

VACUNAS E INFECCIONES RESPIRATORIAS

VACCINES AND RESPIRATORY INFECTIONS

DR. RODOLFO VILLENA (1)

(1) Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes. Profesor Asistente Departamento de Pediatría, Campus Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Email: rvillenam@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Las vacunas han demostrado ser una excelente estrategia para reducir la morbimortalidad en infecciones respiratorias, con un perfil de seguridad adecuado. Nuestro PNI incorpora varias de ellas con este objetivo, logrando resultados de alto impacto a nivel de salud pública. Para que esto prosiga se requiere de nuestro compromiso y conocimiento para estimular, difundir y obtener altas tasas de cobertura, de manera de lograr efectos de protección indirecta, conocidos como inmunidad comunitaria. Por otro lado, se debe mantener la vigilancia epidemiológica de los agentes inmunoprevenibles para conocer su oscilación temporal, serogrupos, sero y/o genotipos, de manera de establecer directrices adecuadas de edad y esquemas de vacunación para la población. Debemos avanzar en estos temas y realizar estudios de efectividad de las vacunas que hemos introducido, para conocer su aporte en la prevención de infecciones respiratorias, de manera de objetivar sus beneficios, conocer el impacto en poblaciones de riesgo y avanzar en la vacunación de embarazadas, para otorgar mejores estrategias de prevención a nuestra población.

Palabras clave: Vacunas, infecciones respiratorias, Programa Nacional de Inmunización.

SUMMARY

Vaccines have proven to be an excellent strategy to reduce morbidity and mortality in respiratory infections, with an adequate safety profile. Our national immunization program incorporates several of them, achieving high impact results in public health. To keep this goal, is required our compromise and knowledge to stimulate, disseminate and obtain high coverage rates to achieve herd immunity effects. On the other hand, epidemiological surveillance of vaccine agents must be maintained to know their temporary changes in agents, serogroups, sero and/or genotypes, in order to establish appropriate guidelines of age and vaccination schemes for the population. We must move forward on these issues and perform studies of vaccines effectiveness, to put in evidence their contribution in the prevention of respiratory infections, so highlight their benefits, knowing the impact on populations at risk and advance in the vaccination of pregnant women, to provide better prevention strategies to our population.

Key words: Vaccines, respiratory infections, national immunization program.

INTRODUCCIÓN

Una de las intervenciones más exitosas en Salud Pública ha sido la introducción de campañas y programas de vacunación a nivel mundial, logrando reducir e incluso erradicar enfermedades con alta morbilidad y mortalidad. Se estima que gracias a ellas se han evitado más de 3 mil millones de casos de enfermedades y se salvarán 25 millones de muertes entre el periodo 2011 al 2020 (1,2). Chile fue uno de los pioneros en inmunizaciones masivas en Latinoamérica, con un **Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI)** de gran prestigio, el cual forma parte de una acción conjunta de las naciones del mundo, a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para el control, eliminación y erradicación de enfermedades inmunoprevenibles que producen alta morbilidad y mortalidad en la población. Nuestro PNI está compuesto por un conjunto de vacunas destinadas a proteger a la población a lo largo de todo el ciclo vital, cuyo calendario se modifica dinámicamente acorde a las necesidades epidemiológicas y acuerdos internacionales (ver Figura 1). Las enfermedades respiratorias infecciosas son causa relevante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, por lo que el desarrollo de estrategias de prevención a través de vacunas ha sido una tarea desde los inicios de estas, como ocurrió con el desarrollo de el bacilo de *Calmette-Guerin* para la tuberculosis. Nuestro PNI tiene incorporado varias vacunas que protegen contra distintas infecciones respiratorias, tales como neumonía, epiglotitis, gripe, otitis media aguda, coqueluche, difteria, tuberculosis y sarampión. El objetivo de este artículo será mencionar las vacunas relacionadas con la prevención de infecciones respiratorias, con foco en las incluidas en nuestro PNI.

VACUNAS ESPECÍFICAS

1. TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema de salud pública mundial y su control prioridad de salud global. Corresponde a una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*, cuya prevalencia mundial supera los 30 millones de personas, con una incidencia de 8 millones de casos nuevos al año, siendo considerada actualmente como la primera causa de muerte a nivel mundial por una enfermedad infecciosa (3). En Chile, su incidencia es mayor en los extremos del norte y el sur, pero la Región Metropolitana concentra el 40% de los casos del país (4). El bacilo de *Calmette-Guerin* es una de las vacunas más antiguas disponibles utilizadas en la actualidad y la única licenciada contra tuberculosis. Está constituida por bacilos vivos atenuados, preparada a partir de cultivos de una

subcepa que proviene de la cepa madre del bacilo bovino de *Calmette-Guerin*. Ha sido administrada en miles de millones de personas, siendo parte de distintos programas de vacunación nacionales en el mundo (3,5). Los mecanismos inmunológicos por los cuales induce protección aún no son completamente comprendidos, por lo que no se dispone de un correlato de protección confiable, planteándose un rol sobre la maduración del sistema inmune innato y activación de células T CD4+ y CD8+, generando células T de memoria central, pero no por un largo periodo de tiempo, por lo que se perdería la protección dentro de 15 a 20 años posterior a la vacunación (6,7). Administrada ampliamente en Chile desde 1949. Su indicación actual es en todo recién nacido, mayor de 2 kg de peso, 1 dosis de 0.05 ml, hasta los 12 meses de edad y de 0.1 ml para los mayores de 1 año, estrictamente por vía intradérmica. En Chile no se recomienda vacunar a mayores de 4 años, independiente de su procedencia, ni a menores de 4 años procedentes del extranjero no vacunados con BCG que tienen planeado estar menos de 6 meses en nuestro país, excepto que residan en zonas de mayor incidencia de TB (3). Su nódulo de induración en el sitio de inyección disminuye gradualmente y es reemplazado por una lesión ulcerada local que cura espontáneamente dejando una cicatriz despigmentada plana o deprimida. Las reacciones locales importantes, abscesos y úlceras extensas, suelen ser consecuencia de una inadecuada técnica de administración, con inyección demasiado profunda. Los test tuberculínicos deben ser positivos tres meses después del BCG en el 95% de los casos (8). En situaciones de sobredosis aumenta el riesgo de reacciones adversas locales, linfadenitis supurativas e inclusive una cicatriz excesiva. Sus contraindicaciones son las generales de todas las vacunas; cuando clínicamente existe enfermedad tuberculosa; personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas; neonatos con menos de 2kg de peso al nacer o pacientes con desnutrición grave y niños con enfermedades cutáneas generalizadas (3).

Las vacunas BCG proveen una robusta protección contra mortalidad por meningitis y TB miliar en la infancia, sin embargo su impacto en TB en adolescentes y adultos, donde se concentran los casos, es altamente variable, con una protección global del 50%, por lo que su inmunogenicidad y eficacia son objeto de controversia, lo que ha motivado el desarrollo científico en miras de obtener nuevas vacunas para ello. Técnicas biotecnológicas y de genética molecular se han desarrollado para permitir avanzar en este aspecto, como vacunas de subunidades (mezcla de proteínas de *M tuberculosis*); vacunas DNA; vacunas que utilizan vehículos virales; vacunas recombinantes BCG (inserción de genes foráneos o sobreexpresión

de genes nativos); y auxótropos y mutantes (cepa virulenta atenuada mediante delección genética de factores de virulencia, presentando perfil de seguridad y biodistribución semejante a BCG, con niveles altos de protección en estudios preclínicos. Todos estos candidatos deben demostrar eficacia en las distintas fases de la TB, tales como enfermedad, infección, latencia y/o cura, además de ser evaluadas en el contexto de las zonas epidemiológicas donde existe coinfección con virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) (6,9,10).

2. DIFTERIA

Enfermedad producida por *Corynebacterium diphtheriae*, cuya potente exotoxina posee una dosis letal mínima inferior a 0.1 mg/kg. La incidencia de difteria ha disminuido drásticamente desde la introducción de la vacunación masiva en la década de los 40-50's, llegando a ser virtualmente eliminada desde 1970. Los últimos casos notificados en Chile fueron en el año 1996, sin presentarse nuevos casos hasta marzo del año 2016, en que se notificó un caso de difteria cutáneo importado (11). El reservorio es humano y los portadores son generalmente asintomáticos. Su mecanismo de transmisión es mediante contacto con un paciente o portador. Su transmisibilidad se prolonga hasta la desaparición de bacilos virulentos de las secreciones y lesiones, teniendo una duración aproximada de 2 semanas. Su incubación por lo general dura de 2 a 5 días (rango 1-10 días). El toxoide diftérico se produce por crecimiento de *C. diphtheriae* toxigénico en medio líquido, inactivado con formaldehído y se utiliza solo o combinado con otros antígenos vacunales en dosis entre 10 a 20 unidades de floculación (Lf) y de menos de 2 Lf en dosis para mayores de 4 años. Después de una serie primaria de tres dosis en adultos y cuatro dosis en niños, espaciadas adecuadamente, un 95% de los sujetos vacunados estaría por encima del nivel de protección frente a la enfermedad. Su eficacia clínica se ha estimado en un 97%. Con el tiempo los niveles de anticuerpos detectados van disminuyendo, pero podrían persistir títulos protectores al menos 10 años después de la última dosis. Se recomienda la inmunización universal a partir de los 2 meses de vida, utilizando vacunas combinadas. Del mismo modo, se indica su administración en adultos que no hayan sido vacunados en la infancia o en los que hayan transcurrido más de 10 años desde la última dosis de recuerdo, con dosis y presentaciones idealmente combinadas con toxoide tetánico y pertussis acelular, en pauta similar a la establecida para el toxoide tetánico. Para los contactos cercanos y personal sanitario que han estado en contacto con un caso deben recibir una dosis de vacuna, adecuada a su edad, si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis de recuerdo. La interrupción

de calendario vacunal o el retraso en dosis subsiguientes no reduce la inmunidad final, por lo que no es necesario reiniciar una serie vacunal independientemente del tiempo transcurrido entre las dosis. Su administración es vía intramuscular, sus efectos adversos son escasos, principalmente reacciones locales (eritema e induración con o sin dolor local) y sus contraindicaciones son las generales de las vacunas (12).

3. COQUELUCHE

El coqueluche, cuyo agente causal es *Bordetella pertussis*, es una de las enfermedades transmisibles más contagiosas, pudiendo ser adquirida por el 90% de los contactos susceptibles, siendo los menores de 6 meses, adolescentes y adultos los más expuestos para padecer esta enfermedad. Se transmite fundamentalmente por contacto directo con secreciones respiratorias de los individuos enfermos. Su contagiosidad puede durar hasta 3-4 semanas del inicio del período de estado, siendo más alta en la fase prodrómica o catarral de la enfermedad, previa a la aparición de la tos paroxística. Los niños menores de 6 meses, que no tienen la fuerza necesaria para toser no presentan paroxismos si no apneas (13). En los últimos años, la proporción de casos en mayores de 10 años se ha incrementado, lo que es muy relevante ya que los adolescentes y adultos jóvenes juegan un rol importante en la transmisión de la enfermedad a los lactantes. No existe total claridad de las causas de este fenómeno, planteándose como responsables los avances en los métodos diagnósticos o de vigilancia epidemiológica, pérdida de inmunogenicidad de la vacuna y/o cambios estructurales en la cepa bacteriana que la hace menos susceptible a los anticuerpos inducidos por las vacunas (14).

Los menores de 1 año son el grupo de mayor riesgo de enfermar, presentando en nuestro país una tasa de 137.7 casos por 100 mil habitantes, con un 82% de los casos en menores de 6 meses (13), ya que este grupo no ha sido vacunado, o bien tienen un esquema primario de vacunación incompleto, siendo habitualmente contagiado por un familiar cercano en el 75% de los casos (15). Esto pone de manifiesto la utilidad de las estrategias de vacunación con *Pertussis* acelular en cada embarazo, durante el 2^{do} o 3^{er} trimestre, hasta al menos 15 días antes del parto, independiente del intervalo desde vacunación previa con dT o Tdap, de manera de transferir altos títulos de anticuerpos para disminuir la incidencia en el grupo etario menor de 6 meses. Esta estrategia se encuentra dentro de las recomendaciones actuales de la OMS (15). Diversos estudios han demostrado una efectividad de esta estrategia cercana al 90%, reducción en letalidad hasta del 87%, principalmente en los menos de 3 meses,

con un excelente perfil de seguridad para la embarazada y el recién nacido (16-20). La inmunogenicidad de la vacuna oscila entre 50% a 85%, según diferentes estudios, variando entre distintas vacunas. La eficacia frente a la enfermedad clínica es del 70-90% durante 2-5 años. En niños la inmunidad disminuye 5-10 años post vacunación, no prolongándose más allá de 12 años tras la administración de la última dosis de vacuna. Su efectividad se obtiene solamente después de la 3^{era} dosis, por lo que es fundamental mantener a los niños con todas sus vacunas al día, sugiriéndose que esquemas con presentaciones de células enteras tendrían menor incidencia de brotes por coqueluche comparado con aquellos que recibieron presentaciones acelulares. Esto aparentemente se debería al tipo de inducción inmunológica de las vacunas celulares, lo que le daría una mejor persistencia de anticuerpos y menor transmisibilidad del agente en caso de ser infectado (15). Se introdujeron desde 1954 en Chile. Actualmente se administran tres dosis primarias, a los 2, 4, 6 meses, con refuerzos a los 18 meses de vida, con componente de células enteras, y en 1^o y 8^{vo} básico con componente acelular. Adultos con antecedente de vacunación desconocida, deben recibir un esquema de 3 dosis, separando las dos primeras por 4 semanas al menos y la tercera dosis a los 6-12 meses después de la segunda dosis. En caso de vacunación incompleta se debe recibir solamente las dosis faltantes (13).

Las vacunas celulares son muy reactogénicas, por ello no se recomiendan en personas mayores de 7 años. Sus reacciones adversas se clasifican en reacciones leves, las que aparecen por lo general a las 4-12 horas de administrada la vacuna, destacando las locales (dolor, tumefacción, eritema e induración), presentes en aproximadamente el 50% de los vacunados y las sistémicas (autolimitadas, tales como fiebre, anorexia, vómitos, somnolencia, tos leve, irritabilidad y malestar general). Las reacciones graves son raras, destacando la aparición de fiebre superior a 40°C, llanto persistente, convulsiones aisladas y episodio hipotónico-hiporeactivo. Estas alteraciones no causan secuelas y no constituyen una contraindicación absoluta para continuar la pauta vacunal, si bien en estos casos es aconsejable la utilización de vacunas acelulares. Ambas formulaciones se encuentran contraindicadas en caso de encefalopatía inducida por componente *Pertussis*. Las recomendaciones en niños que padecen enfermedades neurológicas indican diferir o suspender definitivamente la vacunación frente a enfermedad neurológica progresiva con retraso psicomotor y/o retrasar la vacunación hasta que se haya descartado la existencia de una enfermedad neurológica de carácter progresivo cuando existan antecedentes personales de convulsiones. Los antecedentes

familiares de convulsiones no constituyen una contraindicación (1).

4. HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

El 90-95% de las infecciones sistémicas debidas a este microorganismo, eran causadas por cepas capsuladas del serotipo b. Su mayor incidencia se describe en niños entre los 3 y los 24 meses (80% de los casos), siendo absolutamente infrecuente en los mayores de 5 años. El reservorio es exclusivamente humano. Tanto las formas capsuladas como las no capsuladas forman parte de la flora del tracto respiratorio superior. La transmisión de *H. influenzae* tipo b (Hib) se realiza a través de las gotitas de saliva que vierten al exterior las personas colonizadas o enfermas (tos o estornudos), o bien por contacto directo con sus secreciones respiratorias. Las vacunas conjugadas contra Hib presentan niveles de eficacia cercanos al 100%, corroborándose con la casi desaparición de casos de la enfermedad invasora en los países que la han introducido en sus calendarios con coberturas adecuadas (21,22). Se ha comprobado que reduce el estado de portador nasofaríngeo, dificultando la transmisión del microorganismo. En el adulto con inmunodepresión y en los esplenectomizados, la respuesta inmune puede ser menor, aconsejándose la vacunación de estos individuos lo más precozmente posible. Su introducción en el PNI chileno desde 1996 a la fecha ha logrado una drástica disminución de casos por este agente, llevándolo prácticamente a su eliminación como causa de enfermedad invasora. Actualmente utilizamos una vacuna con oligosacáridos de *H. influenzae* tipo b conjugados con proteína mutante atóxica de toxina diftérica CRM197, en una presentación combinada con DTPeVHB, en una serie primaria de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) y un refuerzo a los 18 meses. Existen formulaciones monovalentes que pueden ser administradas en pacientes con contraindicación de vacunas con componentes *Pertussis* y/o en asplénicos (1).

5. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

El Streptococcus pneumoniae es un coco grampositivo, capsulado, que se dispone agrupado en parejas. Se han identificado 90 serotipos según las diferencias antigénicas de sus polisacáridos capsulares. La enfermedad neumocócica constituye una de las diez primeras causas de muerte en los países desarrollados. Se estima que el 15 a 30% de todas las neumonías son debidas a neumococo, siendo el agente etiológico más frecuente de las neumonías adquiridas en la comunidad y otitis media aguda. Los lactantes y las personas mayores de 60 años son los grupos que presentan una mayor susceptibilidad a la infección, con una letalidad elevada (28% en la neumonía grave y 50% en la neumonía bacteriémica) en este último grupo.

El único reservorio es el hombre, como flora habitual de la rinofaringe, principalmente lactantes y preescolares, estimándose que el 20 a 30% de los escolares y 15 a 20% de los niños mayores en nuestro país están colonizados (1,23,24).

La incidencia de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en la era prevacunación programática en Chile en menores de 1 año se situaba entre 90.6 casos por 100.000 habitantes. El 40% de estos casos se producía en menores de 6 meses, con una letalidad de 48%. El 2011 se introdujo en nuestro PNI la vacuna conjugada 10 valente (PCV10). Al comparar el período prevacunal, años 2007-2010, con respecto al postvacunal, 2012-2015, se observó una reducción general de 21.7% del total de cepas confirmadas de *S. pneumoniae*, y del 61.9% en menores de 2 años (25). De los serotipos contenidos en PCV10, los que han tenido una mayor disminución son el 5 (80.6%), 1 (74.8%) y 14 (60.8%), sin embargo, actualmente estamos evidenciando un reemplazo en los serotipos causantes de ENI, con predominio del 19A, quien aumentó en 66.4% entre ambos períodos; y del serotipo 3, el cual aumentó en 128.7% en el mismo períodos, fenómeno descrito en otros países luego de introducir la vacuna conjugada 7 valente (PCV7), además de un aumento global de la ENI en adultos (25,26). Nuestro PNI en este momento tiene incorporada el uso programático de PCV10 en lactantes fuera de Región Metropolitana, vacuna conjugada 13 valente (PCV13) para lactantes de la Región Metropolitana y en grupos de riesgo mayores de 2 años de edad y vacuna polisacárida 23 valente (PPSV23) en adultos. La eficacia en EE.UU. luego de la incorporación programática de PCV7 el año 2000 demostró una caída en la incidencia de infección neumocócica desde 29.2 en 1998 hasta 17.3/100000 habitantes el 2001, con impacto en la circulación global y en la disminución de la resistencia antimicrobiana (27,28). Su inducción de inmunidad comunitaria benefició inclusive a adultos, con caída en la tasa de hospitalizaciones de un 63%, meningitis en 59% y otras infecciones invasoras en 69%. Su mayor impacto ha sido en bacteriemias y meningitis. Respecto de su impacto en neumonía, varios estudios han demostrado que por cada caso de neumonía bacteriémica prevenida se previenen 12 casos de neumonía clínica hospitalizada y 7 casos de neumonía radiológicamente confirmada, por lo que los valores más bajos de efectividad comparada contra la enfermedad invasora deben ser interpretados con cautela (27,29,30).

Vacuna polisacárida 23-valente. Es una vacuna polivalente compuesta por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20,

22F, 23F y 33F. Estos representan a los agentes causales del 85 a 90% de las infecciones invasoras y también corresponden en general a las cepas con mayor resistencia a antimicrobianos e incluye todos los serotipos más prevalentes en Chile. Más de un 80% de los adultos sanos presentan una respuesta específica de antígeno a las dos o tres semanas, con distinta magnitud para cada serotipo. En adultos jóvenes y sanos los anticuerpos persisten como mínimo 5 años. No es inmunógena en los niños menores de 2 años y es menos eficaz en los mayores de 65 años y en inmunosuprimidos. En niños con síndrome nefrótico, asplénicos e inmunodeprimidos los anticuerpos comienzan a disminuir a los 3 a 5 años de la vacunación, por lo que en estos casos se recomienda reforzar la inmunización según corresponda. La eficacia de la vacuna en la prevención de ENI ha sido cuestionada en distintos meta-análisis, por lo que su recomendación está cada vez más restringida. Respecto de neumonías en el adulto mayor, ensayos clínicos controlados y randomizados no son consistentes en demostrar su eficacia, menos aún en quienes padecen de patologías de base o son inmunosuprimidos. El 50% de los vacunados presentan efectos secundarios locales leves (inflamación, induración y eritema en el lugar de la inyección). En Chile está indicada en los adultos de 65 años o más. Las coberturas alcanzadas se mantienen subóptimas lo que hace necesario establecer nuevas estrategias para mejorar este beneficio. Se administra por vía IM o subcutánea, una dosis de 0.5ml. En Estados Unidos se recomienda actualmente que en caso de requerirse la vacunación en mayores de 65 años, lo ideal sería utilizar primero vacuna conjugada, 12 meses antes, para luego aumentar los títulos con un refuerzo de polisacárida, por el riesgo de que se presente un fenómeno de hipo-respuesta. Si es que primero se vacunó con polisacárida el intervalo para uso de vacuna conjugada también sería de 12 meses en este grupo etario. En casos de inmunocomprometidos, asplénicos funcionales o anatómicos, implantes cocleares, fístulas de líquido céfalo raquídeo, el intervalo debiese ser al menos 2 meses con la conjugada y 5 años entre las polisacáridas. No se recomiendan dosis adicionales a los mayores de 65 años. El antecedente de reacción anafiláctica tras la vacunación es una contraindicación absoluta para su uso (1,23,31,32).

Vacuna conjugada 10 valente. Fabricada a partir de polisacáridos capsulares de diferentes serotipos, conjugados con proteína D, en ocho de sus serotipos, y proteínas mutantes no tóxicas de las toxinas diftérica y tetánica para otros dos serotipos de manera de mejorar su eficacia en menores de dos años. En el PNI se está utilizando a partir del 2011 para niños nacidos desde el 01 de noviembre del 2010. Inicialmente se administró mediante

un esquema de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses más un refuerzo a los 12 meses. Desde el 2012 el esquema de vacunación eliminó la dosis de los 6 meses, excepto para los nacidos antes de las 37 semanas de gestación. Otorga cobertura contra serotipos 1, 5, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, con cobertura para ENI cercana a un 67.9% en Chile (23). Sus estudios de no inferioridad en relación a PCV 7 son robustos, lo que le permitió su aprobación y licencia de uso. La respuesta inmune ha sido aceptada como un buen marcador de la eficacia y ha sido determinada mediante concentración de medias geométricas de anticuerpos e 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 µg/ml (33). No existe evidencia de protección contra otitis media aguda por *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT). Su conjugación a una proteína convierte al polisacárido en timo-dependiente, confiriendo una mayor respuesta de anticuerpos, memoria inmunológica y mejor afinidad por el microorganismo. Se encuentra aprobada en Chile para su uso en niños a partir de las 6 semanas de vida hasta los 2 años de edad. Después de la serie primaria más del 97% de los niños alcanzan concentraciones de anticuerpos protectores, reduciendo además el estado de portador nasofaríngeo y por tanto la circulación del neumococo, ya que generan inmunidad a nivel de las mucosas, tópico aún no aclarado para HiNT. En relación a la eficacia vacunal para neumonía, un estudio realizado en latinoamérica en niños entre 6 y 16 semanas al momento de enrolarse la estimó del 18.2% (IC 95%: 5.5-29.1) en esquema 3+1 contra neumonía probablemente bacteriana adquirida en la comunidad; de 23.4% (IC 95% 8.8-35.7) para neumonía consolidante según criterios OMS; de 100% (IC 95% 74.3-100) para serotipos vacunales y de 65% (IC 95% 11.1-86.9) para toda ENI (34). Respecto de impacto en ENI por serotipos vacunales, un estudio realizado en Finlandia demostró una efectividad con esquema 2 + 1 de 91.8% (IC 95% 58.3 - 99.6) en menores de 2 años y de 86% en menores de 2 y 5 años en Brasil y Kenia respectivamente (31,35). Estudios de efectividad contra toda neumonía demuestran valores del 13 al 28%. Respecto de OMA, la efectividad reportada sería del 16% (36). En general, entre el 7% y el 23% de vacunados presentan manifestaciones locales leves. Se administra por vía intramuscular. 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. La hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, incluyendo las proteínas transportadoras es una contraindicación de vacunar (23).

Vacuna conjugada 13 valente. Fabricada a partir de polisacáridos capsulares de diferentes serotipos, conjugados con CRM197. En el PNI se está utilizando a partir del 15 de febrero del 2016 para niños que inician su vacunación en la Región Metropolitana en esquema de 2, 4 y 6 meses, con refuerzo a los 18 meses y para sujetos mayores de 2 años en situaciones especiales. Otorgan protección complementaria a PCV10 contra serotipos 3, 6A y 19A lo que aumentaría la cobertura hasta un 87% para ENI en Chile, en menores de cinco años (25,26). Se encuentra aprobada para su uso a partir de las 6 semanas de vida en adelante. Después de la serie primaria más del 98% de los niños alcanzan concentraciones de anticuerpos protectores, reduciendo además el estado de portador nasofaríngeo (37). En relación al impacto en neumonía de toda causa, se ha estimado que se reduciría entre un 33% a 56% en niños (30,38,39). Un estudio en Tennessee, EE.UU., evaluó el impacto de PCV7 y PCV13 en toda causa de neumonía en lactantes, objetivándose una reducción del 72% en comparación con la era prevacunal (28). En relación a prevención de OMA, la efectividad mejoraría con vacunaciones desde temprana edad y no cuando ya se presentan recurrencias, sin embargo la información cada vez es más favorable, ya que reducciones de 6 a 7% de las OMA podrían ser muy valiosas visto desde la salud pública (40). Diversos y heterogeneos estudios de efectividad han demostrado valores de reducción más altos que los calculados teóricamente, con disminución de hasta 28% de OMA y 23% menos requerimiento de colleras (31,40,41). Por otro lado, estudios respecto de inmunidad comunitaria, debido a su impacto en colonización nasofaríngea, han demostrado disminuciones del orden del 64% en incidencia de ENI por serotipos adicionales de PCV13 y 25% de reducción en incidencia de todas las ENI en sujetos mayores de 65 años (27,31).

6. SARAMPIÓN

El virus del sarampión pertenece al género *Morbillivirus*, de la familia *Paramyxoviridae*. Puede producir neumonía, ceguera y secuelas neurológicas, entre otras manifestaciones clínicas, además de muerte. No posee tratamiento específico. Antes de la introducción masiva de la vacunación era una enfermedad de distribución universal, con elevada morbilidad y mortalidad, esta última principalmente en el menor de 1 año, lo que se logró revertir del orden del 95-99% en los países desarrollados con la introducción de la vacunación. El único reservorio del virus es el hombre. Se transmite con gran facilidad a través de las secreciones nasofaríngeas de las personas infectadas. Cada caso de sarampión puede generar otros 12 a 18 casos entre contactos susceptibles. Su periodo de transmisibilidad es de dos a cuatro días antes del inicio del exantema hasta cuatro días después de la aparición del

mismo. Su período de incubación promedio es de 10 días (rango 7-18 días). En Chile la introducción de vacuna de sarampión desde 1963, asociada a campañas de puesta al día y de seguimiento, han logrado su eliminación, interrumpiéndose a partir de 1993 la transmisión endémica, presentándose posteriormente solo casos y brotes asociados a importación del virus, siendo declarado libre de sarampión autóctono desde el 2012 (42,43).

La vacuna de virus vivos atenuados mediante pases repetidos en células del embrión de pollo, o en células diploides humanas produce una doble respuesta, humoral y celular, siendo detectables anticuerpos tipo IgG, IgA e IgM en suero y secreciones nasales a los 15 días, con un 95% de seroconversión en individuos vacunados mayores de 15 meses de edad. Cuando se administra a los 12 meses, los porcentajes de seroconversión son algo menores, entorno al 90%, debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Presenta una eficacia protectora del 90-95%, o incluso mayor, por lo que está indicado su uso sistemático en la población infantil y de adultos susceptibles con el objetivo de mantener altas coberturas y sistemas de vigilancia adecuados que nos permitan caminar hacia su erradicación. Por lo mismo, se deben realizar campañas de seguimiento cada 4 a 5 años por el acúmulo de susceptibles y considerar situaciones epidemiológicas de alto riesgo como eventos internacionales masivos en la región o el país. Por otro lado se debe verificar la inmunidad a sarampión y rubéola antes de la llegada al país de inmigrantes/trabajadores, migrantes/agencias internacionales y/o fuerzas de paz, y considerar las situaciones de turismo/visitantes/residentes de la región de las Américas antes de viajar a áreas de alto riesgo (42,43).

En Chile la vacunación frente al sarampión de la población infantil se realiza con la vacuna combinada triple vírica en 2 dosis, la primera a los 12 meses de edad y la segunda al cursar primero básico, como refuerzo inmunógeno y para paliar posibles fallos vacunales primarios o secundarios. La administración de la vacuna dentro de las 72 horas siguientes a la exposición a un caso de sarampión puede prevenir el desarrollo de la enfermedad clínica en algunos casos, siendo la dosis administrada válida para el cumplimiento del calendario vacunal sólo si ha sido administrada a edad superior a los 12 meses. En caso de brote, la primera dosis puede administrarse entre los 6 a 11 meses con vacuna monovalente o, en su defecto, triple vírica, no siendo contabilizada como parte de las 2 dosis del PNI. En general es muy bien tolerada. Puede administrarse cuando han transcurrido al menos 3-6 meses desde la finalización de la quimioterapia/radioterapia, siempre y cuando la enfermedad de base esté en remisión. En rela-

ción a los esteroides, se recomienda un intervalo de 1 mes cuando un paciente recibe dosis altas de ellos durante más de dos semanas. La administración de inmunoglobulinas y hemoderivados puede disminuir la inmunogenicidad de la vacuna dependiendo de la dosis administrada. Sus contraindicaciones además de las generales de las vacunas, incluyen a la embarazada e inmunodeficiencias. Actualmente en los alérgicos al huevo sólo se recomienda precaución especial, como vacunar bajo vigilancia hospitalaria, pero no se considera contraindicación, si la reacción alérgica previa fue de tipo anafiláctico (42,43).

7. GRIPE

La gripe está producida por virus influenza, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. Hay tres géneros de virus gripales el A y B son los más importantes, mientras el C tiene escasa importancia patológica. En su envoltura lipídica se encuentran las glicoproteínas que caracterizan los antígenos superficiales de los virus, como la neuraminidasa (N) y la hemaglutinina (H). La gripe es un importante problema de salud pública, tanto por la morbilidad y mortalidad que puede provocar directa o indirectamente (en pacientes con patologías de base), como por los costos económicos y sociales que origina. Se da tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo y aproximadamente el 10% de la población se ve afectada anualmente. La enfermedad se presenta en forma de brotes epidémicos, habitualmente todos los años y durante los meses fríos, en instituciones cerradas y en condiciones de hacinamiento, ya que la transmisibilidad del virus es una de las más altas de todas las infecciones humanas con una tasa de ataque anual del 15 al 42% en preescolares y escolares. Toda la población es susceptible al virus de la gripe. Sólo el virus influenza A produce cambios antigénicos, con acumulación de mutaciones en H y N (*drift*) y captación de H o N novel desde subtipos (*shift*), lo que puede dar origen ocasionalmente a pandemias, con elevada mortalidad. Las cepas o subtipos H1N1 y H3N2 son de importancia humana. Su incubación puede durar de 1 a 4 días, con una media de 2 días, lo cual explica su rápida propagación. La clínica comienza de forma abrupta, sin pródromos. La única fuente de infección es el hombre enfermo o portador de formas paucisintomáticas. La transmisión ocurre siempre por mecanismo respiratorio directo, dada la labilidad del virus en el medio ambiente. Durante las epidemias, la tasa de gripe entre los niños es muy alta (40% en los preescolares y 30% los escolares) transmitiendo la enfermedad al resto de la comunidad, ya que excretan títulos muy altos de virus durante un periodo de hasta 2 semanas. El período de transmisibilidad abarca desde el día previo hasta 5 días después de la aparición de la sintomatología o más en niños. La mayoría de las muertes se confirman en

ancianos y personas con co-morbilidades (44,45).

La vacunación de los niños tiene un impacto muy importante en la morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe del adulto. Un estudio realizado entre el CDC y ocho ministerios de salud de América Latina demostró que la vacunación previno más de 50% de hospitalizaciones confirmadas por influenza en niños menores de 5 años de edad (52%) y ancianos (57%). Se disponen de vacunas vivas atenuadas inhalatorias (LAIV) y vacunas inactivadas. En nuestro PNI utilizamos vacuna trivalente inactivada (TIV) que contiene las tres cepas (dos A y una B) que probablemente van a circular ese invierno, según recomendación anual de la OMS. La suspensión del virus se obtiene por crecimiento en huevo para todos los tipos de vacuna. La eficacia varía en función de la edad y estado inmunológico del individuo, así como de la similitud entre las cepas contenidas en la vacuna y las circulantes. Cuando las cepas vacunales y las circulantes son antigénicamente similares, la vacunación previene la enfermedad en aproximadamente el 70-90% de los individuos sanos vacunados menores de 65 años. En ausencia de concordancia la efectividad cae a 30-60% en adultos y niños. El nivel de anticuerpos protectores se alcanza a los 10-14 días de la vacunación, siendo de menor cuantía en ancianos, enfermos transplantados, con procesos neoplásicos o en diálisis. En estos grupos de población es más eficaz para la prevención de la enfermedad grave y de las complicaciones neumónicas, reduciendo el riesgo de hospitalización y muerte (44,45).

La vacuna antigripal en Chile se recomienda anualmente a partir de los meses de marzo-abril. Su indicación actual es para todos los trabajadores, voluntarios o estudiantes autorizados, que desempeñan sus labores en establecimientos asistenciales públicos, en contacto directo con enfermos, en servicios de apoyo clínico, en unidades administrativas, o de apoyo logístico; establecimientos asistenciales privados o institucionales que cuentan con unidades de atención de urgencias y/o servicios de hospitalización y desarrollen tareas que involucran contacto cercano con enfermos, en servicios de apoyo clínico, laboratorios, bancos de sangre, radiología y alimentación; las embarazadas a partir de la 13ª semana de gestación; niños entre los 6 meses y 5 años; adultos de 65 años y más; los trabajadores de plantas avícolas y criaderos de cerdos; pacientes entre 6 y 64 años portadores de alguna de las siguientes condiciones de riesgo: Diabetes, enfermedades pulmonares crónicas, específicamente: asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa, cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo; cardiopatías, específicamente congé-

nitias, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa, con excepción de la hipertensiva, enfermedades neuromusculares congénitas o adquiridas que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, obesidad con índice de masa corporal mayor a 40; insuficiencia renal en etapa 4 o mayor; insuficiencia renal en diálisis; insuficiencia hepática crónica; enfermedades autoinmunes como Lupus; escleroderma; artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn; cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo; infección por VIH e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas; e hipertensión en tratamiento farmacológico.

Todos los niños menores de 9 años que son vacunados por primera vez deben recibir dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de un mes. La dosis para niños de 6 a 35 meses es de 0.25ml, administrada por vía intramuscular, mientras que en los mayores de 36 meses la dosis es de 0.5ml. La vacuna se puede presentar en jeringas precargadas con 0.25ml o 0.5ml. Sus efectos secundarios son poco importantes, consistiendo en reacciones locales, como dolor, inflamación, eritema o induración en la zona de inoculación, autolimitándose a 1-2 días, ocurriendo en un 5% de los vacunados. La fiebre u otras reacciones sistémicas como escalofríos, malestar, dolor de cabeza y mialgias son poco importantes y ocurren más en niños y en vacunados por primera vez. Las reacciones alérgicas de tipo urticaria, angioedema, asma o anafilaxia son muy poco frecuentes, principalmente por hipersensibilidad a las proteínas del huevo. En las cepas de vacunas que contienen hemaglutinina porcina se han descrito aisladamente casos de síndrome de Guillain-Barré. Dentro de sus contraindicaciones, además de las generales de las vacunas, hay que señalar la anafilaxia a las proteínas del huevo, niños menores de 6 meses y frente a individuos en los que existan antecedentes de aparición de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la administración de vacuna antigripal. La lactancia no constituye una contraindicación para la vacunación frente a la gripe. Así mismo, el 2012 la OMS incluyó a embarazadas como prioridad máxima para inmunización ya que el riesgo de fallecer versus las no embarazadas es 2.3 veces mayor en el II trimestre y 4.4 veces mayor en el III trimestre y reduciría en un 25% los riesgos de abortos y mortinatos. Concordante con este llamado a vacunar a la embarazada, se determinó que el uso de TIV es seguro, independiente del trimestre en que se administran (44,45). Las vacunas inactivadas tetravalentes incluyen una segunda cepa B, manteniendo las mismas indicaciones y contraindicaciones que las TIV. Existen algunas vacunas antigripales no aprobadas y/o disponibles en Chile en este momento cuyas recomendaciones son las siguientes:

vacunas inactivadas intradérmicas, para pacientes entre 18 y 64 años; LAIV en sujetos sanos y no embarazadas entre 2 y 49 años; vacuna de influenza recombinante en mayores de 18 años, y al no contener ninguna proteína de huevo puede ser administrada en alérgicos a él, independiente del grado de severidad; vacunas antigripales adyuvantadas con MF59, aprobadas para mayores de 18 años y con estudios que han demostrado mayor inmunogenicidad que las TIV en niños entre 6 y 35 meses de edad (45-47).

8. VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL

El desarrollo de vacunas contra el VRS se vió tremendamente impactado en los 60's, luego que el 80% de los inmunizados se infectó, presentaron una alta tasa de hospitalizaciones y 2 niños fallecieron. Actualmente se está avanzando de manera muy relevante con distintas estrategias para su prevención, a través de candidatos vacunales enfocados en población adulta, embarazadas, recién nacidos y/o lactantes, sin embargo pocos estudios se encuentran en fase II o III, por lo que el arribo de esta esperada vacuna todavía está pendiente (48).

CONCLUSIÓN

Las vacunas son excelentes herramientas para la salud pública, han demostrado alto impacto en reducción de morbimortalidad para infecciones respiratorias, con un perfil de seguridad adecuado. Para que esto se mantenga se requiere, además de buenas vacunas, altas tasas de cobertura para lograr los efectos de inmunidad comunitaria que le permitan a la población que no ha accedido a la vacuna beneficiarse de la disminución en la circulación de los agentes infecciosos. Por otro lado, se debe mantener la vigilancia epidemiológica de los agentes inmunoprevenibles para conocer su oscilación temporal, serogrupos, sero y/o genotipos, de manera de establecer directrices adecuadas de edad y esquemas de vacunación para la población. Tenemos pendiente en Chile realizar estudios de efectividad de las vacunas que hemos introducido y su influencia en la disminución de infecciones respiratorias de manera de objetivar los beneficios de ellas, conocer el impacto en poblaciones de riesgo y avanzar en la vacunación de embarazadas, para poder otorgar mejores estrategias de prevención a nuestra población.

El autor declara que es asesor médico para vacunas en Novartis Vaccines 2012 - 2015 e investigador en proyectos de investigación para MedImmune

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Villena R. Vacunas no incluidas en el Programa Nacional de Inmunizaciones. *Pediatría Ambulatoria*. Ed: Quezada A. Segunda edición. Editorial Mediterraneo; 2011. p. 232-54.
- Tangemann RH, Nohynek H, Eggers R. Global control of infectious diseases by vaccination programs. 2007;1-41.
- Villena R. BCG 1948 - 2014: ¿la misma cepa? *Neumol Pediátrica*. 2015;10(4):189-93.
- Programa nacional para el control y la eliminación de la tuberculosis. Normas técnicas para el control y la eliminación de la tuberculosis. Santiago, Chile; 2014. Available from: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/01/Normas-tcnicas-para-el-control-y-la-eliminacion-de-la-tuberculosis-2014.pdf>, accedido 16 Septiembre del 2016.
- WHO. BCG Vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79(4):27-48.
- Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(4):470-80.
- Netea MG, van Crevel R. BCG-induced protection: Effects on innate immune memory. *Semin Immunol*; 2014 Oct 23.
- Mc R, Jr SDE, Global KA. BCG vaccines : Selected references for the WHO Position Paper published in WER 23 Jan 2004. 2004;273(3):1-9.
- Brennan MJ, Thole J. Tuberculosis vaccines: A strategic blueprint for the next decade. *Tuberculosis*; 2012;92(SUPPL.1):S6-13.
- Gowthaman U, Mushtaq K, Tan AC, Rai PK, Jackson DC, Agrewala JN. Challenges and solutions for a rational vaccine design for TB-endemic regions. *Crit Rev Microbiol* 2014;7828(3):1-10.
- Departamento de epidemiología O de V. Difteria situación epidemiológica, año 2014. 2015. Available from: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/Informe-Difteria-2015-07-06-web.pdf>, accedido 13 Septiembre 2016.
- WHO. WHO Diphtheria Postion Paper 2006. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81(3):24-31. Available from: <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf?ua=1>, accedido 20 Agosto 2016.
- Departamento de epidemiología M de S de C. Boletín Epidemiológico Trimestral, Volumen 112, no 2, año 2016. Boletín Epidemiológico Trimest [Internet]. 2016;112(2):1-4. Available from: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/08/BET-coqueluche-enero-julio-2016.pdf>, accedido el 14 Septiembre 2016.

14. Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):151.
15. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-Recommendations. *Vaccine*; 2016;34(12):1423-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.136>.
16. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez M V., Perez Carrega ME, Aquino A, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine* 2015;33(47):6413-9.
17. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *Jama.* 2015;314(15):1581-7.
18. Sawyer, M; Liang, JL; Messonnier, N; Clark T. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):131-5.
19. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(17):1760-9.
20. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet.* 2014;384(9953):1521-8.
21. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in Hospitalizations for Pneumonia after Universal Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 Valent and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):753-9.
22. Who. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper - July 2013. *Wkly Epidemiol Rec [Internet].* 2013;(39):413-28. Available from: <http://www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1>, accedido 20 Agosto 2016.
23. Villena R. Vacunas neumocócicas. *Alergia e Inmunología Respiratoria Ed: Quezada A. Primera edición. Santiago, Chile; 2013. p. 395-9.*
24. Falleiros-Arlant LH, Berezin EN, Avila-Aguero ML, Pirez MC, Gentile A, Richardson V, et al. Epidemiological burden of invasive pneumococcal disease in children and adolescents with predisposing risk factors. *Int J Infect Dis.* 2015;38:1-6.
25. Pública I de S. Vigilancia de laboratorio de Streptococcus pneumoniae prodente de enfermedad invasora, Chile, 2007 - 2015. *Boletín Inst Salud Pública Chile [Internet].* 2015;5(7):1-17. Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletín de Vigilancia de Laboratorio de Streptococcus pneumoniae.pdf>, accedido el 10 Agosto del 2016.
26. Pública I de S. Comportamiento de Streptococcus pneumoniae serotipos 3 y 19A en Chile, años 2007 - 2015 [Internet]. Santiago, Chile; 2016. Available from: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletín S.pneumoniae 19A y 3.pdf>
27. Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(4):679-97.
28. He Q, Johnston J, Zeitlinger J, City K, City K. Declines in Pneumonia Hospitalizations of Children Aged <2 Years Associated with the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines - Tennessee, 1998 - 2012. *Vaccine*; 2015;33(4):395-401.
29. Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L, Jassat W, Jones S, Little T, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. *Vaccine.* 2007;25(13):2451-7.
30. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369(2):155-63.
31. WHO. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec Relev épidémiologique Hebd [Internet].* 2012;87(14):129-44. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>, accedido 3 Septiembre 2016.
32. Miwako Kobayashi; Nancy M Bennett; Ryan Gierke; Olivia Almendares; Matthew R Moore, Cynthia G. Whitney TP. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2015;64(34):944-7.
33. van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JAM, Kuipers B, Knol MJ, et al. Differential B cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):342-9.
34. Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Towards improved influenza control through vaccination. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(2):205-10.
35. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(4):589-97.
36. Tregnaighi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Pesleman 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.* 2014;11(6):e1001657.
37. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Keppra 250 mg comprimidos. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1-33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
38. Assandri E, Amorín B, Gesuele JP, Algorta G, Pérez MC. [Pneumococcal invasive disease in newborns before and after 7-valent and 13-valent universal pneumococcal vaccination in Uruguay]. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(2):167-74.
39. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLoS Med.* 2013;10(9).
40. Marom T, Avraham E, Cinamon U, Tamir SO. The effect of immunization with pneumococcal conjugated vaccines on Streptococcus pneumoniae resistance patterns in acute otitis media. *J Microbiol Immunol Infect;* 2015;8-11.
41. Lau WCY, Murray M, El-Turki A, Saxena S, Ladhani S, Long P, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis

- media in the United Kingdom. *Vaccine*; 2015;33(39):5072-9.
42. Departamento de epidemiología M de S de C. Situación epidemiológica del Sarampión [Internet]. 2016. Available from: <http://epi.minsal.cl/sarampion-?situacion-?epidemiologica>, accedido el 16 de Septiembre del 2016.
 43. WHO. Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(35):349-60.
 44. Departamento de epidemiología M de S de C. Informe de Situación de Influenza Chile 2016 , SE 1-36. 2016. Available from: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/09/InformeInfluenzayRespiratoriasSE36.pdf>, accedido el 16 Septiembre del 2016.
 45. States M, Advi- WHOS, Membres E. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. 2008;21(83):421-8. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>, accedido el 15 Agosto 2016.
 46. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt H-J, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1406-16.
 47. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: Integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27(49):6959-65.
 48. Schickli JH, Dubovsky F, Tang RS. Challenges in developing a pediatric RSV vaccine. *Hum Vaccin*. 2009;5(9):582-91.