

Bases inmunológicas de la enfermedad neumocócica y el candidato vacunal PVC7-TT

Immunological bases of pneumococcal disease and vaccine candidate PVC7-TT

Adrian Zelada Valdés^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3022-9899>

Mileydis Cruz Quevedo² <https://orcid.org/0000-0002-6044-2607>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Biopreparados. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: adrianzv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio se encuentran entre las primeras causas de entidades respiratorias en edades extremas de la vida.

Objetivo: Describir las bases inmunológicas de la enfermedad y el nuevo candidato vacunal conjugado antineumocócico PCV7-TT desarrollado en Cuba.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed, SciELO, LILACS, Cochrane Library y Web of Science, de documentos publicados entre mayo del 2018 y marzo del 2020. Se seleccionaron los 64 artículos de mayor relevancia y novedad.

Resultados: *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de la enfermedad neumocócica; se le atribuye alrededor de un millón de defunciones anuales, principalmente en países en vías de desarrollo. Es un coco Gram-positivo, anaerobio facultativo y encapsulado que se encuentra dividido en 48 serogrupos y 97 serotipos tipificados. Presenta varios factores de virulencia que garantizan su mecanismo de patogenicidad; uno de los más importantes es el polisacárido capsular que constituye la diana de las vacunas antineumocócicas conjugadas y no conjugadas existentes. En el presente artículo se consideró la proteína de superficie C del neumococo como un posible candidato en la investigación y desarrollo de vacunas preventivas. Asimismo, las vesículas

extracelulares podría ser un posible candidato para adyuvante vacunal con fines preventivos y terapéuticos.

Conclusiones: El neumococo es un problema de salud a nivel global y el uso de vacunas conjugadas antineumocócicas constituye la herramienta más eficaz para su prevención. El candidato vacunal PCV7-TT desarrollado en Cuba es seguro, bien tolerado, inmunogénico y no inferior a las vacunas actualmente registradas.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; polisacáridos bacterianos; vesículas extracelulares; infecciones neumocócicas; neumonía, vacunas neumocócicas.

ABSTRACT

Introduction: Infectious diseases of the respiratory tract are among the leading causes of respiratory conditions in patients at extreme ages.

Objective: Describe the immunological bases of the disease and the new conjugate pneumococcal vaccine candidate PCV7-TT developed in Cuba.

Methods: A search was conducted in the databases Medline, Pubmed, SciELO, LILACS, Cochrane Library and Web of Science for documents published from May 2018 to March 2020. The 64 most relevant and novel papers were selected.

Results: *Streptococcus pneumoniae* is the causative agent of pneumococcal disease, a condition causing about one million deaths a year worldwide, mainly in developing countries. It is a Gram-positive facultative anaerobic encapsulated coccus divided into 48 serogroups and 97 typified serotypes. Several virulence factors ensure its pathogenicity mechanism. One of the most important of these is the capsular polysaccharide constituting the target of the existing conjugate and non-conjugate pneumococcal vaccines. The study considered pneumococcal surface protein C as a possible candidate for the research and development of preventive vaccines. On the other hand, extracellular vesicles could be a possible vaccine adjuvant candidate for preventive and therapeutic use.

Conclusions: Pneumococcus is a global health problem, and the use of conjugate pneumococcal vaccines is the most effective tool for its prevention. The vaccine candidate PCV7-TT developed in Cuba is safe, well-tolerated, immunogenic and not inferior to the vaccines so far registered.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; bacterial polysaccharides; extracellular vesicles; pneumococcal infections; pneumonia; pneumococcal vaccines.

Recibido: 19/06/2020

Aceptado: 06/08/2020

Introducción

En el mundo, las enfermedades infecciosas del tracto respiratorio se encuentran entre las primeras causas provocadas por agentes patógenos en las edades extremas de la vida.^(1,2,3) En el 2013 se registró a nivel mundial más de 900 000 casos de muertes por neumonía en niños, lo que constituye un problema de salud grave en países industrializados y en vías de desarrollo.^(2,4,5)

Varios estudios realizados en diferentes países han demostrado que la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) presenta las mayores tasas de mortalidad en niños menores de cinco años y en ancianos de más de 65 años.^(2,6) A su vez, las NAC producidas por *Streptococcus pneumoniae* (Sp) presentan la mayor tasa morbimortalidad en países en vías de desarrollo, con alrededor de un millón de defunciones anuales; la mayoría de las muertes ocurren en África y Asia.^(3,7)

Entre los 5,83 millones de defunciones de niños menores de cinco años de edad a nivel global ocurridas en el 2015, alrededor de 294 000 pudieron ser causadas por infecciones neumocócicas.⁽⁷⁾ *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de la enfermedad neumocócica (EN), siendo capaz de causar formas clínicas invasivas y no invasivas. La enfermedad neumocócica no invasiva (ENNI) se presenta por cuadros clínicos de otitis, sinusitis y bronquitis recurrente, generalmente autolimitada a días o semanas. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se manifiesta con mayor frecuencia como neumonía, meningitis, bacteriemia primaria y, en menor frecuencia, con enfermedad neumocócica invasiva inusual que registra endocarditis, artritis, peritonitis bacteriana espontánea, entre otras.⁽⁸⁾

Las infecciones por este patógeno pueden ser prevenibles con el uso de vacunas. Hasta el momento se han licenciado cuatro vacunas antineumocócicas: PPSV23, PVC-7, PVC-10 y PVC-13, nombres que fueron atribuidos acorde a sus valencias o números de serotipos del neumococo que las constituyen. La efectividad de las vacunas conjugadas ha sido ampliamente demostrada desde su introducción en los Estados Unidos en el año 2000. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado su introducción en el esquema de vacunación debido a la multirresistencia del neumococo a la terapéutica antibiótica.⁽⁹⁾

Cuba, hasta el momento, no ha introducido ninguna vacuna antineumocócica en el Programa Nacional de Vacunación, a pesar de que la ENI constituye un problema de salud para la población pediátrica del país. Estudios de vigilancia epidemiológica realizados demostraron que el 90,3 % de los aislamientos se correspondían con los serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada de 13-valencias y que con las vacunas de 7 y 10 valencias se alcanzaría una cobertura potencial de vacunación inferior a 52,3 % y 54,8 %, respectivamente. Por lo que se analizó que, introducir alguna vacuna existente en el mercado no sería costo-efectivo por el alto porcentaje de serotipos no-vacunales circulantes en la Isla. Así, desde el año 2006, las autoridades sanitarias y el Instituto Finlay de Vacuna determinaron la investigación y desarrollo de un posible candidato vacunal que permitiera disminuir las tasas de incidencia de colonización y enfermedad neumocócica.⁽¹⁰⁾

Este manuscrito tiene como objetivo describir las bases inmunológicas de la enfermedad neumocócica y el nuevo candidato vacunal conjugado antineumocócico PCV7-TT desarrollado en Cuba.

Métodos

Entre mayo del 2018 y marzo del 2020, se realizó una búsqueda y revisión exhaustiva en las bases de datos Medline, Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library y Web of Science, empleando los buscadores: *Streptococcus pneumoniae*, polisacáridos bacterianos, vesículas extracelulares, infecciones neumocócicas, neumonía, vacunas neumocócicas y PCV7-TT, en los idiomas inglés y español. EndNote X7 se utilizó como el paquete informático de gestión de referencias, donde se obtuvo una base bibliográfica de 6235 artículos, entre revisiones, artículos originales, estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se seleccionaron los 64 artículos de mayor relevancia y novedad para el objetivo planteado.

Características generales del neumococo

El neumococo, también llamado *Streptococcus pneumoniae*, es una bacteria extracelular, en forma de diplococo, gram-positivo, anaerobio facultativo y encapsulado. La serotipificación de neumococo se realiza de acuerdo a la estructura química y antigénica de su polisacárido capsular. Debido a su gran diversidad se encuentra dividido en 48 serogrupos y 97 serotipos, tal que el 2,2

% de comparación entre los diferentes serotipos son serogrupo-concordantes.^(11,12) Entre 15 y 20 de estos serotipos se encuentran los causantes de la mayoría de las enfermedades neumocócicas a nivel mundial.^(6,12,13,14)

Los principales factores de virulencia de las infecciones por neumococo son el polisacárido capsular, el polisacárido C o ácido teicoico, la proteína de superficie A (PspA, por sus siglas en inglés), la proteína de superficie C (PspC, por sus siglas en inglés), la adhesina de superficie A, la neumolisina, las proteínas de triple histidina del neumococo B y E, las neuraminidasas A y B, la adhesina *Pilus* del neumococo, la autolisina o denominada también amidasa y la proteasa para inmunoglobulina A1 (IgA1).^(15,16)

Estos factores de virulencia son clave en la colonización de la nasofaringe por el neumococo, su reservorio en la población vulnerable y en la patogénesis de la EN.^(17,18,19,20) Sin embargo, el factor de virulencia más importante del neumococo lo constituye el polisacárido de alto peso molecular de la cápsula, por lo cual es la diana de las actuales vacunas preventivas.^(17,21)

Colonización del tracto respiratorio y patogénesis de la enfermedad neumocócica

El neumococo puede colonizar el tracto respiratorio superior de forma asintomática y transitoria por semanas o meses en algún momento de la infancia, principalmente en el primer año de vida. Las formas de biomembranas en este microorganismo son cruciales en la patogénesis, porque le confieren una persistencia bacteriana, inmunoevasión y resistencia a los antibióticos.⁽¹⁹⁾

Algunos investigadores refieren que alrededor de los dos años el 95 % de los niños ya se encuentran colonizados por neumococo; sin embargo, otros estudios muestran cifras más conservadoras que varía entre 30 y 62 %.^(18,22) Se han constatado portadores con múltiples serotipos.⁽²³⁾ Este fenómeno constituye una fuente transcendental de propagación horizontal de neumococo dentro de poblaciones vulnerables.

En dependencia de los factores ambientales, la cepa colonizante, las coinfecciones y el sistema inmune del individuo, se observan tres posibilidades en relación a la colonización: los sujetos que eliminan naturalmente el patógeno después de la colonización nasofaríngea, los portadores asintomáticos y los enfermos. La presentación de una ENI producida por la mayoría de serotipos

de neumococo, se observa, por lo general, en individuos portadores. Sin embargo, el estado inmunitario es determinante en el desarrollo de una EN, en sus formas invasiva o no invasiva.⁽²⁰⁾

Los niños o adultos que presenten una inmunodeficiencia primaria o secundaria para producir anticuerpos contra los polisacáridos de la cápsula o una deficiencia en las proteínas del complemento (C'), constituyen los hospederos más susceptibles para presentar una ENI. En esta categoría se incluyen individuos con hipogammaglobulinemia, personas esplenectomizadas, portadores de hemoglobina AS, pacientes con inmunodeficiencia variable común o inmunodeficiencia combinada severa, déficit de las proteínas del C' (C1q, C3 o ficolinas), individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, entre otros desórdenes inmunitarios.^(14,16,24,25,26) Otros factores de riesgo incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones virales del tracto respiratorio, enfermedades cardiovasculares o renales, diabetes, alcoholismo, tabaquismo o baja condición socioeconómica.⁽¹⁴⁾

El neumococo utiliza varios mecanismos de evasión para colonizar la mucosa nasofaríngea y desencadenar una EN. El polisacárido capsular disminuye la activación y acción de la vía clásica del C' y, por consiguiente, la opsonofagocitosis al alterar la unión de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) y la IgG a la superficie de la bacteria. Como resultado de estos efectos combinados, la cápsula neumocócica impide la endocitosis mediada por los receptores Fcγ en neutrófilos, monocitos y macrófagos.⁽²⁶⁾ Además, la cápsula contribuye a impedir su atrapamiento en el mucus y en las trampas extracelulares de los neutrófilos conocidas como netosis (NET, por sus siglas en inglés). Otros factores de virulencia como la neumolisina, PspA y PspC también afectan la activación del C'. La neuraminidasa A, b-galactosidasa y N-acetilglucosaminidasa actúan reduciendo el depósito de los componentes del C' sobre la superficie de este patógeno.⁽¹⁶⁾

Por otra parte, la neuraminidasa A es capaz de disminuir la viscosidad del mucus que reviste el epitelio del tracto respiratorio y alterar la estructura de los oligosacáridos epiteliales, lo que determina la exposición de los receptores celulares del hospedero y facilita la colonización. Igualmente, esta enzima hidroliza las glucoproteínas y los glucolípidos celulares para favorecer la diseminación y multiplicación en la ENI.⁽¹⁶⁾

El PspC se puede unir a componentes pertenecientes al sistema del C', como el factor H, C3 y C4BP, lo que reduce la deposición de las proteínas del C' sobre el neumococo.^(11,13) Además, es altamente inmunogénico por lo que los anticuerpos anti-PspC son el principal componente inducido naturalmente por la colonización neumocócica de la inmunidad humoral contra el

neumococo.^(13,22,27,28) Asimismo, esta proteína de superficie del patógeno se puede unir a la IgA secretoria (*sIgA*, por sus siglas en inglés) como mecanismo de evasión.⁽²⁷⁾

Al ser el PspC un antígeno proteico que se encuentra en todas las cepas de neumococo, en el futuro se podría utilizar como diana principal en la investigación y desarrollo de vacunas preventivas capaces de inducir memoria inmunitaria en el hospedero contra el neumococo.^(16,29)

Las cepas de neumococo presentan la capacidad de sintetizar proteasas IgA1, la cual hidroliza e inactiva la IgA secretada por las mucosas. Al ser capaz de disociar los fragmentos Fab (reconocimiento al antígeno) y Fc (función efectora), facilita la adherencia y colonización inicial de la bacteria.⁽²⁹⁾

Estudios recientes han demostrado que el neumococo produce además vesículas extracelulares enriquecidas con neumolisina que poseen propiedades de virulencia y que son liberadas al microambiente donde realiza la colonización.⁽³⁰⁾ Estas estructuras actúan como señuelos para los componentes del C' como un mecanismo de evasión. Al mismo tiempo, presentan efectos inmunomoduladores sobre la inmunidad humoral y celular del hospedero.⁽³¹⁾ En la presente revisión se considera que estas vesículas extracelulares podrían ser un posible nuevo candidato adyuvante de vacunas con fines preventivos y terapéuticos.

Respuesta inmune del hospedero contra el neumococo

El neumococo coloniza de forma asintomática la nasofaringe, después de atravesar el mucus, a través de la interacción de la adhesina neumocócica con los receptores de superficie del epitelio nasofaríngeo. Una vez que el patógeno se pone en contacto con la barrera física presente en el tracto respiratorio, se estimula la respuesta inmune innata del hospedero.⁽³²⁾

El epitelio de la nasofaringe, además de actuar como barrera impermeable, despliega una defensa química con la producción y secreción de péptidos antimicrobianos y mucinas glicoproteicas que se unen al neumococo, así como de diferentes citocinas y quimiocinas que inmunomodulan la respuesta inmune.⁽³²⁾

El neumococo es una bacteria extracelular, por lo que el sistema del C' es esencial en la citotoxicidad, opsonofagocitosis y aclaramiento del patógeno en el hospedero.⁽¹⁶⁾ Se ha constatado la participación de las tres vías: la clásica, la alterna y la de las lectinas; sin embargo, esta última es menos crucial.^(11,16,26)

Otras moléculas como: la CRP, el surfactante pulmonar A y el amiloide sérico P, sumadas a moléculas de la cascada de la coagulación, pueden activar el C'.⁽¹⁶⁾

Recientemente, varios estudios han demostrado que el reclutamiento al sitio de la infección de los neutrófilos juega un papel muy importante en la eliminación del patógeno y en el proceso de resolución de la neumonía, ya que interviene en la fagocitosis, autofagia y formación de NETs. Algunas cepas de neumococo expresan nucleasas que son capaces de degradar las NET y liberarse de las trampas o mallas de cromatina.⁽³³⁾

Se ha constatado que los neutrófilos, los macrófagos alveolares y las células dendríticas son esenciales en la opsonofagocitosis a través del reconocimiento del ácido lipoteicoico y lipoproteínas presentes en la pared celular de esta bacteria por parte de receptores tipo Toll (*TLR*, por sus siglas en inglés); entre los que resalta el TLR2 como principal receptor involucrado en su reconocimiento. No obstante, el TLR4 y el TLR9 son capaces de reconocer la neumolisina neumocócica y el ADN neumocócico, respectivamente.⁽²⁶⁾

El TLR2 es capaz de heterodimerizar con el TLR1 y TLR6 para lograr un reconocimiento más variado de patrones en el neumococo. Estos TLR desencadenan una señalización intracelular que finaliza en la producción y liberación de citocinas que participan en la inflamación y resolución de la EN. Otros receptores como los de manosa, basureros y los similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (*NOD*, por sus siglas en inglés) son capaces de reconocer varios componentes microbianos. Estos últimos son capaces de activar el inflamasoma.⁽²⁶⁾

Los mecanismos innatos de fagocitosis y muerte intracelular del neumococo en los neutrófilos y macrófagos son potenciados por la respuesta inmune adaptativa contra el patógeno. Esto permite la activación y reclutamiento para la infiltración de más leucocitos al sitio de la infección a través de la liberación de citocinas, quimiocinas y otros mediadores solubles.⁽²⁰⁾

Contrario a lo que se consideraba, datos recientes han demostrado que las células dendríticas se encuentran implicadas en el procesamiento y presentación de antígenos neumocócicos de naturaleza peptídica en los tejidos linfoides secundarios solo en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por siglas en inglés) clase II a linfocitos T CD4+ vírgenes, induciendo la proliferación y expansión de células T cooperadoras efectoras polarizadas a una respuesta predominantemente Th17.⁽²⁰⁾ Se ha constatado que la liberación de interleucina 17A (IL-17A) por linfocitos Th17 protege contra la colonización del neumococo, ya que incrementa el reclutamiento y activación de neutrófilos y macrófagos en el sitio inflamatorio. A su vez, refuerza

la capacidad fagocítica local al incrementar la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de las células epiteliales.⁽³⁾ Los niveles de esta interleucina es determinante en la densidad de colonización nasofaríngea de niños portadores.^(17,29)

El neumococo presenta abundantes polisacáridos en su cápsula. Estos antígenos son timo-independientes de tipo II, lo que se traduce en su incapacidad de inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos B vírgenes y maduros, y de estimular la acción de linfocitos T cooperadores en el contexto del MHC clase II, generando clones de células plasmáticas productoras de IgM e IgG2, sin inducir “memoria aparentemente”, cambio de isotipo ni maduración de la afinidad.^(20,34,35)

La sIgA1 es sintetizada por células plasmáticas de la lámina propia en forma dimérica usualmente y se secreta por transcitosis a través de receptores de inmunoglobulina polimérica ubicados en el epitelio mucosal de la nasofaringe. Esta inmunoglobulina juega un rol muy importante en las mucosas en la prevención de la colonización por el neumococo.⁽³⁶⁾ Se conoce que la protección contra la ENI es mediada por la IgG serotipo-específica; sin embargo, los mecanismos de inmunidad humoral contra la colonización y la EN no están bien esclarecidos.⁽¹⁷⁾

Aunque los mecanismos de la respuesta inmune innata y adaptativa intervienen en la respuesta efectora contra el neumococo, no siempre se previene la enfermedad neumocócica. Por tanto, ha sido preciso recurrir a estrategias de vacunación que garanticen una prevención efectiva de la infección por este patógeno.

Situación epidemiológica mundial

Numerosos estudios han descrito altas tasas de incidencia y prevalencia de colonización nasofaríngea por neumococo en lactantes, niños y adultos.^(1,23,37,38) En Tailandia y Myanmar las cepas más frecuentemente aisladas son 19F, 6B, 35F, 23F y 14.⁽³⁸⁾ En Malawi se constató que los serotipos con mayor prevalencia son 1, 6A, 5, 23F, 19A, 7A/F, 9A, 18B/C, 12F, 19F y 4.⁽²³⁾

Otros estudios realizados en países asiáticos como República de Corea, Indonesia, Malasia, Vietnam y Japón, registraron altas tasas de hospitalización y morbimortalidad de NAC por neumococo.^(39,40)

En el 2015, el informe regional de SIREVA II publicó que en Argentina los serotipos de mayor prevalencia eran 1, 3, 7F y 12F; mientras que en Chile fueron 1, 3, 6C, 14, 10A, 24F y 19A. Por su

parte, Brasil aisló con mayor frecuencia el 3, 19A, 10A, 12F, 6C, 15C, 20 y 35B. En Colombia, se constató 3, 6A, 14, 19A y 15C.⁽⁴¹⁾

Con la introducción de las vacunas conjugadas contra el neumococo en los esquemas de inmunización de numerosos países del mundo, la situación epidemiológica ha cambiado. Se ha logrado una protección indirecta de la población no vacunada a consecuencia del efecto de rebaño y se ha observado, además, un fenómeno de reemplazo serotípico que consiste en la colonización de la mucosa nasofaríngea por serotipos no vacunales, algunos de ellos no patógenos al hombre.^(37,42)

Situación actual del neumococo en Cuba

En Cuba, el aislamiento de diferentes serotipos de neumococo en casos hospitalizados ha confirmado la alta carga de enfermedades neumocócicas en niños menores de cinco años, asociadas a meningitis (63 %) y neumonías (37 %).⁽⁴³⁾ Así, en el 2018 se registró un total de 93 casos con meningoencefalitis bacteriana causada por neumococo.⁽⁴⁴⁾

En el periodo comprendido entre 2000 y 2005, en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), se aisló el neumococo en 1332 muestras recuperadas de pacientes con meningitis y neumonía; se constató que los grupos de edades más afectados fueron los niños menores de seis años y los adultos mayores de 65 años. También, se observó que los principales serotipos identificados eran: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.⁽⁴⁵⁾

En el periodo 1998-2007, los datos del sistema nacional de vigilancia para las meningitis bacterianas confirmaron a neumococo como el principal agente causal en los grupos de riesgo, lo cual correspondió a la previa introducción de la vacunación contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B y *Haemophilus influenzae* tipo B.^(28,46) De igual forma, otro estudio realizado entre 1998 y 2012 en niños y adolescentes confirmó que la meningitis neumocócica afectó predominantemente a lactantes, con una alta letalidad. El 71,4 % de los serotipos aislados en la población estudiada fueron 6B, 14, 18C, 19F y 23F.⁽⁴⁷⁾

Entre los años 2013-2015 se registró que el 85,8 % de los aislamientos en pacientes con ENI correspondía a siete serotipos, que por orden de frecuencia fueron: 14, 19A, 6A, 19F, 6B, 3 y 23F.⁽¹⁰⁾ Por otra parte, un estudio realizado en la municipalidad de Cienfuegos sobre la prevalencia de portadores en niños entre 2-18 meses de edad, previo a una vacunación contra el neumococo, se

constató que los serotipos más frecuentes fueron 6A (23,1 %), 23F (10,8 %), 6B (10,3 %), 19F (8,5 %) y 14 (3,3 %).⁽²²⁾

Entre 2009 y 2015, en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” de La Habana, se realizó un estudio retrospectivo relacionado con la ENI, en el que se observó que la mayor incidencia se encontraba entre uno y cuatro años de edad y que los serotipos prevalentes eran el 14, 19A y 6B.⁽⁴⁸⁾ Asimismo, durante el periodo 2011-2015, en el Hospital Infantil Norte “Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira” de Santiago de Cuba, se realizó una vigilancia centinela sobre la EN, arrojando que el 87,5 % y 12,5 % de los niños presentó una ENI y ENNI, respectivamente.⁽⁴⁹⁾

Antibioterapia

En la actualidad, la multidroga resistencia (MDR) se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial.⁽⁵⁰⁾ Los serotipos 23, 9, 6, 19, 14, 3, 15 y 11 (en orden descendente) son los principales responsables de la alta resistencia a β -lactámicos (penicilina y cefalosporinas), macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprim/sulfametoxazol.^(51,52)

Cuba se encuentra entre los países de Latinoamérica con los indicadores más bajos de susceptibilidad disminuida y resistencia a la penicilina. Sin embargo, se ha observado un aumento de las cepas de neumococos MDR en estudios más reciente, lo que pudiese estar dado por la importación de algunos clones de serotipos con alta resistencia como 14, 19F, 6B, 19A, 23F y 6A, y la reemergencia del 8, 11B, 15B, 15C, 18C, 20 y 23A.^(22,10,53)

Vacunas contra el neumococo

Debido a la multiresistencia que ha desarrollado el neumococo al tratamiento antibiótico, y su tendencia al ascenso, se hizo necesario desarrollar la vacunación como forma de tratamiento preventivo. En el caso de la vacunación antineumocócica, se persiguen tres pilares fundamentales: la inducción de anticuerpos IgG serotipo-específico contra el patógeno, la generación de una respuesta inmune efectiva que prevenga la colonización nasofaríngea y alcanzar una memoria inmunológica capaz de conferirle inmunidad de largo plazo al individuo vacunado.⁽⁵⁴⁾

Existen dos tipos de vacunas contra el neumococo: las vacunas polisacáridicas que utilizan los polisacáridos capsulares como antígenos, y las vacunas conjugadas, en las cuales los polisacáridos

capsulares, o fragmentos de ellos, son conjugados a una proteína portadora para inducir una mejor respuesta inmune.

La primera vacuna antineumocócica fue desarrollada a mediados de la década de 1980 utilizando polisacáridos capsulares de 23 serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F, los cuales representan entre 85-90 % de la ENI en países desarrollados.⁽⁷⁾ Esta vacuna no obtuvo el impacto esperado en la incidencia y mortalidad de casos de neumonía, pues, a pesar de que es capaz de proteger al individuo por periodos de hasta cinco años, no genera memoria a largo plazo, falla en la inducción de la inmunidad tras dosis de refuerzo y posee un bajo o nulo impacto en la colonización nasofaríngea.^(7,34,54) En niños menores de dos años y en adultos mayores de 65 años se ha desaconsejado su uso; sin embargo, en algunos países aún se mantiene vigente su utilización en mayores de 60 años, con una dosis de refuerzo a los cinco o seis años.⁽⁵⁵⁾

La conjugación de polisacáridos capsulares a una proteína portadora revierte la timo-independencia a partir de los epítomos T aportados por la proteína. Así, las vacunas conjugadas permiten desencadenar una respuesta de anticuerpos IgG en infantes menores de dos años e inducir memoria de larga duración.⁽³⁵⁾ Su uso ha disminuido la incidencia de ENI en la población en general en 13,5 % y en niños, un 68,5 %.⁽⁵⁶⁾

La formación de este conjugado polisacárido-proteína permite el reconocimiento e internalización por un linfocito B específico a su porción sacarídica. Esta célula posteriormente procesará péptidos procedentes de la proteína portadora y los presentará en el contexto del MHC clase II a un linfocito T específico previamente activado por una célula dendrítica. La célula B, a través de moléculas coestimuladoras presentes en su superficie, como el CD80, CD86 y CD40, establece una cooperación T-B que le permite al linfocito T secretar citocinas (ejemplo: IL-4, IL-5 e IL-6). Estas moléculas son necesarias para que el linfocito B prolifere y madure hasta célula plasmática productora de anticuerpos específicos contra el patógeno y la generación de clones de memoria específicos que perduran por décadas e inclusive de por vida.⁽¹⁹⁾ Esta cooperación T-B es indispensable para el cambio de isotipo a IgG1 e IgG3, los cuales poseen un importante rol en la opsonofagocitosis y citotoxicidad dependiente del C'.⁽⁵⁴⁾ Además, permite la secreción de IgA1 a nivel de la mucosa con una alta afinidad y especificidad contra los polisacáridos capsulares.⁽³⁵⁾

Los niveles de IgG serotipo-específicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, medidos por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en el suero de individuos posvacunados o por método de

opsonofagocitosis, constituyen el correlato de protección, el cual es vital para el licenciamiento de nuevas vacunas conjugadas.⁽⁷⁾ Este valor de referencia no se debe aplicar a nivel individual, pues no determina un *status* protector total del individuo, sobre todo contra la ENI.⁽³⁴⁾ Aunque este es el criterio regulatorio establecido por la OMS para el registro de nuevas vacunas, hoy se conoce que los niveles de anticuerpos serotipo-específicos necesarios para la protección varían de un serotipo a otro.⁽⁵⁷⁾

La introducción de las vacunas conjugadas en el esquema de vacunación, bajo recomendación de la OMS, se realiza en los dos primeros años de vida, con una dosis inicial a las cuatro semanas y refuerzo entre los 9-18 meses de edad. Se han indicado dos esquemas de administración en infantes: un primer esquema consiste en una dosis inicial subdividida en tres subdosis y cero refuerzo (3p+0) y un segundo esquema donde la dosis inicial es administrada en dos subdosis más un refuerzo (2p+1).^(56,58)

Sin embargo, en esta revisión se considera que el modelo con dosis de refuerzo sería recomendable desde el punto de vista de la dinámica de la respuesta inmune, debido a la existencia de serotipos vacunales más virulentos que no varían sus tasas de ENI una vez administrado la dosis inicial. Al estimular el sistema inmunitario con una dosis más, se obtiene una seroconversión más potente producto a una mayor maduración de la afinidad y la obtención de un título superior de anticuerpos de los isotipos IgG1, IgG3 y sIgA1. Otro motivo se debe a que existen serotipos vacunales donde sus cápsulas son menos inmunogénicas. Al serotipo 6A se precisó duplicarle su concentración durante la composición de preparados vacunales, debido al fenómeno de inmunodominancia.

En la tabla 1 se exponen las principales características de las vacunas conjugadas actualmente disponibles en el mercado.

PCV7-TT: candidato vacunal en Cuba

Desde el año 2004, investigadores cubanos iniciaron el desarrollo de un candidato vacunal contra el neumococo. Basados en la epidemiología global y nacional, en la experiencia mundial de la primera vacuna Prevnar[®] y siguiendo las recomendaciones de la OMS, se diseñó una vacuna que contiene los siete serotipos más importantes a nivel internacional, que incluye los más importante para el país y que se encuentran en las vacunas conjugadas previas. El candidato vacunal (codificado como PCV7-TT durante la fase de desarrollo) está compuesto por 2,2 µg de

polisacáridos de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4,4 µg de 6B, todos conjugados individualmente a toxoide tetánico (TT) y adyuvado con fosfato de aluminio.⁽⁵⁹⁾ Así, la cobertura serotípica de protección esperada para PVC7-TT es de 49,6 %, pero representa el 85,8 % de los identificados como responsables de enfermedad neumocócica en pacientes pediátricos en Cuba.⁽¹⁰⁾ Actualmente, este producto se encuentra en fase II/III de su desarrollo clínico y se ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad en adultos, niños y lactantes.^(59,60,61)

En el ensayo clínico fase I en adultos jóvenes, se utilizó la vacuna polisacáridica PPV23 (Sanofi-Pasteur) como vacuna control, y se demostró que el candidato vacunal cubano es seguro, con un perfil de eventos adversos similar a la vacuna control. Mediante el método de ELISA, se demostró un aumento significativo en la concentración de anticuerpos IgG tras una sola dosis en comparación con los niveles prevacunales. Por técnica de opsonofagocitosis la titulación de anticuerpos opsonofagocíticos fue $\geq 1:8$.⁽⁶⁰⁾

Durante la fase I del ensayo clínico secuencial en niños (4- 5 años, una dosis) y lactantes (7-11 meses, 3 dosis), el candidato vacunal PCV7-TT demostró su seguridad e inmunogenicidad en ambas poblaciones, similar a la vacuna comercial Synflorix[®]. A pesar de que los ensayos fase I cuentan con un tamaño de muestra pequeño, en ambos casos se obtuvieron las primeras evidencias clínicas de protección cruzada anteriormente mencionada.^(59,61)

Tabla. 1 - Vacunas conjugadas y candidato vacunal cubano contra *Streptococcus pneumoniae*^(11,53,54,56,57,62,63,64)

Características	PCV-7 (Prevnar®)	PCV-10 (Synflorix®)	PCV-13 (Prevnar 13®)	PCV7-TT (candidato vacunal)
<i>Serotipos comunes</i>	6B, 14, 18C, 19F, 23F	6B, 14, 18C, 19F, 23F	6B, 14, 18C, 19F, 23F	6B, 14, 18C, 19F, 23F
<i>Serotipos diferentes</i>				
4	Sí	Sí	Sí	No
9V	Sí	Sí	Sí	No
1	No	Sí	Sí	Sí
3	No	No	Sí	No
5	No	Sí	Sí	Sí
6A	No	No	Sí	No
7F	No	Sí	Sí	No
19A	No	No	Sí	No
<i>Proteína portadora</i>	CRM ₁₉₇	NTHi proteína D, TT (18C) y TD (19F)	CRM ₁₉₇	TT
<i>Ayudante</i>	Fosfato de aluminio	Fosfato de aluminio	Fosfato de aluminio	Fosfato de aluminio
<i>Año de registro</i>	2000 en EE. UU.	2008 en Europa	2009 en EE. UU.	No
<i>Recomendaciones</i>	Niños menores de 2 años	Niños menores de 2 años	Uso en adultos y en edades pediátricas	En edades pediátricas

NTHi proteína D: proteína D de *H. influenzae* no tipificable | TT: toxoide tetánico | TD: toxoide diftérico | CRM₁₉₇: mutante no tóxico de la toxina diftérica.

Una vez culminados los estudios fase I, se inició en el año 2014 un ensayo clínico Fase II/III, controlado y aleatorizado, para evaluar la inmunogenicidad y eficacia del candidato vacunal heptavalente contra neumococos en niños preescolares en la provincia de Cienfuegos (RPCEC 00000173). Este ensayo clínico se encuentra en fase de evaluación del informe final por la agencia nacional reguladora CECMED. Los resultados de forma global muestran que el correlato de protección a alcanzar para los niveles de anticuerpos serotipo específicos es $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ para los serotipos vacunales.^(59,61)

Esta inmunización, una vez licenciada, obtendrá una cobertura nacional $\geq 90 \%$ y promete ser costo-efectiva para Cuba, con un impacto similar a las vacunas registradas, lo que permitirá disminuir las tasas de incidencia de la EN en el país.⁽⁴³⁾

Consideraciones finales

Streptococcus pneumoniae es un problema de salud a nivel global, siendo su polisacárido capsular uno de los principales factores de virulencia. Las estrategias de prevención más eficaces se basan en el uso de esta macromolécula como antígeno vacunal para inducir anticuerpos serotipo-específicos. Las vacunas conjugadas han demostrado ser eficaces en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y en la disminución de la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales, lo que ha tenido un impacto relevante en los indicadores de salud en los países donde se han introducido. Cuba ha apostado al desarrollo de un candidato vacunal heptavalente conjugado, cuya composición cubre más del 70 % de los serotipos que circulan globalmente. Este preparado vacunal ha demostrado ser seguro e inmunogénico en ensayos clínicos, por lo que podrá ser licenciado e introducido en el programa nacional de inmunizaciones del país.

Referencias bibliográficas

1. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas TR, *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine*. 2016;34(2016):5604-11. PMID: [27692770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692770/)

2. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(11):1392-8. PMID: [29043417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043417/)
3. Wilson R, Cohen JM, Jose RJ, de Vogel C, Baxendale H, Brown JS. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(3):627-39. PMID: [PMC4351900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351900/)
4. Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Borland ML, *et al*. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case–control study protocol. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020646. PMID: [PMC5857668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305857668/)
5. Rodrigues CMC, Groves H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(3):pii:JCM.01318-17. PMID: [29237789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237789/)
6. Bradshaw JL, Pipkins HR, Keller LE, Pendarvis JK, McDaniel LS. Mucosal Infections and Invasive Potential of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* Are Enhanced by Oligopeptide Binding Proteins AliC and AliD. *mBio*. 2018;9(1):pii:mBio.02097-17. PMID: [29339428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339428/)
7. Mondiale de la Santé O, Organization WH. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper –February 2019– Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l’OMS– février 2019. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2019 [acceso: 15/01/2020]; 94(08):85-103. Disponible en: <https://apps.who.int/int/iris/handle/10665/310970>
8. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Nodar A, Martínez-Lamas L, Vasallo FJ, Álvarez-Fernández M, *et al*. Clinical and microbiological characteristics of unusual manifestations of invasive pneumococcal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):284-9. PMID: [28648390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648390/)
9. Rodgers GL, Klugman KP. Surveillance of the impact of pneumococcal conjugate vaccines in developing countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):417-20. PMID: [26309055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309055/)
10. Toraño Peraza G, Suárez Aspaza D, Abreu Capote M, Barreto Núñez B, Toledo Romaní E, Linares Pérez N. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017 [acceso: 20/08/2019]; 89:172-80. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/151/110>

11. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, *et al.* Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):871-99. PMID: [26085553](#)
12. Figueira Gonçalves JM, Bethencourt Martín N, Pérez Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Viña-Manrique P, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination on exacerbation rates of COPD patients with moderate to severe obstruction. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(4):269-75. PMID: [28585796](#)
13. Georgieva M, Kagedan L, Lu YJ, Thompson CM, Lipsitch M. Antigenic Variation in *Streptococcus pneumoniae* PspC Promotes Immune Escape in the Presence of Variant-Specific Immunity. *MBio*. 2018; 9(2):pii: mBio.00264-18. PMID: [29535198](#)
14. Westerink MJ, Schroeder HW, Nahm MH. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging Dis*. 2012; 3(1):51-67. PMID: [PMC3320805](#)
15. Cao J, Li D, Gong Y, Yin N, Chen T, Wong CK, *et al.* Caseinolytic protease: a protein vaccine which could elicit serotype-independent protection against invasive pneumococcal infection. *Clin Exp Immunol*. 2009; 156(1):52-60. PMID: [PMC2673741](#)
16. Andre GO, Converso TR, Politano WR, Ferraz LF, Ribeiro ML, Leite LC, *et al.* Role of *Streptococcus pneumoniae* Proteins in Evasion of Complement-Mediated Immunity. *Front Microbiol*. 2017 [acceso: 19/06/2019];8:224. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265264>
17. Hoe E, Boelsen LK, Toh ZQ, Sun GW, Koo GC, Balloch A, *et al.* Reduced IL-17A Secretion Is Associated with High Levels of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Fijian Children. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0129199. DOI: [10.1371/journal.pone.0129199](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129199)
18. Pelton SI. Deconstructing Pneumococcal Progression from Colonization to Disease. *Infect Immun*. 2018;86(6):e00225-18. PMID: [29610253](#)
19. Reddinger RM, Luke-Marshall NR, Sauberan SL, Hakansson AP, Campagnari AA. *Streptococcus pneumoniae* Modulates *Staphylococcus aureus* Biofilm Dispersion and the Transition from Colonization to Invasive Disease. *mBio*. 2018; 9(1):pii:mBio.02089-17. PMID: [PMC5760742](#)

20. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 32(2008):199-206. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021)
21. Avci FY, Li X, Tsuji M, Kasper DL. A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design. *Nature Medicine*. 2011;17(12):1602-9. PMID: [22101769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101769/)
22. Toledo ME, Casanova MF, Linares-Pérez N, García-Rivera D, Peraza GT, Pina IB, *et al.* Prevalence of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Among Children 2-18 Months of Age: Baseline Study Pre Introduction of Pneumococcal Vaccination in Cuba. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(1):e22-e8. PMID: [27649366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649366/)
23. Chaguzo C, Cornick JE, Andam CP, Gladstone RA, Alaerts M, Musicha P, *et al.* Population genetic structure, antibiotic resistance, capsule switching and evolution of invasive pneumococci before conjugate vaccination in Malawi. *Vaccine*. 2017;35(35):4594-602. DOI: [10.1016/j.vaccine.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.009)
24. Ohtola JA, Saul-McBeth JL, Iyer AS, Leggat DJ, Khuder SA, Khaskhely NM, *et al.* Quantitative and Functional Antibody Responses to the 13-Valent Conjugate and/or 23-Valent Purified Polysaccharide Vaccine in Aging HIV-Infected Adults. *J AIDS Clin Res*. 2016; 7(3). PMCID: [PMC4857877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4857877/)
25. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev*. 2016;274(1):33-58. PMCID: [PMC5427221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5427221/)
26. Paterson GK, Orihuela CJ. Pneumococci: immunology of the innate host response. *Respirology*. 2010; 15(7):1057-63. PMCID: [PMC2956737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2956737/)
27. Vadesilho CFM, Ferreira DM, Gordon SB, Briles DE, Moreno AT, Oliveira MLS, *et al.* Mapping of Epitopes Recognized by Antibodies Induced by Immunization of Mice with PspA and PspC. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(7):940-8. PMID: [24807052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807052/)
28. Toledo-Romaní ME, Chávez Amaro D, Casanova González MF, Toraño Peraza G, Linares-Pérez N. Colonización nasofaríngea por neumococos en la población infantil cubana, evidencias basadas en estudios de prevalencia. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017 [acceso: 19/12/2018]; 89:86-97. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/197>

29. Khan MN, Pichichero ME. The host immune dynamics of pneumococcal colonization: Implications for novel vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(12):3688-99. PMID: [PMC4514076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24514076/)
30. Janoff EN, Rubins JB, Fasching C, Charboneau D, Rahkola JT, Plaut AG, *et al.* Pneumococcal IgA1 Protease Subverts Specific Protection By Human IgA1. *Mucosal Immunol.* 2014 [acceso: 12/12/2018]; 7(2):249-56. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/mi201341>
31. Codemo M, Muschiol S, Iovino F, Nannapaneni P, Plant L, Wai SN, *et al.* Immunomodulatory Effects of Pneumococcal Extracellular Vesicles on Cellular and Humoral Host Defenses. *MBio.* 2018;9(2):e00559-18. DOI: [10.1128/mBio.00559-18](https://doi.org/10.1128/mBio.00559-18)
32. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue barriers.* 2013; 1(4):e24997. PMID: [PMC3783221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23783221/)
33. Ullah I, Ritchie ND, Evans TJ. The interrelationship between phagocytosis, autophagy and formation of neutrophil extracellular traps following infection of human neutrophils by *Streptococcus pneumoniae*. *Innate Immun.* 2017;23(5):413-23. PMID: [PMC5505230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505230/)
34. Goldblatt D. Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol.* 2000;119(1):1-3. PMID: [10671089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671089/)
35. Weintraub A. Immunology of bacterial polysaccharide antigens. *Carbohydrate Research.* 2003; 338(2003):2539-47. DOI: [10.1016/j.carres.2003.07.008](https://doi.org/10.1016/j.carres.2003.07.008)
36. Horton R, Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense. *Frontiers in immunology.* 2013; 4:200. PMID: [PMC3712224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712224/)
37. Bosch AATM, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzcinski K, Bogaert D, *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine.* 2016;34(2016):531-9. DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.11.060](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.060)
38. Turner P, Hinds J, Turner C, Jankhot A, Gould K, Bentley SD, *et al.* Improved Detection of Nasopharyngeal Cocolonization by Multiple Pneumococcal Serotypes by Use of Latex Agglutination or Molecular Serotyping by Microarray. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1784-9. PMID: [21411589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411589/)
39. Tan KK, Dang DA, Kim KH, Kartasmita C, Kim HM, Zhang XH, *et al.* Burden of hospitalized childhood community-acquired pneumonia: A retrospective cross-sectional

study in Vietnam, Malaysia, Indonesia and the Republic of Korea. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(1):95-105. PMID: [29125809](#)

40. Miyashita N, Yamauchi Y. Bacterial Pneumonia in Elderly Japanese Populations. Jpn Clin Med. 2018;9. PMID: [PMC5804998](#)
41. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2015. 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 bacterianos. Washington, D. C.: OPS; 2018.
42. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imohl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. PLoS One. 2016;11(8):e0161257. PMID: [4985133](#)
43. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Santana Mederos D, Valdés-Balbín Y, García-Rivera D, Vérez-Bencomo V. Evaluation Strategy to Support the Introduction the New Cuban Conjugated Pneumococcal Vaccine in the National Health System. J Vaccines Vaccin. 2018;9(1). DOI: [10.4172/2157-7560.1000385](#)
44. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud de Cuba. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019 [acceso: 10/10/2019]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
45. Toraño Peraza G, Llanes Caballero R, Pías Solis LM, Abreu Capote M, Valcárcel Sánchez M. Serotipos de Streptococcus pneumoniae en Cuba y progresión de la resistencia a la penicilina. Rev Cubana Med Trop. 2010 [acceso: 17/07/2019]; 62(2):157-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000200012
46. Marrero Araújo MdC, García Fariñas A. Bases conceptuales y metodológicas para estimar el costo de las enfermedades neumocócicas en niños en el primer nivel de atención de salud. Revista Cubana de Salud Pública. 2017 [acceso: 19/07/2019]; 43:606-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000400009
47. Dickinson Meneses F, Rodríguez Ortega M, 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](#)

48. Molina Águila N, Dotres Martínez C, Legarreta Peña E, Vega Mendoza D, Piedra Bello M. Behavior of pneumococcal disease at Juan Manuel Marquez pediatric hospital. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017 [acceso: 26 jul 2019]; 89(S1):29-38. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/86/96>
49. Batista Caluff L, González Fernández N, Rojas D, Caridad N, Cobas Limonta N, Jústiz Hernández S, *et al.* Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba “Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira”. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017 [acceso: 27/07/2019]; 89:144-55. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/296/107>
50. Menendez R, Mendez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, *et al.* Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):659. DOI: [10.1186/s12879-017-2754-5](https://doi.org/10.1186/s12879-017-2754-5)
51. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clinical microbiology reviews*. 2016; 29(3):525-52. PMID: [PMC4861989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111989/)
52. Wang C-Y, Chen Y-H, Fang C, Zhou M-M, Xu H-M, Jing C-M, *et al.* Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine*. 2019;98(24):e15942. PMID: [PMC6587637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166637/)
53. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Casanova González MF, Paredes Moreno B, Váldez Balbín Y, Santana Mederos D, *et al.* New Cuban pneumococcal vaccine, from available scientific evidence to the strategy of clinical and impact evaluation. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017 [acceso: 18/11/2019]; 89(S1):181-96. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=78069>
54. Beral AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933-44. PMID: [PMC5461988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111988/)
55. Chen J, O’Brien M, Keri Yang H, *et al.* Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for adults in United States. *Adv Ther*. 2014; 31(4):392-409. PMID: [PMC4003344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833344/)

56. Principi N, Esposito S. Serological criteria and carriage measurement for evaluation of new pneumococcal vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(6):1494-500. PMID: [PMC4514156](#)
57. Principi N, Esposito S. Prevention of Community-Acquired Pneumonia with Available Pneumococcal Vaccines. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(1). PMID: [PMC5297665](#)
58. Collins AM, Wright AD, Mitsi E, Gritzfeld JF, Hancock CA, Pennington SH, *et al.* First human challenge testing of a pneumococcal vaccine. Double-blind randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2015;192(7):853-8. PMID: [26114410](#)
59. Dotres Martínez C, Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Delgado YR, Puga Gómez R, Paredes Moreno B, *et al.* Safety and immunogenicity of the Cuban heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. Results from a double-blind randomized control trial Phase I. *Vaccine.* 2018;36(2018):4944-51. PMID: [30005948](#)
60. González N, Paredes B, Pérez S, Mirabal M, Rivero I, González CA, *et al.* Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults. *MEDICC Review.* 2015 [acceso: 12/01/2020]; 17(4):32-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64535>
61. Dotres Martínez C, Puga Gómez R, Ricardo Y, Brono CR, Paredes Moreno B, Echemendía V, *et al.* Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine.* 2014 [acceso: 13/01/2020]; 32(2014):5266-70. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25068497>
62. Schlingmann B, Castiglia KR, Stobart CC, Moore ML. Polyvalent vaccines: High-maintenance heroes. *PLoS Pathog.* 2018;14(4):e1006904. DOI: [10.1371/journal.ppat.1006904](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006904)
63. Moffitt K, Malley R. Rationale and prospects for novel pneumococcal vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(2):383-92. PMID: [PMC5049723](#)
64. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1780-9. PMID: [29020171](#)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Curación de datos: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Análisis formal: No.

Adquisición de fondos: No.

Investigación: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Metodología: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Administración del proyecto: Adrian Zelada Valdés.

Recursos: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Software: No.

Supervisión: Adrian Zelada Valdés.

Validación: No.

Visualización: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Redacción – borrador original: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.

Redacción – revisión y edición: Adrian Zelada Valdés y Mileydis Cruz Quevedo.