



Vacunas antineumocócicas conjugadas: una revisión de las consideraciones éticas e impacto socio-económico

Pneumococcal conjugate vaccines: a review of ethical considerations and socio-economic impact

Han Xu¹ / Yu Haiyang^{1,2} / María Eugenia Toledo Romaní^{1*}

¹Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

²Chongqing University Three Gorges Hospital. Chongqing, China.

*Autor para la correspondencia: mariaeugenia@ipk.sld.cu

Recibido: 08/12/2020. Aprobado: 21/06/2021

Cómo citar este artículo

Xu H, Haiyang Y, Toledo Romaní ME. Vacunas antineumocócicas conjugadas: una revisión de las consideraciones éticas e impacto socio-económico. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(4):e3867. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3867>

RESUMEN

Introducción: Desde hace más de 15 años, las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCVs) están disponibles en muchas partes del mundo, y son efectivas en la prevención de las enfermedades neumocócicas en niños. La OMS recomienda la inclusión de las PCVs en los programas de inmunización infantil en todo el mundo.

Objetivo: Valorar el abordaje ético y el impacto socioeconómico de las vacunas antineumocócicas conjugadas para la decisión de uso en diferentes contextos.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y SciELO, considerando informes de la web de la OMS.

Desarrollo: Está globalmente considerado que para la reglamentación, el desarrollo y el uso de las PCVs, se deben tener en cuenta aspectos regulatorios, resultados de investigaciones y el consentimiento informado (CI) de los sujetos. En el contexto de países como China, la PCV13 de la empresa Pfizer es de la Clase II debido a su alto precio de importación, en otros contextos como Cuba no se ha introducido la vacunación contra neumococo por limitaciones financieras. Los equipos de investigación trabajan en el desarrollo de las PCVs para reducir el coste de la importación de estas vacunas, haciendo realidad la inclusión de las PCVs en el programa nacional de inmunización. A pesar de complejidad cada vez mayor de la investigación vacunológica, los investigadores seguirán obligados a adherirse a los principios éticos.

Conclusiones: Es necesario una vacuna antineumocócica conjugada más económica para tener un impacto socio-económico más alto. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de ser éticos y rigurosos en las investigaciones vacunológicas. Además, estas investigaciones requieren de la revisión por parte de un consejo de revisión ética a escala nacional y su seguimiento debe ser sistemático. Cabe señalar que los estudios en población infantil deben ser fuertemente regulados y controlados.

Palabras Claves:

Vacuna antineumocócica conjugada, ética, impacto socioeconómico.

ABSTRACT

Introduction: Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have been available in many parts of the world for more than 15 years and are effective in preventing pneumococcal diseases in children. The WHO recommends the inclusion of PCVs in childhood immunization programmes worldwide.

Objective: To value the approach to ethics and the socioeconomic impact of the conjugate pneumococcal vaccines.

Material and Methods: A bibliographic review was carried out in databases such as PubMed and SciELO, considering reports from the WHO website.

Development: It is globally considered that regulatory aspects, research results and informed consent (IC) of the subjects should be taken into account for the regulation, development and use of PCVs. In the context of countries such as China, the PCV13 of the Pfizer company is Class II due to its high import price. In other contexts, such as Cuba, pneumococcal vaccination has not been introduced due to financial limitations. Research teams are working on the development of PCVs to reduce the cost of importing these vaccines, making the inclusion of PCVs in the national immunization program a reality. Despite the increasing complexity of vaccinology research, researchers will continue to be obliged to adhere to ethical principles.

Conclusions: A cheaper pneumococcal conjugate vaccine would be needed to have a higher socioeconomic impact. Healthcare professionals have the obligation to be ethical and rigorous in vaccinology research. In addition, such research requires review by a national ethical review board and should be systematically monitored. It should be noted that studies in the pediatric population should be strongly regulated and controlled.

Keywords:

Pneumococcal conjugate vaccine, ethics, socio-economic impact.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica es una infección severa bacteriana causada por el *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) también conocido como neumococo. El *S. pneumoniae* es causa importante de morbilidad y mortalidad de niños que puede causar neumonía, bacteriemia, meningitis, sinusitis e infección en el oído medio, etcétera.⁽¹⁾ Para 2015, se registraron unos 920 mil 136 niños menores de 5 años en, lo que supone 15 % de todas las defunciones de niños menores de 5 años en todo el mundo.⁽²⁾ Los factores de riesgo asociados a la neumonía en niños son la falta de inmunización, malnutrición, no administración de lactancia materna, etcétera. En respuesta a estos factores, existen medidas de prevención tales como el apoyo de programas de sana nutrición, la promoción de la lactancia materna y la inmunización.⁽³⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCVs) en los programas de inmunización infantil en todo el mundo, porque *S. pneumoniae* es la causa principal de neumonía bacteriana en niños. De los más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, las PCVs disponibles se dirigen a los serotipos más prevalentes a nivel mundial.⁽⁴⁾

En China, la enfermedad neumocócica también es una causa importante de morbilidad y mortalidad de niños.⁽⁵⁾ La vacuna antineumocócica conjugada 7-valente (PCV7), producida por la empresa Pfizer fue autorizada en 2008, pero debido a su alto precio, esta vacuna no se incluye en el programa nacional de inmunización. Por eso, las tasas de cobertura de esta vacuna son bajas. Solo 10 % de los niños habían recibido la PCV7 en 2016. Un estudio analítico⁽⁶⁾ predice que más de 16,2 millones de casos de enfermedad neumocócica y 709 411 muertes podrían prevenirse en China durante los 10 años después de la introducción de la PCV7.

Desde noviembre de 2016, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13), producida por la empresa Pfizer fue autorizada para uso opcional; no obstante, no es ampliamente utilizada debido al alto precio y las prioridades establecidas por la propia población. Según los datos publicados por la Oficina Nacional de Estadísticas, los nacimientos en China fueron 14,65 millones en 2019.⁽⁷⁾

Por otro lado, debido al uso generalizado de antibióticos, y la resistencia a los medicamentos, las formas clínicas de *S. pneumoniae* se han vuelto cada vez más graves. El uso de las PCVs para prevenir enfermedades neumocócicas y reducir la resistencia bacteriana se hace entonces necesario y urgente. En este contexto, resulta ineludible evaluar impacto socio-económico de las PCVs y valorar los aspectos éticos vinculados a las investigaciones sobre este tipo de vacuna.

El **objetivo** de esta investigación es valorar el abordaje de la ética y el impacto socio-económico de la vacuna antineumocócica conjugada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed* y *SciELO*, considerando informes de la web de la OMS.

Se consultaron artículos originales y de revisión publicados entre 2016 y 2020. Se utilizaron *pneumococcal conjugate vaccine ethics* y *socio-economic impact* como palabras clave en *PubMed*. Se utilizaron “vacuna antineumocócica conjugada”, “ética” e “impacto socio-económico” como palabras claves en *SciELO*.

Se incluyeron los artículos sobre consideraciones éticas o impacto socio-económico de las PCVs. Sin embargo, solo se incluyeron estudios con texto completo, para garantizar la obtención de toda la información necesaria para el estudio.

Dos autores revisaron los artículos de forma independiente, después los autores se reunieron y resolvieron las diferencias mediante discusión y consenso. Los artículos incluidos aparecen como referencias en este artículo.

Los principales temas revisados se contextualizan en los escenarios de Cuba y China, porque forman parte de un proyecto de investigación/formación entre universidades de ambos países.

DESARROLLO

Actualmente, están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas: las conjugadas de uso en la población pediátrica y las de polisacáridos. En 1977 se otorgó la autorización oficial a una vacuna antineumocócica que protege contra 14 cepas, y en 1983 se expandió para proteger contra 23 cepas. Esta vacuna es polisacáridica, y se llama PPSV23. Sin embargo, es más eficaz en adultos, y no genera inmunidad de manera uniforme en niños menores de dos años de edad. En 2000 se otorgó la autorización oficial a una vacuna antineumocócica para niños que protege contra 7 cepas, llamada PCV7. Esta vacuna es conjugada, y se expandió en 2010 para proteger contra 13 cepas, y cambió su nombre a PCV13.⁽⁸⁾

1. Consideraciones éticas de las vacunas antineumocócicas

Está globalmente considerado que para la reglamentación, el desarrollo y el uso de las PCVs, se deben tener en cuenta aspectos regulatorios, resultados de investigaciones y el consentimiento informado (CI) de los sujetos.

1.1 Aspectos regulatorios

Las vacunas reciben autorización oficial y se agregan al programa de vacunación después de una labor cuidadosa de investigación, pruebas y evaluación que es coordinada y revisada por el Programa Nacional de Vacunas y otros comités clave sobre vacunas.⁽⁹⁾ Posteriormente, se elaboran normas y regulaciones en base a esos conocimientos.

La PCV7 producida por Pfizer se aprobó por la Administración Nacional de Productos Médicos para entrar en el mercado chino en 2008. Debido a su alto precio, esta vacuna no se incluye en el programa nacional de inmunización. Una vez que expiró el certificado de registro de esta vacuna, se retiraron del mercado chino. La PCV13 también producida por la empresa Pfizer, fue autorizada en China desde noviembre de 2016, pero tampoco fue incluida en el programa nacional de inmunización, a pesar de que se encuentra disponible en el mercado, el precio de importación sigue siendo elevado.

En el contexto de países como China, las vacunas se dividen en las que deben ser vacunadas y proporcionadas de forma gratuita por el Estado (vacunas de Clase I) y las que se vacunan por cuenta propia (vacunas de Clase II), según los deseos de los ciudadanos.⁽¹⁰⁾ La PCV13 de la empresa Pfizer es de la Clase II, debido a su alto precio de importación. Para tener vacunas antineumocócicas más económicas, las empresas biofarmacéuticas chinas están desarrollando PCV13 con los mismos serotipos que la PCV13 de Pfizer.

En otros contextos como es el caso muy particular de Cuba y donde el programa de vacunación tiene cobertura universal, no se ha introducido la vacunación contra neumococo por limitaciones financieras. Ello ha hecho que se dispongan recursos humanos y materiales para el desarrollo y evaluación de candidatos vacunales que permitan avanzar elevadas coberturas, libre de costos para las familias.

1.2 Investigaciones

Los equipos de investigación de ambos países trabajan en el desarrollo de las PCVs para reducir el coste de la importación de estas vacunas, haciendo realidad la inclusión de las PCVs en el programa nacional de inmunización.

Toda investigación médica debe apegarse en forma estricta a los principios de la Declaración de Helsinki, creada por la Asamblea General de 1964 de la Asociación Médica Mundial (AMM), fue enmendada en seis oportunidades, y contó con dos Notas de Clarificación. Estas reformas reflejan los avances en la tecnología médica, pero también los cambios en los paradigmas médicos en relación con la investigación. En la versión de 2013 de la Declaración de Helsinki, se insiste en la necesidad de aumentar la transparencia en la investigación, su nuevo diseño estructural y la consideración de la competencia ética como un requisito para los investigadores.⁽¹¹⁾ A pesar de complejidad cada vez mayor de la investigación vacunológica, los investigadores seguirán obligados a adherirse a los principios éticos.

Las guías y regulaciones en vacunología están bajo constante evaluación y modificación continua; al mismo tiempo, los métodos de ensayo y tecnologías vacunales se están desarrollando. Por ejemplo, debido a los costos y los problemas éticos asociados con la realización de verdaderos estudios de eficacia de vacunas, en los Estados Unidos se están autorizando nuevas PCVs en función de su inmunogenicidad, que puede evaluarse con 2 ensayos *in vitro*: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para cuantificar el nivel de anticuerpos y ensayo opsonofagocítico (OPA) para evaluar la función protectora.⁽¹²⁾

1.3 Consentimiento informado

El más moderno de los principios de la bioética es el de autonomía, ya que surge como consecuencia de un concepto de ser humano que implica la idea de libertad personal.⁽¹³⁾ El CI es el procedimiento médico formal, cuyo objetivo es aplicar el principio de autonomía del paciente. Si bien el CI tiene sus raíces legales con el Código de Nüremberg en 1947 que hacía referencia explícita al consentimiento voluntario del sujeto, no fue hasta 1964 en que se formuló la Declaración de Helsinki y 1966 en que W.H. Stewart, estableciera el requerimiento del consentimiento informado, cuando la comunidad médico-científica se planteó con seriedad la trascendencia de este principio ético.⁽¹⁴⁾

En los procesos de investigar y desarrollar las PCVs, especialmente en el ensayo clínico, debe obtener el CI que es un documento en el que el sujeto acepta participar una vez que se le han explicado todos los riesgos, beneficios y procedimientos, condiciones de la investigación.⁽¹⁵⁾ Además, la información de que puede retirarse de la investigación cuando así lo decida. Cabe resaltar la importancia de la implementación del CI en la vacunación de los pacientes pediátricos sin tener en cuenta intereses económicos ni políticos, sino para brindar información necesaria y comprensible a los padres o tutores legales.⁽¹⁶⁾ Como un principio fundamental: "En ningún caso el solo interés de la sociedad será prevalente sobre el interés del infante". La Declaración de Ottawa sobre el Derecho del Niño (Ottawa, octubre 1998) y la Declaración de Mónaco (Coloquio Internacional sobre Bioética y Derechos del Niño, de la Asociación Mundial de Amigos de la Infancia y UNESCO de abril del 2000) contienen el tema del consentimiento en menores.

Algunos Estados cuentan con leyes específicas sobre el CI.⁽¹⁷⁾ En la mayoría de los casos, el consentimiento debe obtenerse de los padres o representantes legales. El artículo 15 de la ley de la República Popular China de prevención y control de enfermedades infecciosas establece que la vacunación de los niños requiere la cooperación entre las instituciones médicas, organismos de prevención y control de enfermedades y representantes legales del niño. El CI para la vacunación debe estar claramente orientado a que los padres o representantes legales del niño tengan una comprensión integral de las enfermedades infecciosas relevantes que se previenen con la vacuna.⁽¹⁸⁾

El movimiento antivacunas cuenta con una trayectoria internacional de casi dos siglos.⁽¹⁹⁾ Durante los últimos años, ha aumentado de forma alarmante la presencia de colectivos antivacunas en el mundo y constituyen una amenaza cada vez mayor para los programas de vacunación. Debido al desarrollo de las tecnologías de la información y la comunicación, los mensajes de estos grupos tienen mayor difusión.⁽²⁰⁾ A pesar del avance de cierta desconfianza, una reciente encuesta mundial que analiza las percepciones relacionadas con las vacunas en 65 819 personas de 67 países, muestra un buen nivel general de confianza, aunque con gran variabilidad

dentro de los países y entre diferentes regiones del mundo.⁽²¹⁾ Se ha debatido sobre la conveniencia de incluir las vacunas antineumocócicas en el programa nacional de inmunización, en unos países existe una aparente merma de crédito de las vacunas que parecen afectadas por una crisis de confianza.⁽²²⁾ Los salubristas, en defensa de la vacunación, deben fomentar la transparencia, buscar la evidencia de forma independiente e investigar en seguridad vacunal.⁽²³⁾ Tienen que convencer a las autoridades sobre la necesidad de monitorizar los efectos adversos, crear un fondo compensatorio por daños derivados de las vacunas.⁽²⁴⁾

2 El impacto socio-económico de las vacunas antineumocócicas

Según el estudio del impacto económico en Brasil, Chile y Uruguay, la PCV7 podría evitar 23 474 muertes anuales en niños menores de 5 años en los tres países estudiados, con lo que se evitarían anualmente 884 841 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).⁽²⁵⁾

Una investigación sobre evaluación económica de un programa de inmunización Infantil en México, la PCV13 proveería los mayores beneficios en términos de muertes evitadas, años de vida ganados (AVG) y años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados respecto de no vacunar, este nivel de beneficios es alcanzado a un menor costo respecto del que representaría la vacunación con la PCV10 y la PCV7.⁽²⁶⁾

Por otro lado, durante las últimas décadas, la resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* ha evolucionado con el uso generalizado de antibióticos, las cepas resistentes a los medicamentos se han reducido en unas áreas debido a introducir ampliamente vacunas antineumocócicas. Pero en muchos países asiáticos la resistencia sigue siendo muy grave, por el abuso de antibióticos y la aplicación limitada de las vacunas.⁽²⁷⁾

En respuesta a restricciones financieras, como el caso cubano, investigadores del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), en colaboración con diversas instituciones del Sistema Nacional de Salud como Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), iniciaron en 2006 el "Proyecto Neumococo", consistente en la concepción y desarrollo de la PCV7-TT, cuya composición incluye los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B. Los serotipos 4 y 9V no se incluyeron, porque registran una prevalencia inferior a 1 y 5 a nivel mundial, además, se espera obtener protección cruzada para los serotipos 6A y 19a.⁽²⁸⁾

La estrategia entonces, propone introducir la PCV7-TT a un menor precio, menor número de dosis, alta cobertura y, al menos, con la misma eficacia, efectividad e impacto en salud, respecto a las vacunas existentes.⁽²⁹⁾ Esta vacuna ha sido diseñada para ser utilizada en Cuba y otros países. Con la aparición de la PCV7-TT en Cuba, se romperá el monopolio de la empresa Pfizer sobre las PCVs infantiles durante casi 20 años y aumentará su disponibilidad para satisfacer mejor las necesidades del público.

CONCLUSIONES

La sostenibilidad de los sistemas sanitarios depende del uso adecuado de los recursos económicos, siempre limitados. Haría falta una vacuna antineumocócica conjugada más económica para tener un impacto socio-económico más alto, mayor acceso, cobertura y con ello, mayor impacto social y en salud. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de ser éticos y rigurosos en las investigaciones vacunológicas. Además, estas investigaciones requieren de la revisión por parte de un consejo de revisión ética a escala nacional y su seguimiento debe ser sistemático. Cabe señalar que los estudios en población infantil deben ser fuertemente regulados y controlados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín FD, Ivargollin KA, Hernández MF. Enfermedad neumocócica invasiva en la edad pediátrica: desafío en la prevención de salud. Revista Científica Estudiantil de Cienfuegos INMEDSUR [Internet]. 2019 [Citado 12/12/2020];2(2):32-9. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/25>
2. WHO. Pneumonia 2019 [Internet]. Ginebra: WHO; 2019 [Citado 12/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
3. Vivar VHC, Vivar MJC, Tixi CE, Manzano EP. Neumonía en niños: factores de riesgo y respuesta. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento [Internet]. 2019 [Citado 12/12/2020];3(2):1290-305. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/502>
4. WHO. [Immunization, vaccines and biologicals diseases pneumonia](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/pneumonia) [Internet]. Ginebra: WHO; 2019 [Citado 12/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/pneumonia>
5. Lyu S, Hu H, Yang YH, Yao KH. A systematic review about Streptococcus Pneumoniae serotype distribution in children in mainland of China before the PCV13 was licensed. Expert Review of Vaccines [Internet]. 2017 [Citado 12/12/2020];16(10):997-1006. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1360771>
6. Hu S, Shi Q, Chen C, Caldwell R, Wang B, Du L, et al. Estimated public health impact of nationwide vaccination of infants with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in China. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2014 [Citado 12/12/2020];26:116-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.012>
7. National Bureau of Statistics of China. China Statistical Yearbook 2020 [Internet]. China: China Statistics Press; 2020 [Citado 12/12/2020]. Disponible en: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2020/indexch.htm>
8. Ávila ME, Ávila Fematt F, Navarro SA, Alexander JA, Barreiro LA, Báez Saldaña R, et al. Vacunación neumocócica conjugada en adultos. Recomendaciones de las Sociedades Médicas en México. NCT Neumología y Cirugía de Tórax [Internet]. 2019 [Citado 12/12/2020];78(2):152-73. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462019000200152&lng=es&tlng=es
9. The College of Physicians of Philadelphia. The history of vaccines [Internet]. Philadelphia: The College of Physicians of Philadelphia; 2018 [Citado 12/12/2020]. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/la-ética-y-las-vacunas>

10. Min LI. The Analysis of Vaccine Market. China Biotechnology [Internet]. 2017 [Citado 12/12/2020];37(1):111-8. Disponible en: <http://manu60.magtech.com.cn/biotech/EN/10.13523/j.cb.20170116>
11. Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2016 [Citado 12/12/2020];42:[Aprox.1p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000100014&nrm=iso
12. Burton RL, Kim HW, Lee S, Kim H, Seok JH, Lee SH, et al. Creation, characterization, and assignment of opsonic values for a new pneumococcal OPA calibration serum panel (Ewha QC sera panel A) for 13 serotypes. Medicine [Internet]. 2018 [Citado 12/12/2020];97(17):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010567>
13. Rodríguez Rabadán MD. El documento de consentimiento informado en enfermería desde el marco legal del principio de autonomía: la canalización venosa central de acceso periférico en neonatología [Tesis de Especialidad]. Murcia: Universidad de Murcia; 2018 [Citado 28/04/2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/56155>
14. Flores MP. Bioética: Consentimiento Informado. Revista Médica CLC [Internet]. 2002 [Citado 06/07/2021];13(4):[Aprox. 2p.]. Disponible en: http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/med_13_1/bioetica.pdf
15. Del Percio D. Cuestiones ético-legales en investigación clínica en menores. Perspectivas Bioéticas [Internet]. 2015 [Citado 20/12/2020];(26-27):77-89. Disponible en: <http://ojsbioetica.flasco.org.ar/index.php/pb/article/download/10/9>
16. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V. Aspectos bioéticos sobre el consentimiento informado en el uso de las vacunas en Pediatría. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [Citado 06/06/2021];20(2):[Aprox. 2 p.]. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000200012&nrm=iso
17. Joslyn MR, Sylvester SM. The determinants and consequences of accurate beliefs about childhood vaccinations. American Politics Research [Internet]. 2019 [Citado 12/12/2020];47(3):628-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1177%2F1532673X17745342>
18. Yanni L, Dongdong G, Bixia L, Yanbian X. Reflections on the application of informed consent in childhood immunization. China Tropical Medicine [Internet]. 2006 [Citado 12/12/2020];11:1975-76. Disponible en: <https://kdoc.cnki.net/kdoc/docdown/paydownload.aspx?dk=kdoc%3ahtml%3a22bf45e495144dec9f3bb882b0707c35&lang=gb>
19. Lopera Pareja EH. El movimiento antivacunas: argumentos, causas y consecuencias [Internet]. Madrid: Catarata; 2016 [Citado 12/12/2020]. Disponible en: https://www.catarata.org/libro/el-movimiento-antivacunas_45623/
20. Santana B, María G, Águila NM. La sostenibilidad de la vacunación y los movimientos antivacunas en tiempos del nuevo coronavirus. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2021 [Citado 06/06/2021];46(5):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46suppl1/e2599/es/>
21. Martínez González C. Vacunas. Aspectos bioéticos [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Pediatría; 2017 [Citado 23/12/2020]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/vacunas._aspectos_bioeticos-_libro_vacunas_2017.pdf
22. Tuells J. Controversias sobre vacunas en España, una oportunidad para la vacunología social. Gaceta Sanitaria [Internet]. 2016 [Citado 25/12/2020];30:1-3. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112016000100001&nrm=iso
23. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. Pediatrics [Internet]. 2014 [Citado 12/12/2020];134(2):325-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1079>
24. Figueroa Almaraz KD, Aguilar HM, Sánchez Martínez DV. Movimiento anti-vacunas. XIKUA Boletín Científico de la Escuela Superior de Tlahuelilpan [Internet]. 2019 [Citado 26/12/2020];7(14):48-50. Disponible en: <https://doi.org/10.29057/xikua.v7i14.4326>
25. Constenla DO. Impacto económico de la vacuna antineumocócica conjugada en Brasil, Chile y Uruguay. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2008 [Citado 27/12/2020];24(2):101-13. Disponible en: <https://go.gale.com>
26. Muciño Ortega E, Mould Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. Evaluación Económica de un Programa de Inmunización Infantil en México Basado en la Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente. Value in Health [Internet]. 2011 [Citado 28/12/2020];14(Supl 5):S65-S70. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301511014410>
27. Song JH. Advances in pneumococcal antibiotic resistance. Expert Review of Respiratory Medicine [Internet]. 2013 [Citado 12/12/2020];7(5):491-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.816572>
28. Linares Pérez N, Toledo Romaní ME, Casanova González MF, Paredes Moreno B, Valdés Balbín Y, Santana Mederos D, et al. La nueva vacuna cubana antineumocócica, de las evidencias científicas disponibles, a la estrategia de evaluación clínica y de impacto. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2017 [Citado 05/01/2020];89:181-96. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500018&lng=es
29. García Fariñas A, Linares Pérez N, Clark A, Toledo Romaní ME, Omeiri N, Marrero Araújo MC, et al. Cost-effectiveness of introducing a domestic pneumococcal conjugate vaccine (PCV7-TT) into the Cuban national immunization programme. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 [Citado 06/01/2021];97:182-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.078>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Han Xu: Aportes importantes a la idea; búsqueda, selección y evaluación de estudios; redacción del borrador del manuscrito.

Yu Haiyang: Búsqueda, selección y evaluación de estudios; redacción del borrador del manuscrito.

María Eugenia Toledo Romaní: idea y diseño del estudio; provisión de fundamento metodológico; solución de divergencias en selección y evaluación de estudios; revisión crítica del contenido intelectual sustancial.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.