococcus pneumoniae*, Instituto de Salud Pública de Chile). Para el resto de los grupos etarios, la incidencia de ENI ha mantenido un comportamiento similar al histórico^[3], sin observarse a la fecha efecto rebaño (Figura 1).

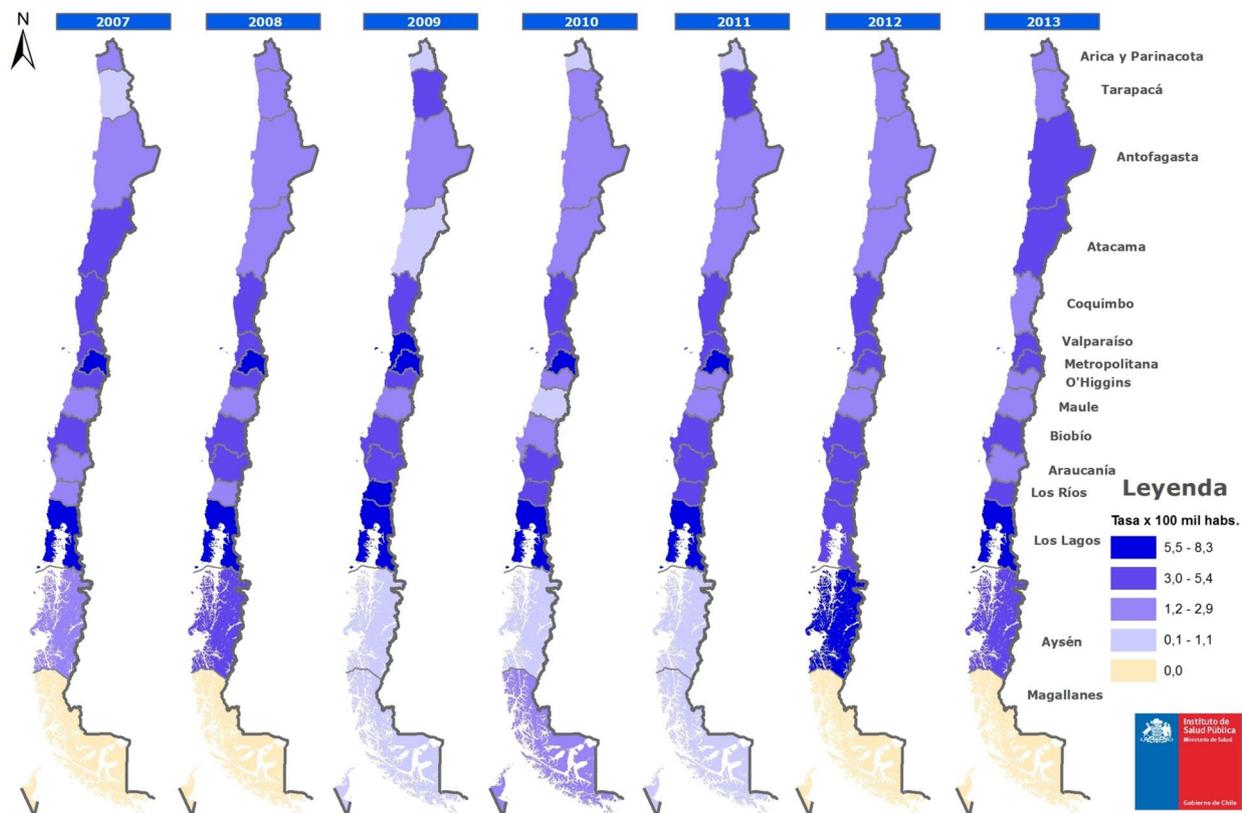
Figura 1. Incidencia ENI en Chile, 2009-2013



Elaboración propia con datos Boletín ISP 3(8), 2013^[3]

La distribución de ENI por región considerando el primer semestre de cada año presenta un comportamiento similar en el período 2007-2013, con concentración en la zona centro y sur del país, aunque con leve tendencia al aumento en las regiones de Antofagasta y Atacama el año 2013^[3] (Figura 2).

Figura 2. Tasa de casos de ENI por 100.000 habitantes, por año y región. Chile, 2007-2013



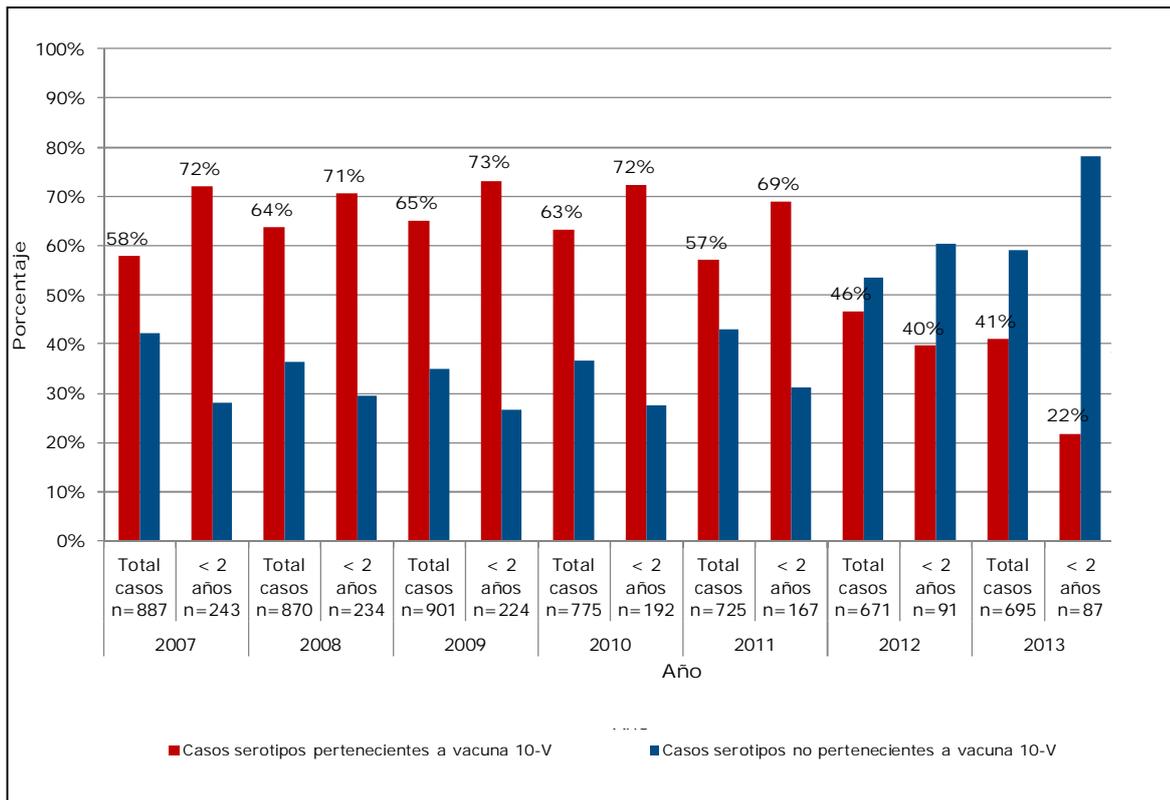
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2013.

En relación a la distribución de serotipos de casos confirmados de ENI entre los años 2007 y 2013 (Tabla 1), se observa que aquellos incluidos en PCV10 presentan en su conjunto un comportamiento tendiente a la disminución (Figura 3), con la excepción del 9V. Los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F presentan disminución en todos los grupos etarios, con una marcada caída en los menores de 2 años, aunque la disminución total del serotipo 18C es más bien leve y oscilante en el mayor de 65 años. Respecto de los últimos 2 serotipos con protección por PCV10, el 4 y el 7F, si bien presentan un comportamiento oscilante o estable en los casos totales, se aprecia una disminución en la población menor de 2 años.

De los serotipos no contenidos en PCV10, el 6A presenta una tendencia a la disminución al considerarse los casos totales y específicamente en el menor de dos años, posiblemente debido a protección cruzada con 6B. Sin embargo, su comportamiento en el mayor de 65 años es oscilante. El serotipo 19A presenta tendencia al aumento en los casos totales y oscilaciones en el mayor de 65 años, en tanto en los menores de 2 años la tendencia es a la disminución. El serotipo 3 presenta aumento en los menores de dos años, mayores de 65 y casos totales. Finalmente, el serotipo 16F, para el cual no existe protección por vacuna, presenta un comportamiento oscilante en los casos totales y comportamiento estable con un bajo número de casos en el menor de 2 años, evidencia

de que no ha habido reemplazo de serotipo a la fecha. Las cifras para 16F son, sin embargo, muy bajas para extraer conclusiones.

Figura 3. Evolución del porcentaje de casos de ENI correspondientes a serotipos de la vacuna 10-valente en Chile, 2007-2013



Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Médico. ISP, 2014

Tabla 1. Casos[‡] ENI por serotipo en menores de 2 años, mayores de 65 años y población total Chile 2007-2013

Serotipo	Población	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	Serotipo	Población	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013
1	<2 años	7	8	20	7	3	2	1	9V	<2 años	0	4	3	0	2	2	2
	≥ 65 años	8	12	7	3	4	2	0		≥ 65 años	2	9	3	6	1	1	7
	Total	84	155	147	98	52	34	31		Total	9	23	20	11	13	13	19
3	<2 años	2	3	8	0	4	6	12	14	<2 años	81	74	78	64	51	14	4
	≥ 65 años	7	9	14	25	20	26	35		≥ 65 años	14	8	11	20	13	13	11
	Total	14	34	39	49	49	61	89		Total	176	150	171	146	132	95	71
4	<2 años	5	5	2	6	3	0	0	16F	<2 años	0	0	0	1	0	1	0
	≥ 65 años	3	5	8	8	5	2	6		≥ 65 años	0	0	2	2	2	2	2
	Total	17	29	19	25	23	8	30		Total	0	0	2	3	2	8	4
5	<2 años	4	5	6	4	4	2	0	18C	<2 años	14	12	8	12	5	5	1
	≥ 65 años	3	0	1	1	0	2	1		≥ 65 años	4	3	3	1	1	3	5
	Total	30	9	23	31	25	14	2		Total	31	32	27	27	19	25	24
6A	<2 años	15	17	17	17	17	5	2	19A	<2 años	12	19	8	11	5	8	8
	≥ 65 años	9	6	5	8	6	8	10		≥ 65 años	2	5	11	9	3	9	8
	Total	39	39	44	43	43	27	28		Total	28	36	43	36	26	37	39
6B	<2 años	21	27	19	14	26	6	5	19F	<2 años	23	11	10	16	12	1	2
	≥ 65 años	1	2	6	2	5	5	5		≥ 65 años	4	3	7	2	4	5	5
	Total	33	42	39	25	53	23	21		Total	48	36	31	36	32	21	17
7F	<2 años	6	11	7	6	5	3	1	23F	<2 años	14	8	11	10	4	1	3
	≥ 65 años	10	11	11	12	8	10	8		≥ 65 años	4	6	2	4	4	3	8
	Total	49	55	74	57	44	55	44		Total	36	23	36	34	20	24	26

Elaboración propia con datos Boletín ISP 3(8), 2013^[3] y Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana Instituto de Salud Pública de Chile

‡ Casos: Todas las cepas derivadas desde los laboratorios locales al ISP que fueron confirmadas como *Streptococcus pneumoniae* por el Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana del ISP.

* Introducción PCV10, 1 Enero 2011

El comportamiento de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* posterior a la introducción de la vacuna 10-valente, ha motivado esta revisión por parte del CAVEI con el objetivo de evaluar el potencial beneficio de la introducción de la vacuna 13-valente por sobre la vacuna 10-valente dado el contexto descrito.

Vacunas polisacáridas conjugadas 10-valente y 13- valente

La información presentada en esta sección ha sido extraída del documento de la posición de la OMS respecto de las vacunas neumocócicas ^[5].

La aprobación y licencia de uso de PCV10 y PCV13 se realizó en base a estudios de no-inferioridad respecto de PCV7. La respuesta inmune ha sido aceptada como un buen marcador de la eficacia y ha sido determinada mediante concentración de medias geométricas de anticuerpos (CMG), Inmunoglobulinas G (IgG), contra cada uno de los serotipos contenidos en la vacuna y mediante la proporción de individuos que alcanzan una concentración de IgG serotipo específicas igual o mayor que 0.35 ug/ml ^[13,14]. En ese momento no se disponía de estudios que compararan directamente la efectividad de PCV10 con PCV13, sin embargo en estos dos últimos años se han publicado algunos estudios sobre la efectividad protectora de ambas vacunas

En Chile, ambas vacunas cuentan con licencia de uso para la prevención de enfermedad neumocócica invasora, neumonía y otitis media aguda. PCV10 está autorizada para ser administrada en niños de 6 semanas a 5 años, mientras que PCV13 para niños mayores de 6 semanas hasta adultos de 50 años y más. Para su administración en niños, la recomendación de la OMS es ya sea un esquema 3+0 ó 2+1, los que se pueden iniciar a las 6 semanas de vida. El esquema a elegir dependerá de la epidemiología local de la enfermedad en cada país y, en especial, del peak de edad en que ella se presenta. En el caso del esquema 3+0, el tiempo mínimo entre dosis es de 4 semanas, de manera que la vacunación ocurra a las 6, 10 y 14 semanas de edad o a los 2, 4, y 6 meses. En el caso del esquema 2+1, las dos primeras dosis deben ser administradas con 8 semanas de diferencia o más en caso de los niños más pequeños, y de 4 a 8 semanas o más para los ≥ 7 meses. La dosis de refuerzo puede ser administrada entre los 9 y 15 meses de edad.

PCV10 es una vacuna adyuvantada con fosfato de aluminio y contiene 10 serotipos capsulares (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), cada uno de los cuales se encuentra conjugado con una proteína transportadora. La proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipificable se encuentra conjugada con 8 serotipos, en tanto el serotipo 19F se conjuga con toxoide diftérico y el 18C con toxoide tetánico. Cada dosis contiene 1 μg de polisacárido para los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 μg para los serotipos 4, 18C y 19F.

PCV13 también contiene fosfato de aluminio como adyuvante e incluye 13 serotipos capsulares, (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F). Cada serotipo esta conjugado a la variante no tóxica de la toxina diftérica CMR197. Cada dosis contiene aproximadamente 2 μg de polisacárido de 12 serotipos y 4 μg de polisacárido de serotipo 6B.

Efectividad de PCV10 y de PCV13

Varios estudios realizados después de la introducción de PCV13 ^[15-22] muestran, como era esperable, un impacto mayor que el obtenido por PCV7 y efectividad demostrada para la mayoría de los serotipos que agrega la vacuna. Sin embargo, al analizar los serotipos en forma separada,

los resultados son discordantes para el serotipo 3 en tanto que en algunos países no hubo casos nuevos por este serotipo, mientras que en otros el serotipo 3 se mantuvo sin variación. Después de un muy corto período de evaluación de vacunación con PCV13, se vislumbra una buena protección contra los serotipos añadidos a esta vacuna, pero no está claro aún el nivel de protección contra el serotipo 3.

Un estudio de impacto de PCV10 realizado en Brasil ^[23] demostró una efectividad de 83,8% para los serotipos incluidos en la vacuna, de 82,2% para el serotipo relacionado 19A en tanto las estimaciones de efectividad para los serotipos 6A y 3 no fueron significativas. De especial interés es el hallazgo de una efectividad de 82,2% contra serotipo 19A, el cual no se encuentra en la vacuna y que se atribuye a posible protección cruzada conferida por el serotipo 19F.

Por otro lado, un estudio realizado en Finlandia ^[24] cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de PCV10 contra ENI por serotipo incluido en la vacuna, utilizó esquema 3+1 y 2+1 en menores de 7 meses y esquema 2+1 en el grupo de 7-11 meses. En los menores de 7 meses, el estudio demostró una efectividad de 100% (95%IC 83-100) en esquema 3+1 y de 92% (95%IC 58-100) en esquema 2+1. Para los mayores de 7 meses la efectividad fue de 100% (IC95% 79-100).

Un estudio realizado en Argentina, Costa Rica y Panamá en niños entre 6 y 16 semanas al momento de enrolarse evaluó la eficacia vacunal (EV) en esquema 3+1 contra neumonía probablemente bacteriana adquirida en la comunidad (B-NAC). La EV para B-NAC en el grupo intención de tratar fue de 18,2% (95%IC 5,5-29,1) y 23,4% (95%IC 8,8-35,7) para neumonía consolidante según criterio OMS. La EV para otitis media aguda (OMA) confirmada clínicamente fue de 16,15% (95% IC 1,1-30,4) en el grupo que cumplió el protocolo, mientras que de 19% (95%IC 4,4-31,4) en el grupo analizado por intención de tratar. La EV fue alrededor de 30% para las OMA confirmadas con cultivo según ambos análisis. Para OMA por neumococo en cultivo, la EV fue de 56,1% (95%IC 13,4-77,8) y de 67,1% (95%IC 17-86,9) para serotipos vacunales en análisis por protocolo, similar en intención de tratar. No se demostró eficacia para ENI por Hib. La EV para ENI fue de 100% (95%IC 74,3-100) para serotipos vacunales y de 65% (95%IC 11,1-86,9) para toda ENI ^[25].

El estudio realizado por dos Santos y colaboradores en Brasil tuvo por objetivo comparar la incidencia de ENI, la distribución de serotipos de *S. pneumoniae* y el patrón de resistencia antibiótica antes y después de la introducción de PCV10 en el Hospital Universitario de Sao Paulo. Los resultados demostraron una caída en la incidencia de ENI causada por serotipos vacunales. En el menor de 2 años, la reducción fue desde 16.47 a 0.44 casos por 1000 habitantes ($p < 0.0002$), en tanto el aumento en la población mayor de 15 años no fue significativa. ENI por serotipos no vacunales se mantuvo sin cambios en todos los grupos etarios, siendo los serotipos 7F, 8, 12F y 3 los aislados con más frecuencia ^[26].

Con ninguna de las vacunas se ha podido evidenciar hasta el momento efecto rebaño.

Co-administración

La inmunogenicidad y reactogenicidad de las vacunas administradas en concomitancia no muestran interferencias inmunológicas ni aumento de efectos colaterales de consideración al coadministrarse PCV con vacunas monovalentes o combinadas contra difteria, tétanos, pertussis (celular o acelular), hepatitis B, poliomielitis (inactivada y oral viva), *Hemophilus influenzae* tipo b, sarampión, rubeóla, varicela, meningococo serogrupo C (vacuna conjugada), rotavirus y paperas ^[5, 27].

Reemplazo de serotipo

Existen más de 90 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y ante el cuestionamiento del beneficio de la vacunación contra neumococo en un contexto de uso masivo de PCVs, que podría resultar en un aumento de enfermedad secundario a reemplazo de serotipos, la evidencia a la fecha muestra que los serotipos más comunes de enfermedad neumocócica infantil se han mantenido estables durante los últimos 25 años en todas partes del mundo ^[28]. De acuerdo a un modelo de reemplazo de serotipo basado en vacunas hipotéticas cuyo elemento común era la PCV13 a la que se agregaba serotipos de baja, media o alta prevalencia, los resultados de la simulación del uso de estas vacunas hipotéticas demostraron que serotipos de prevalencia media y baja serían eliminados, pero ocurriría reemplazo de los serotipos de alta prevalencia, por lo que la reducción de portación sería limitada ^[29]. Un estudio realizado en Estados Unidos que propone un modelo predictivo de las tendencias de ENI en niños menores de 5 años posterior a la introducción de PCV13 pronostica un descenso de 21.9 a 9.3 casos por 100.000 habitantes y que la probabilidad de que el reemplazo de serotipo afecte el número total de casos prevenidos con el uso de PCV13 sería baja ^[30].

Un estudio que evaluó la tendencia de los serotipos de *S pneumoniae* aislados de ENI por un período de 10 años en Escocia y su relación con los tipos de secuencia (ST) generados mediante estudios moleculares de tipificación por secuenciamiento de multilocus, MLST, concluye que el aumento proporcional de los serotipos post-vacunación se atribuye a serotipos asociados a tipos de secuencia contenidos en la vacuna PCV7. Esto implica que el ST podría tener participación en la determinación de las cualidades del neumococo. También, que podría predecirse los serotipos con mayor tendencia al aumento posterior al aumento de la valencia de la vacuna en uso. Para estudiar esta relación es necesario poseer una vigilancia que aporte datos de laboratorio de serotipificación de cepas *S pneumoniae* y tipos de secuencia, con la finalidad de evaluar y analizar el comportamiento de estas cepas cuyo serotipo esté contenido en la vacuna y comparta el mismo ST con cepas cuyo serotipo no esté contenido en la vacuna ^[31].

Resumen sobre los resultados de los estudios considerados

Los estudios desarrollados con el uso de la vacuna 10-valente han demostrado que esta vacuna:

1. Cubre un número importante de serotipos de neumococo asociados con enfermedades neumocócicas en lactantes desde las 6 semanas hasta los 5 años de edad.
2. Genera respuesta inmune frente a los serotipos vacunales, incluyendo respuesta funcional como la capacidad de inducir memoria inmunológica ^[13,32,33].
3. Provee eficacia protectora y efectividad en estudios poblacionales frente a enfermedad neumocócica invasora (ENI), neumonía, otitis media aguda (OMA)
4. Perfil de seguridad similar a la vacuna heptavalente ^[34].

Los estudios desarrollados con el uso de la vacuna 13-valente han demostrado que esta vacuna:

1. Genera respuesta inmune frente a los serotipos vacunales, incluyendo la respuesta funcional serotipo específica, tanto en lactantes, como en niños y en adultos ^[13].
2. No interfiere con la respuesta inmune a otras vacunas co-administradas en los esquemas infantiles ^[27, 35, 36].
3. Provee efectividad contra ENI para todos los serotipos vacunales, con excepción del serotipo 3, sobre el cual aún no es clara la protección.
4. Si bien no existen estudios específicos para OMA y neumonía, es esperable que su efectividad sea igual o mayor a la alcanzada con PCV7.
5. Perfil de seguridad similar a la vacuna heptavalente

Observaciones del Comité de Expertos sobre situación de ENI en Chile

1- En relación a las coberturas de vacunación PCV10 para dosis 1, dosis 2 y refuerzo de 92%, 89% y 72%, respectivamente, a Mayo del año 2014 ^[11], el panel de expertos considera que éstas son insuficientes para apreciar el real potencial de la vacuna. El panel de expertos reconoce y agradece los esfuerzos del PNI por alcanzar a la población destinataria de esta importante intervención, sin embargo, estima que la cobertura PCV10 debe mejorar. Se debe trabajar para diseñar diferentes estrategias que aumenten las coberturas de vacunación en Chile.

2- Respecto de la enfermedad neumocócica invasora en Chile, se observa una franca disminución desde el año 2007 al 2013 en el menor de 2 años, pero las cifras en el mayor de 65 se mantienen estables, lo que era esperable dado el esquema de vacunación utilizado en Chile.

3- Se observa aumento de ENI por serotipos 3 y 19A, los cuales no están incluidas en PCV10, sí en PCV13.

4- Respecto del serotipo 3, la evidencia disponible en términos de portación nasofaríngea ^[37,38] y de efectividad de la vacuna contra éste ^[15,16,19,39,40] sugiere que la protección conferida por PCV13 es baja. Existe a la fecha un estudio realizado por Kaplan ^[16] en Estados Unidos que muestra una reducción de ENI por serotipo 3 de un 68%.

Recomendación del Panel de Expertos en relación a vacunación antineumocócica

La población chilena menor de 1 año recibe la vacuna PCV10 desde el año 2011. Esta medida sanitaria ha redundado en una marcada caída de la incidencia de ENI en el menor de 2 años, aunque las cifras de ENI en el resto de los grupos etarios se mantiene estable. El corto período desde la implementación de PCV10 a la fecha no permite evaluar una potencial protección de rebaño, en especial ante las bajas coberturas tanto para segunda dosis como para refuerzo.

Entre los años 2007 y 2013 se ha observado un aumento de ENI por serotipos 3 y 19A, no incluidos en la PCV10. Estos serotipos, más el 6A, corresponden a los serotipos adicionales para los que la PCV13 proveería protección.

EL Panel de Expertos considera que la vacuna 13-valente en Chile podría disminuir casos de ENI por 19A, aunque el efecto sobre el serotipo 3 es incierto. Ante una condición de similar costo de las vacunas PCV10 y PCV13, el Panel de Expertos se inclina por la implementación de la vacuna 13-valente en el menor de 1 año en esquema 2+1. Sin embargo, considera que la decisión a tomar debiera ser apoyada por un estudio de costo-efectividad que considere ambas vacunas, por lo que recomienda al PNI su realización. No existe evidencia de la intercambiabilidad de ambas vacunas por lo que la recomendación actual es que un niño/a debe completar su esquema de vacunación con la misma vacuna. Sin embargo, cuando no sea posible completar el esquema con el mismo producto, la otra vacuna disponible debe ser utilizada ^[5].

El Panel de Expertos considera crucial el estudio y diseño de nuevas estrategias que se traduzcan en el aumento de las coberturas de vacunación. Al mismo tiempo, recomienda implementar un sistema de vigilancia integrada para evaluar impacto de la vacuna antineumocócica.

Finalmente, es importante tener presente que la recomendación de la Organización Mundial de la Salud en torno a vacunación anti-neumocócica considera que esta estrategia debe ser considerada como una medida complementaria a las normas de control de neumonía.

Santiago 21 Octubre 2014, Expertos Miembros CAVEI
Dra. María Teresa Valenzuela
Dra. Jeanette Dabanch
Dr. Rodrigo Vergara
Dr. Miguel O’Ryan
MSc Magdalena Bastías

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Pneumococcal Disease. Octubre 2011. [Online] disponible desde http://www.who.int/immunization/topics/pneumococcal_disease/en/ Visitado Agosto 2014.
2. Organización Mundial de la Salud. Neumonía. Nota descriptiva N°331 Abril de 2013. [Online] disponible desde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/> Visitado Agosto 2014.
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de Enfermedad Invasora *Streptococcus pneumoniae* Chile, 2007 – 2013. Boletín ISP 2013; 3(8)
4. Consejo Asesor de Vacunas e Inmunización para el Ministerio de Salud de Chile. Fundamentos para las recomendaciones uso vacuna neumocócica. Diciembre 2010.
5. Organización Mundial de la Salud (2012). Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012. Weekly epidemiological record 2012; 14 (87): 129–144
6. Lagos R, San Martín O, Erazo A, Avendaño A, Levines M, Grupo de trabajo colaborativo para el diagnóstico de infecciones pneumocócicas del niño. Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños chilenos: Proyecciones clínicas y de salud pública. Rev Chil Infect (2001); 18 (Supl. 1): 15-21
7. Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Gene A, Esteva C, del Amo E, Muñoz-Almagro C. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2012;74(3):258-62.
8. Lagos R, Muñoz A, Espinoza A, Dowes A, Ruttimann R, Colindres R, et al. Costos médicos directos de enfermedades pneumocócicas invasoras y neumonías con diagnóstico radiológico en niños chilenos. Rev Panam Salud Publica. 2009;26(2):101–11
9. Informe final Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Enero - Junio 2012. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Inmunizaciones.

10. Exento N°68, Santiago 28 Enero 2014. Modifica decreto supremo N° 6 de 2010 que dispone vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles de la población del país. Subsecretaría de Salud Pública, División Jurídica. Ministerio de Salud. República de Chile.
11. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de laboratorio *Streptococcus pneumoniae* invasor, Chile. Junio 2014.
12. Ministerio de Salud de Chile. Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria. Decreto Supremo N° 158. Departamento Asesoría Jurídica: Ministerio de Salud. Chile. Disponible desde <http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/DECRETO%20158.pdf> Acceso 18 Octubre 2014
- 13- World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines
Replacement of: TRS 927, Annex 2. WHO 2009. [Online] disponible desde http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf Acceso Octubre 2014.
- 14- Jodar L, Butler J, Carlone G, Jódar L1, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*. 2003;21(23):3265–72.
15. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32(22):2553-62.
16. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999-2011(1.). *Emerging infectious diseases*. 2013;19(7):1074-83.
17. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(3):203-7
18. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, George R, Miller E. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PloS one*. 2012;7(7):e39150.
19. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*. 2014;32(27):3452-9.
20. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8.
21. Singleton R, Wenger J, Klejka JA, Bulkow LR, Thompson A, Sarkozy D, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(3):257-63.
22. Simonsen L, Taylor RJ, Schuk-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014; 2(5): 387-394

23. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(6):464-71.
24. Palmu A, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 214-222
25. Tregnaghi M, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 11(6): e1001657. doi:10.1371/journal.pmed.1001657
26. dos Santos SR, Passadorea LF, Takagib EH, Fujii CM, Yoshioka CRM, Gilioa AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccines* 2013; 31: 6150– 6154
27. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of a 13-Valent-pneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 2, 4, and 12 Months of Age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(12):e80-e90
28. GAVI Alliance Secretariat. Advance Market Commitment Pneumococcal Vaccines. Annual Report 1 April 2010-31 March 2011.
29. Bottomley C, Roca A, Hill PC, Greenwood B, Isham V. A mathematical model of serotype replacement in pneumococcal carriage following vaccination. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*. 2013;10(89):20130786.
30. Link-Gelles R, Taylor T, Moore MR. Forecasting invasive pneumococcal disease trends after the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States, 2010-2020. *Vaccine*. 2013;31(22):2572-7. Epub 2013/04/16.
31. Lamb KE, Flasche S, Diggle M, Inverarity D, Greenhalgh D, Jefferies JM, et al. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2010. *Vaccine*. 2014;32(34):4356-63. Epub 2013/06/29
- 32- European Medicines Agency. Synflorix: summary of product characteristics. 25 April 2014. [Online] disponible desde http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf. Acceso 20 Octubre 2014.
- 33 Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs*.2009;11(5):349–57.
- 34- Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin* 2011; 7(5):511 - 22
- 35- Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, Faria SM, Cunha CA, Pride M, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*. 2012;30(52):7566–72.
- 36- Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, Halperin SA, Patterson SD, Gruber WC, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):72–7.

37. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(3):297-301.
38. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(7):952-62.
39. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31.
40. Rodgers GL, Esposito S, Principi N, Gutierrez-Brito M, Diez-Domingo J, Pollard AJ, et al. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. *Vaccine*. 2013;31(42):4765-74.