



**Instituto Nacional de Salud
Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri
Maestría en Epidemiología**

**Evaluación del Programa de Vacunación , en
niños menores de 5 años a través de las vacunas
trazadoras Antineumococicas y Pentavalente en
El Salvador, 2013-2017**

Alumna: Dra. Ana Yamileth Hernández Martínez

Tutora: Dra. Belkys Galindo Santana MCs, DrC.

Tesis para optar por el Título de Master en Epidemiología

San Salvador 4 de abril de 2019



Dedicatoria

Con todo mi cariño a mi hermosa familia que nunca dejaron de apoyarme.



Agradecimientos

A Dios por llenarme de fortaleza, a no desistir, mis padres por todo su apoyo y comprensión, a mi hermana y sobrino porque me dieron ánimos a alcanzar mis sueños, a mi estimada tutora doctora Belkys Galindo Santana que con sus conocimientos y experiencia me brindó su apoyo y enseñanza para poder culminar mi trabajo de investigación, así como a mis amigos y compañeros que me apoyaron y animaron a terminar esta maestría, uno de mis sueños



Resumen

Los programas de vacunación infantil tienen una notable repercusión en las tasas de morbimortalidad en los niños a nivel mundial. El programa de vacunación de El Salvador dispone de uno de los esquemas más completos de la región, con coberturas superiores al 90 %. Se describió el comportamiento de la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles y las coberturas de vacunación antineumocócica y la pentavalente en el periodo 2013-2017. Evaluar los cambios en el comportamiento de estas enfermedades durante el periodo de estudio. Se realizó una investigación evaluativa de una cohorte retrospectiva. El universo de estudio fueron todos los niños menores de 5 años de El Salvador durante el periodo. Se obtuvo la información de informes nacionales y regionales de vacunación y del Sistema de información de morbimortalidad vigente. Se calcularon porcentajes, tasas de incidencia, se utilizaron estadígrafos para identificar diferencias entre los grupos estudiados. La vacuna pentavalente alcanzó coberturas de vacunación superiores al 95% en el año 2013, la neumocócica tuvo iguales resultados en el 2015. Los pacientes que presentaron Meningitis Neumocócica durante el periodo evaluado, se encontraban vacunados con su esquema completo, lo que evidencia que el riesgo de enfermar es de 121 veces mayor en los vacunados que enfermaron, que en los vacunados que no enfermaron. Las vacunas pentavalente y neumocócica evaluadas, muestran una tendencia a la disminución en la incidencia de neumonías por neumococo y meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b*, sin embargo, incrementa la incidencia de Hepatitis B y la tosferina que incrementa.



Índice de Contenidos

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	4
III. MARCO TEORICO	5
IV.DISEÑO METODOLOGICO	18
IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
IX. ANEXOS.....	1

I. INTRODUCCIÓN

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), es una acción conjunta de las naciones del mundo y de organismos internacionales interesados en apoyar acciones tendientes a lograr coberturas universales de vacunas con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad causadas por las enfermedades inmunoprevenibles y con un fuerte compromiso de erradicar, eliminar y controlar estas enfermedades. Hasta el año 2009 el esquema nacional de vacunación en El Salvador estaba integrado por 9 vacunas, al implementar la Reforma de Salud, que tiene como objetivos principales la equidad, el acceso universal a los servicios de salud, el derecho humano y el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) de las Naciones Unidas, entre los que se encuentran la prevención y control de las enfermedades inmunoprevenibles, se decidió ampliar el esquema nacional de vacunación, de forma que en la actualidad se cuenta con 16 vacunas.

Al incrementar otros inmunobiológicos en el esquema existente, es necesario evaluar el programa de vacunación e inmunización, esta evaluación se desarrolló a través de vacunas trazadoras, como la pentavalente y antineumocócica, lo que permitió determinar los resultados que estas han tenido para el programa y para la implementación de las vacunas.

En los países europeos, antes de la introducción de las vacunas antineumocócicas y contra la Difteria, Tétanos, Tosferina, Hepatitis B y *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), las tasas de incidencia de meningitis por neumococo y *Haemophilus* eran muy elevadas, sobre todo en las formas invasivas, en las poblaciones de niños menores de cinco años, con una morbilidad mayor en los niños menores de 12 meses. Al realizar la implementación de estas vacunas y medir las tasas de incidencia de las enfermedades que estas previenen mediante diferentes estudios, ha permitido evaluar su impacto al reducir las tasas de incidencia de la enfermedad



invasiva de Hib, neumocócicas y los efectos de rebaño obtenidos en el resto de la población (1,2)

En Nicaragua, cuando se introduce en el esquema de vacunación la vacuna antineumocócica, se provocó un impacto traducido en la reducción de las tasas de morbimortalidad por las formas invasivas de neumococo sobre todo las meningitis neumocócicas y las neumonías con derrame (3).

El Programa Nacional de Vacunación (PNV) de El Salvador se ha fortalecido; pues dispone de uno los esquemas de vacunación más completos de la región, reportando coberturas superiores al 90 %. Como parte importante de este esfuerzo, El Salvador ha iniciado su proceso de certificación de la eliminación de sarampión-rubéola y previamente fue certificada la erradicación del virus de la poliomielitis ya que desde el año de 1987 se presentaron los últimos casos de poliovirus salvaje.

El neumococo es causa de morbilidad y mortalidad significativa en la región de las Américas y alrededor del mundo. En niños y niñas menores de cinco años, esta bacteria es la causa más importante de hospitalizaciones y de costos elevados intrahospitalarios (4); de los grupos afectados el más susceptible ha sido el de los niños menores de dos años de edad, igual que las infecciones por *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) , que producen infecciones invasivas en los menores de cinco años, lo que repercute económicamente en la salud pública de un país, sobre todo por los costos en el tratamiento y manejo hospitalario de las formas invasivas de estas enfermedades(5)

En el momento actual, se impone evaluar y analizar a través de indicadores como la mortalidad y morbilidad por estas enfermedades, así como las coberturas útiles de estas vacunas, para poder identificar oportunamente cuales son los procesos a mejorar y poder alcanzar los objetivos planteados por el país. Al evaluar el impacto del programa se tomarán como referencia dos vacunas trazadoras: la vacuna antineumocócica y la pentavalente, que forman parte del esquema nacional de



vacunación en niños menores de cinco años, por lo que se propone conocer ¿Cuáles son los cambios de la morbilidad y mortalidad por enfermedades inmuno prevenibles en la población menor de cinco años, con la introducción de las vacunas antineumocócica y la pentavalente en el esquema nacional de vacunación de El Salvador, durante el periodo de 2013-2017?



II. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el comportamiento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles de la población menor de cinco años, con la vacuna antineumocócica y la pentavalente en El Salvador durante el periodo 2013-2017.

Objetivos Específicos:

1. Describir el comportamiento de la morbilidad, la mortalidad por enfermedades inmunoprevenibles y las coberturas de vacunación antineumocócica y la pentavalente durante el periodo 2013-2017.
2. Evaluar los cambios en el comportamiento de estas enfermedades durante el periodo de estudio.



III. MARCO TEORICO

Beneficios y protección por la vacunación

Los beneficios de la vacunación son innegables, y las estadísticas de morbilidad y de mortalidad lo reflejan claramente, las vacunas constituyen una herramienta fundamental en la salud pública. (6)

Los programas de vacunación infantil han tenido una notable repercusión en las tasas de morbilidad y mortalidad en los niños menores de 5 años en todo el mundo (7)(8)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se previenen tres millones de muertes en el mundo y se evita la discapacidad de 750.000 niños, gracias a las vacunas, lo cual representa aproximadamente el 25% de todas las muertes de los niños menores de cinco años. La inmunización es indispensable para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), especialmente el (ODM 4) que es el objetivo cuya finalidad es reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años. Al mantener a los niños sanos, la inmunización ayuda a aumentar la esperanza de vida y el tiempo invertido en actividades productivas, con lo que se contribuye también a la reducción de la pobreza (ODM 1). Las diferentes sociedades han logrado con la modernización de los esquemas de vacunación, reducir la frecuencia de enfermedades infecciosas y le han transferido a la vacunación un rol primordial como factor de desarrollo social. (9)

Las vacunas constituyen algo especial, a diferencia de muchas otras intervenciones sanitarias, ayudan a las personas sanas a mantenerse sanas, y con ello ayudan a eliminar un importante obstáculo para el desarrollo humano. Benefician no sólo a las personas sino a las comunidades, e incluso a poblaciones enteras, sirva como ejemplo la erradicación de la viruela.



El impacto en las comunidades y las poblaciones es más rápido que el de muchas otras intervenciones sanitarias. Las vacunas no sólo salvan vidas, sino que ahorran costos. A diferencia de los medicamentos, las vacunas se aplican generalmente a personas sanas para que continúen sanas (10)(11)

Las enfermedades infecciosas más letales, que pueden ser evitadas mediante la vacunación son *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), tosferina y tétanos neonatal. Los expertos afirman que, mediante esfuerzos conjuntos, es posible eliminar, incluso erradicar, algunas enfermedades. La viruela, que producía cinco millones de muertes anuales, en todo el mundo, fue erradicada en 1980 y hoy en día está prácticamente olvidada. En la actualidad, la lucha mundial contra la poliomielitis ha evitado la parálisis a cinco millones de personas y busca ser erradicada para 2020. (12)

El impacto de una vacuna, en términos de reducir la incidencia de la enfermedad y la mortalidad de la población por la misma depende, fundamentalmente, de que exista una vacuna eficaz y segura y de que el país disponga de un programa de vacunación que garantice la consecución y el mantenimiento de coberturas de vacunación elevadas en los grupos de población sobre los que se sustenta la transmisión de la infección. (13)

Hoy en día, cuatro de cada cinco niños reciben, como mínimo, un conjunto básico de vacunas durante la infancia y, por lo tanto, pueden llevar vidas más saludables y productivas. Puesto que la carga de enfermedad tiende a concentrarse de forma desproporcionada en las poblaciones más marginadas, alcanzar a más personas, no sólo aportará un mayor grado de equidad, sino que también conseguirá tener un mayor impacto en la salud y contribuirá al desarrollo económico. Por otra parte, no se podrá cumplir con los objetivos de erradicación y eliminación de enfermedades sin lograr y mantener una cobertura alta y equitativa. La inmunización es componente esencial del derecho humano a la salud además de responsabilidad de individuos, comunidades y gobiernos, y debe considerarse como tal. Comprometerse con la inmunización como prioridad significa, en primer lugar,



reconocer que se trata de una intervención fundamental de salud pública y que representa un valor en términos de mejora de la salud y beneficios económicos. (14)

La cobertura vacunal mundial, o sea el porcentaje de niños de todo el mundo que reciben las vacunas recomendadas se ha estancado en los últimos años. Durante el año 2016, se administraron tres dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3) al 86% de los niños de todo el mundo, unos 116,5 millones, a fin de protegerlos contra enfermedades infecciosas graves que podrían provocarles trastornos y discapacidades graves, e incluso la muerte. Para finales de ese mismo año, 130 países han alcanzado por lo menos el 90% de cobertura con la vacuna DTP3 (vacuna contra la difteria, tosferina y tétanos, tercera dosis). (15)

Origen del Programa Ampliado de Inmunización en las Américas.

En la década de 1970, los países del mundo enfrentaron una alta carga de morbilidad y mortalidad, causada por enfermedades para las cuales ya existían vacunas, pero las que no eran aún utilizadas adecuadamente por la falta de programas consolidados y estrategias exitosas. En 1974, la Asamblea Mundial de la Salud, convoca a los países del mundo a establecer el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), que disponía de inmunobiológicos contra seis enfermedades prioritarias: las formas severas de tuberculosis, la poliomielitis, la difteria, la tos ferina o pertusis, el tétanos y el sarampión. En este contexto, en 1977, el consejo directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) constituido por los ministerios de salud de los países de las Américas, adopta la Resolución que establece el Programa Ampliado de Inmunización en las Américas. En 1979, con el propósito de reforzar y acelerar los esfuerzos del establecimiento del PAI en los Estados Miembros de la OPS, comienza la operación del Fondo Rotatorio para la compra de vacunas. El objetivo principal del Fondo es brindar acceso oportuno y sostenible a vacunas, jeringas y equipos de cadena de frío de calidad. Ese mismo año, 1979, nace el Boletín Informativo del PAI, ahora llamado Boletín de Inmunización, como una publicación periódica para facilitar y favorecer el



intercambio de habilidades, conocimientos e información relevante para el PAI de la Región de las Américas. (16)(17)

Con la implementación del PAI, las coberturas de vacunación en las Américas incrementan los niveles de 25% a 30% durante la primera parte de la década de los setenta, a coberturas cercanas a 60% a comienzos de los ochenta y a más de un 90% a principios del siglo XXI.

Desde finales de 2007, el 81% de los lactantes del mundo se encuentran protegidos con tres dosis de vacuna DTP. Durante el mismo periodo, el número de casos notificados en todo el mundo disminuye en más de un 95%, desde 97 774 hasta 4273. Las cifras notificadas raras veces reflejan cifras reales, pero no cabe duda de que la tendencia muestra una convincente relación inversa con la cobertura vacunal. (18)

Las vacunas como herramientas fundamentales de la Salud Pública. Impacto para la salud humana.

La búsqueda de remedios para prevenir enfermedades infecciosas, ha sido un objetivo de los médicos desde tiempos remotos. El médico británico Edward Jenner descubre la primera vacuna contra la viruela en el mundo. Esa idea se le ocurre después de escuchar a una lechera de su pueblo, que plantea a sus compañeros de trabajo, que ella no podía padecer la enfermedad, pues ya había sido afectada con la viruela del ganado vacuno. Casi dos siglos después, en 1979, la OMS proclama que ya no se observan más casos reportados de viruela en el mundo. (19)

La erradicación exitosa de la viruela en 1977 llevó al optimismo comprensible de que las enfermedades infantiles también podrían ser erradicadas por medio de la vacunación. (20)

Otro paso fundamental lo constituye la inactivación química de toxinas, y ahí se consiguen los primeros toxoides: tétanos y difteria.



La primera vacuna conjugada comercializada, ha sido la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. Durante la década de los 90 se introduce la vacuna Hib en los servicios de inmunización sistemática de lactantes en la mayoría de los países industrializados, quedando prácticamente eliminadas las enfermedades causadas por el Hib (neumonía y meningitis). En general, se administra una serie primaria de tres dosis al mismo tiempo que la DPT (vacuna contra difteria, tosferina y tétanos). La eficacia de la vacuna ha sido valorada en 98%. Su introducción produjo una disminución en la incidencia de las enfermedades invasivas por Hib, incluyendo meningitis. Los países en vías de desarrollo se han mostrado indecisos ante la introducción de esta vacuna debido a su precio relativamente elevado y a los problemas relacionados con el establecimiento de la carga de la enfermedad por Hib en zonas con vigilancia deficiente. No obstante, con el apoyo financiero de la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI), más de 20 países en vías de desarrollo han gestionado actualmente la introducción de la vacuna. Datos procedentes de Kenia, donde la vacuna se introdujo en 2001, indican que la vacuna contra el Hib es una intervención sumamente rentable y que podría ahorrar costes si su precio se situara por debajo de la mitad de su nivel actual. (21)(22)

La primera vacuna contra la hepatitis B se obtuvo a partir de plasma de portadores de la enfermedad. El momento de su aprobación coincide con la irrupción del Sida, por lo cual todos los productos derivados del plasma humano pasan a ser considerados potencialmente peligrosos. Estos acontecimientos impulsan el desarrollo de la ingeniería genética, para formular el desarrollo de la primera vacuna DNA (ácido desoxirribonucleico) recombinante frente a la hepatitis B. La vacuna, disponible desde 1982, es la primera vacuna que protege contra el cáncer hepático, es muy segura y confiere protección a alrededor del 95% de la población sana, especialmente lactantes y niños. Un 85% de todos los países incluyen la vacuna en sus programas y se han administrado más de un billón de dosis. (23)(24)(25).



La primera vacuna contra la tosferina utiliza la bacteria entera inactivada como antígeno estimulador del sistema inmunitario. Aparece en 1914 y se pone a disposición del público en combinación con los antígenos contra la difteria y el tétanos (DTP) en 1948 (26).

Hoy en día, existen numerosas vacunas antitosferínicas de células enteras, y vacunas acelulares, algunas más eficaces e inocuas que otras; por tanto, la variabilidad depende principalmente del método de producción.

En la mayoría de los países, la vacunación contra la tosferina consta de tres dosis iniciales de DTP (serie primaria) que se administran al menos con un mes de diferencia a los lactantes en edades comprendidas entre las seis semanas y los seis meses de edad. En 1980, la vacunación sistemática con tres dosis de DTP alcanza alrededor del 20% de los lactantes del mundo. Para finales de 2007, la cifra se incrementa al 81%. Es difícil determinar el impacto que ejerce la vacunación en la carga mundial de morbilidad de la tosferina. Sin duda, tras la vacunación generalizada durante los decenios de 1950 y 1960, el mundo industrializado observa una disminución de más del 90% en los casos y las muertes por tos ferina. (27) y, ciertamente, el número de casos que se notifican anualmente a la OMS disminuye en un 92%, desde unos dos millones en 1980, hasta 162 000 a finales de 2007, una disminución coherente con la tendencia al alza de la cobertura vacunal. El propósito principal de la vacunación contra la tosferina es impedir la enfermedad grave y la muerte entre lactantes y niños pequeños. A finales de 2007, 78 (40%) de los 193 estados miembros de la OMS, cuentan con una cobertura inferior al 90%, y la cifra estimada de niños parcialmente vacunados o no vacunados en el mundo, es de 24 millones. Gracias a los extensos programas de inmunización en el mundo industrializado, que se inician en la década de los 50, se produce una reducción espectacular (90%) de la incidencia de tosferina y las epidemias importantes quedaron en gran medida eliminadas. La vacuna en forma de DPTe (vacuna de células enteras), ha formado parte del PAI. La vacunación ha ejercido el impacto esperado en niños pequeños, en quienes la infección actualmente es rara. No obstante, la protección tras la vacunación contra la tosferina se debilita al cabo de



6 a 12 años, lo mismo que la inmunidad tras la infección natural. Es probable que, como consecuencia, exista un desplazamiento hacia una mayor incidencia de tosferina, tanto sintomática como asintomática, en niños de edad escolar y adultos jóvenes; del 12 al 21% de adultos con tos persistente durante más de dos semanas pueden presentar tosferina. (28)

La difteria ha dejado de ser endémica, y las altas tasas de cobertura vacunal en la mayoría de los países han eliminado casi totalmente el riesgo de epidemias. Sin embargo, en los países donde la cobertura de la inmunización sistemática es inferior al 50%, el riesgo de epidemia sigue siendo elevado. En los años noventa se desencadena una epidemia particularmente alarmante en países de la ex Unión de Repúblicas Soviéticas Socialistas, a raíz de una caída en la cobertura vacunal. Entre otras cosas, este brote supone una lección acerca de los riesgos a que se enfrentan los países cuando bajan las coberturas en materia de vacunación. Desde 1990 también se han producido brotes de difteria en África, el Medio Oriente, Asia y Sudamérica. Paradójicamente, algunos de los países afectados habían declarado tasas de cobertura vacunal relativamente altas (67). Esa paradoja sigue siendo tema de debate. Otra observación que suscita polémica es el elevado porcentaje de casos entre adultos que se dan en esas epidemias, incluso cuando la cobertura vacunal de lactantes es elevada y los adultos están recibiendo dosis de refuerzo. (29)(30)

En la mayoría de los países desarrollados, el tétanos se considera actualmente una enfermedad rara debido a la mejoría del cuidado de las heridas y las tasas altas de inmunización, a diferencia de la viruela y la poliomielitis, no ha podido ser erradicado. En 1989, la comunidad de salud pública declara oficialmente el objetivo de la eliminación del tétanos neonatal, que se define como una incidencia inferior a un caso por 1000 nacidos vivos en todos los distritos. En ese momento, 90 países no habían alcanzado la meta de la eliminación. La vacunación de las mujeres antes o durante el embarazo con al menos dos dosis de la vacuna constituye la principal estrategia que se utiliza para alcanzar la meta. Los anticuerpos generados por la vacuna protegen no sólo a la madre sino también al feto y, durante hasta dos meses, al recién nacido. La vacunación se combina con esfuerzos encaminados a aumentar



la proporción de nacimientos que tienen lugar en condiciones higiénicas y a reducir las prácticas tradicionales nocivas en los partos en casa. Para el año 2000, 135 países habían eliminado el tétanos neonatal y las muertes anuales debidas a la enfermedad disminuyen a una cifra estimada de 200 000, lo que supone una disminución del 75% respecto de las 790 000 muertes registradas en 1988. (31)(32)

No obstante, en países en vías de desarrollo, la carga sanitaria del tétanos corresponde en gran medida a los recién nacidos. En 1989, la Asamblea Mundial de la Salud requirió la eliminación del tétanos neonatal y del materno en 1995 (33).

Las vacunas combinadas tienen varias ventajas sobre las monovalentes que las hacen atractivas para su aplicación en los programas masivos de inmunización, que van desde la disminución del número de inyecciones hasta la reducción de los costos generales de los programas de vacunación. Debido a estas ventajas la mayoría de los países prefieren el uso de estas vacunas combinadas y muchos han aprobado su introducción. La vacuna combinada pentavalente DPT-HB-Hib es considerada en la actualidad como una de las vacunas de mayor importancia e impacto en los programas masivos de inmunización en todo el mundo. (33)

Los niños menores de cinco años, las personas inmunodeprimidas, los fumadores y las personas de 60 o más años de edad se encuentran entre los grupos de población más expuestos a la enfermedad neumocócica. El número total de muertes anuales atribuibles a esta bacteria, incluidos adultos y niños, es de alrededor de 1,6 millones, según estimaciones de la OMS. Además, el neumococo también puede provocar septicemia y otras enfermedades invasivas como la peritonitis, la artritis y la osteomielitis. Se estima que las infecciones neumocócicas (neumonía y meningitis) producen la muerte cada año a 1,3 millones de niños menores de 5 años. Casi todas estas muertes se producen en los países más pobres del mundo. En el año 2000 llegó al mercado una vacuna neumocócica conjugada, que protege contra los siete tipos capsulares de la bacteria responsable del 65%-80% de los casos de enfermedad grave entre niños pequeños en los países industrializados. Sin embargo, esta vacuna heptavalente no contiene todos los serotipos importantes



responsables de la enfermedad neumocócica grave en los países en desarrollo. Los ensayos clínicos realizados con vacunas conjugadas experimentales que contienen 9 y 11 de los serotipos prevalentes en los países en desarrollo protegen de forma duradera a los lactantes contra la enfermedad invasiva y la neumonía. Un ensayo clínico en Gambia muestra, además, una reducción del 16% en la mortalidad por todas las causas entre niños vacunados con la vacuna nonavalente. Desde mediados de 2008, la vacuna conjugada heptavalente se encuentra en uso en más de 60 países.

Las vacunas decavalente y 13-valente deben proteger incluso a más niños contra la infección, particularmente en los países en desarrollo donde predominan los tipos bacterianos añadidos contra los que se dirigen esas vacunas experimentales. (34)(35)(36) Un estudio publicado en el Segundo Simposio Regional de Neumococo 2006 indica que la enfermedad neumocócica mata a 18,000 niños cada año solo en América Latina, aproximadamente dos niños por hora. Es responsable de cuatro tipos principales de enfermedades: infecciones de oído, neumonía, sepsis y meningitis, tres de las cuales pueden ser mortales. La frecuencia de niños portadores faríngeos es de 21% a 59%. (37).

Los grupos más susceptibles a la enfermedad neumocócica son: (37)

1. Niños menores de dos años de edad.
2. Adultos de 60 o más años de edad.
3. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
4. Anemia de células falciformes.
5. Síndrome nefrótico.
6. Insuficiencia renal crónica.
7. Diabetes mellitus.
8. Implantes cocleares.



9. Enfermedades asociadas con terapia inmunosupresora: enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemias, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, cáncer.
10. Trasplantes de órganos sólidos.
11. Insuficiencia cardíaca congestiva.
12. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
13. Asma.
14. Fístula del líquido cefalorraquídeo.
15. Alcoholismo crónico.
16. Enfermedad hepática crónica.
17. Tabaquismo.
18. Asplenia anatómica o funcional (esplenectomía).
19. Mieloma múltiple.

Características clínicas de la neumonía por neumococo

Es una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias bajas, es la más común de las contraídas en la comunidad en todas las edades. La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. Según los Lineamientos técnicos para la atención integral de niños menores de cinco años, se sospecha neumonía cuando el niño tiene tos productiva con esputo herrumbroso o disnea y taquipnea, además de otros síntomas sistémicos como mialgias, artralgias, cefalea y malestar en general en la exploración clínica. En el adulto debe sospecharse cuando la persona presenta fiebre, tos productiva y dolor torácico. En los adultos la tasa de mortalidad oscila entre 10 a 30% y aumentan en los adultos mayores y en pacientes con comorbilidades. (37)



Características clínicas de la meningitis por neumococo:

Enfermedad de evolución aguda, que se caracteriza por cefalea, letargia, vómitos, irritabilidad, fiebre, rigidez de nuca, afectación de los pares craneales, convulsiones y muerte. Es la enfermedad más grave del sistema nervioso central producida por neumococo y es la que más secuelas produce en la niñez. La mortalidad de los casos de meningitis por neumococo puede ir de 30 a 80%. (37)

Tabla 1: Serotipos encontrados en datos nacionales e internacionales y los contenidos en las vacunas

Serotipos y Factores	Datos Locales e Internacionales				Serotipos contenidos en las vacunas		
	Suarez(2003)	Suarez(2004)	Gamero(2007)	SIREVAII(2012)	PCV 7	PCV 10	PCV 13
1	5.30%		7.50%				1
2							
3	15.80%	2.50%	11.30%	5%			3
4				16%	4	4	4
5						5	5
6A	13.10%	2.50%	15%	5%			6A
6B				5%	6B	6B	6B
7C				5%			
7F	2.60%	6.20%	3.70%	5%		7F	7F
8							
9N	7.90%	6.20%	9.40%				
9V				10%	9V	9V	9V
10A							10A
10B				16%			
11A							
12F				5%			
13				5%			
14	7.90%		13.20%	26%	14	14	14
15B							
15C				5%			
17F							
18A				5%			
18C	10.50%	6.20%	11.30%	5%	18C	18C	18C
19A	15.80%	6.20%	15%	10%			19A
19F	2.60%				19F	19F	19F
20			1.80%				
22F			3.70%				
23A				5%			
23F	18.40%	37.50%	7.50%	10%	23F	23F	23F
33							
34				5%			
Vacuna Efectividad					50.30%	61.10%	97.80%

Fuente: Lineamientos Técnicos de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud, El Salvador, 2015.



El Programa Nacional de Vacunación de El Salvador, es un componente primordial de las atenciones que se le brindan a la población, constituye un pilar de prevención de enfermedades, porque al aplicar vacunas se mejora integralmente la salud de la población, se reduce la morbilidad por enfermedades inmuno prevenibles y además constituye un indicador del desarrollo de un país. En El Salvador, la ampliación del esquema nacional ha permitido disminuir la incidencia de las tasas de morbilidad y mortalidad por estas enfermedades en los niños menores de cinco años.

Por todo lo antes expresado es necesario realizar una evaluación del Programa de Vacunaciones e Inmunizaciones, que se realizara mediante el análisis de vacunas trazadoras como las vacunas Antineumocócicas y Pentavalente, como resultados esperados debe constatarse la disminución de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades inmuno prevenibles. (38)

Desde comienzos de la década de los ochenta, la OPS ofrece a sus Estados Miembros evaluaciones de los programas nacionales de inmunizaciones como un instrumento de cooperación técnica que permite monitorear sus avances y evaluar el grado de desarrollo y capacidad técnica para enfrentar nuevos retos. En un inicio, las evaluaciones de inmunización se enfocaban en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del sarampión, pero desde 1997 se evalúan todos los componentes de un programa de inmunizaciones, que convierte al documento en evaluaciones multidisciplinarias que buscan fortalecer integralmente los temas de inmunización en un país. A partir de 2010, se agregan instrumentos específicos para evaluar la introducción de “nuevas vacunas” y la calidad de los datos de inmunización. (38)

Sin embargo, para el mantenimiento de estos logros es necesario tener coberturas de vacunación, que sean altas y homogéneas en el programa de rutina en el ámbito nacional, asociadas a los resultados alcanzados en estrategias de campañas de vacunación. Estas altas coberturas de vacunación deben alcanzar todos los niveles de desagregación poblacional, como son provincia, cantones, hasta su menor nivel de agregación poblacional.



Desde la perspectiva científica y del conocimiento, resultan elementos novedosos:

- 1) la demostración de la efectividad de la vacunación antineumocócica en niños entre 1 y 5 años como población meta y del efecto rebaño en el lactante
- 2) la contribución al conocimiento sobre la utilidad de los esquemas de inmunización con dosis reducidas
- 3) la evaluación del impacto de una intervención con elevada cobertura en espacio breve de tiempo (campaña de vacunación) para reducir la colonización nasofaríngea en vacunados y no vacunados y la carga de enfermedad y hospitalización asociada a la infección por neumococo.

Debido al impacto de la mortalidad y morbilidad por neumococo en menores de 5 años, tanto en países de mayores como de menores ingresos, la OMS ha fomentado en los últimos años la utilización de la vacuna y el desarrollo de vacunas que incorporen mayor cantidad de serotipos, incluyendo aquellos que circulan con mayor frecuencia en los países de menores recursos económicos (39)



IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.- Tipo de Estudio

Investigación evaluativa de cohortes retrospectivas

Horizonte temporal

Esta investigación abarca un periodo de estudio de 5 años, desde el primero de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017.

4.2.- Universo

Todos los niños menores de 5 años que adolecieron enfermedades o fallecieron por las enfermedades contra las cuales las vacunas protegen durante el periodo 2013-2017.

4.3.- Operacionalización de las variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICION
Sexo	Nominal dicotómica	masculino	Según Sexo biológico del paciente
		femenino	
Edad	Cuantitativa continua	Menores de 1 año	Años cumplidos al momento del estudio
		1 a 2 años	
		3 a 4 años	
Meningo encefalitis neumocócica	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Neumonía a neumococo	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Meningo encefalitis a <i>Hemófilos influenzae tipo b</i>	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Hepatitis B	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Tosferina	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	



Tétanos	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Difteria	Nominal dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Causa de muerte	Nominal politómica	Meningo encefalitis neumococica	Niño menor de 5 años fallecido por una de las causas básicas consideradas
		Neumonía a neumococo	
		Meningo encefalitis a Hemofilos	
		Hepatitis B	
		Tosferina	
Aplicación de vacuna antineumocócica completa	Cualitativa dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	
Aplicación de vacuna pentavalente completa	Cualitativa dicotómica	Si	Si presento o no la enfermedad
		No	

4.4.- Técnicas y Procedimientos para dar salida a cada objetivo

- **Para desarrollar el objetivo 1:**

Se describió incidencia de enfermedades específicas como es la neumonía por neumococo, Meningitis por neumococo y por *Haemophilus influenzae tipo b*, Difteria, Tétanos, Tosferina, Hepatitis B, así como las coberturas de vacunación de las vacunas trazadoras en el periodo 2013 a 2017.

- **Para desarrollar el objetivo 2:**

Se determinó si había diferencias en la morbilidad y la mortalidad de los niños vacunados y no vacunados, en aquellas enfermedades en las que se encontraron diferencias significativas, se estimó el riesgo relativo, el riesgo atribuible en expuestos y el riesgo atribuible poblacional.



4.5.- Recolección de la información

La recolección de la información se realizó a través de la revisión de los informes anuales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los informes regionales y nacionales del programa de vacunas e inmunizaciones de El Salvador y la búsqueda de datos en el Sistema Único de Información en el módulo de Vacunas, en el Sistema de Morbilidad y Mortalidad, en el de Vigilancia Epidemiológica y los datos de los casos confirmados por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) a través de las bases de pacientes que se les realizaron pruebas para confirmación y serotipificación de neumococo y de *Haemophilus influenzae tipo b* del periodo 2013-2017 .

4.6- Procesamiento y análisis de la información

La información se revisó, se corrigieron los errores y se construyó una base de datos para el procesamiento automatizado de la información.

La información se resumió mediante totales, porcentajes y tasas de incidencia y mortalidad por 10⁵ niños menores de 5 años. Para determinar las variaciones de las tasas durante el periodo se utilizó la diferencia relativa, que expresa en que porcentaje se modificó la tasa tomando como referencia los años extremos.

Para determinar si existían diferencias estadísticas significativas en la morbilidad por estas enfermedades en niños vacunados y no vacunados, se utilizó la Prueba X^2 de homogeneidad, con un nivel de significación de 5%. En los casos que se encontraron diferencias significativas, se realizó la estimación puntual y por intervalos de confianza del riesgo relativo, las fracciones etiológicas en expuestos y en la población.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.



4.7.-Programas y gestores utilizados

Se utilizaron para el Procesamiento de los datos el Microsoft Office Excel y Word, y para el procesamiento de la información el Programa para el Análisis Epidemiológico de datos Tabulados (EPIDAT 4.1)

4.8. – Consideraciones Éticas

- Consentimiento informado: Como se utilizó información proveniente de fuentes de información secundarias, el tema del consentimiento informado no es aplicable.
- Confidencialidad de los datos: solo serán utilizados con fines investigativos.
- Daño a los participantes del estudio: Como se trató de un estudio observacional, este estudio no causó daño alguno a los participantes del estudio, porque no interviene directamente el investigador solo describe
- Aprobación de ética de los órganos pertinentes: Dado que el estudio se basó en una exención sistemática de ética de datos programada, se solicitó aprobación del proyecto al Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud para la Investigación en Salud de El Salvador.

4.9. -Limitaciones

Entre las limitantes del estudio se deben considerar:

- No se pudo realizar una evaluación integral del programa de vacunación en El Salvador, debido a riesgo social que existe, que impidió trabajar en el terreno en algunos departamentos.
- Solo se cuenta con información oficial de los sistemas en el país a partir del año 2013.



- Los datos previos, se recopilaron de los registros existentes como los informes anuales de OPS, el Programa de Vacunas e Inmunizaciones de El Salvador.
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico pueden afectar a la clasificación de los individuos.
- Errores en la estimación de la exposición pudieron conducir a estimaciones inexactas de la asociación en estudio.



IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos durante la investigación y según el cumplimiento de los objetivos específicos se presentan a continuación.

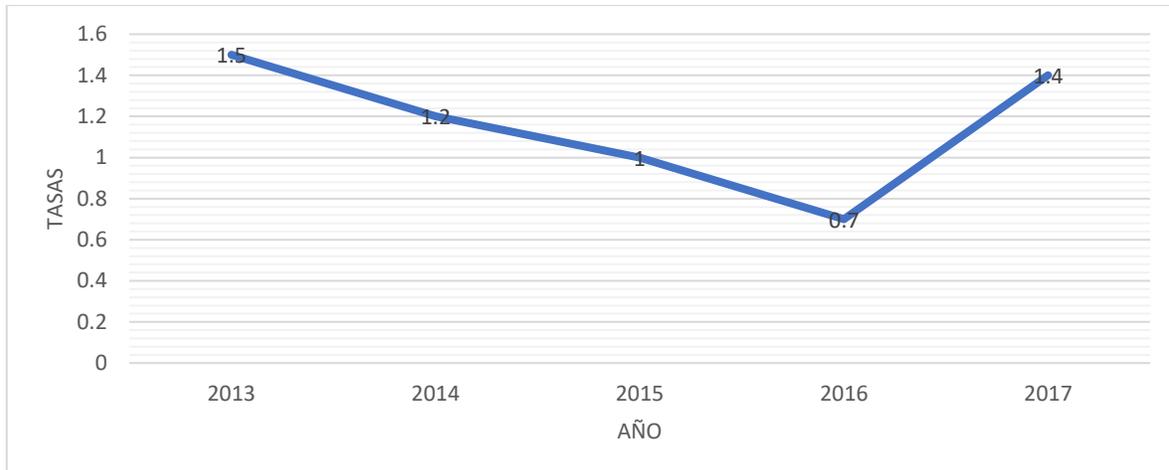


Figura 1. Tasas de incidencia de Meningitis Neumocócica por cada 10^5 niños menores de 5 años en El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 2 (Anexo 1)

Como muestra la figura 1, las tasas de incidencia por esta enfermedad presentan una variación durante los años de estudio, durante el año 2013, la tasa fue de 1.5×10^5 niños menores de 5 años, disminuye hasta el año 2016, en que se muestra de nuevo un aumento en el año 2017 y se observa una tasa de 1.4×10^5 niños menores de 5 años. Se observa al comparar las tasas de los años extremos que se produjo solo una disminución de un 6.7% de la tasa inicial del periodo.

Se revisó en el Sistema de SIMMOW el reporte de casos de mortalidad, pero durante este periodo no hubo ningún caso fallecido por esta causa.

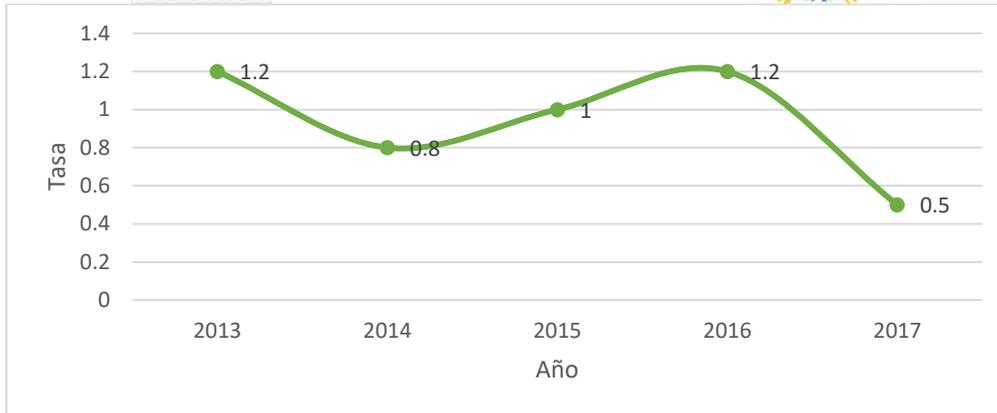


Figura 2. Tasas de incidencia de Neumonía Neumocócica por cada 10⁵ niños menores de 5 años en El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 3, (Anexo 2)

La incidencia de neumonía neumocócica durante el periodo de estudio, tiende a disminuir oscilando desde 1.2 en el año 2013 hasta 0.8 x 10⁵ niños menores de 5 años en el 2014, posteriormente hay un aumento de 1.2 casos por cada 10⁵ niños menores de 5 años en el 2016, para disminuir nuevamente la tasa de incidencia en el año 2017 para una tasa de 0.5 x 10⁵. El comportamiento en todo el periodo, se evidencia que en general tiende a la disminución, ya que al comparar las tasas de los años extremos se produjo una disminución de un 58.3% de la tasa inicial del periodo. (Figura 2).

Se revisó en el Sistema de SIMMOW el reporte de casos de mortalidad, pero durante este periodo no hubo ninguna defunción por esta causa en el grupo de edad estudiado.

A pesar de que la vacuna protege en las formas invasivas de la enfermedad se ve un menor descenso en las neumonías por neumococo que en las meningitis debido a que el tropismo de los tejidos, los serotipos involucrados y la virulencia de la enfermedad

En diciembre del 2016, se publicó una revisión sistemática que resume la evidencia sobre la efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas y su impacto en



reducir las hospitalizaciones y las defunciones debidas a neumonía, meningitis e infección neumocócica invasora en los niños menores de 5 años en América Latina y el Caribe, así como que la vacunación salva, cada año, más de 3 millones de menores en todo el mundo, y evita que muchos otros millones de personas padezcan enfermedades complejas e incapacidades permanentes. (40)

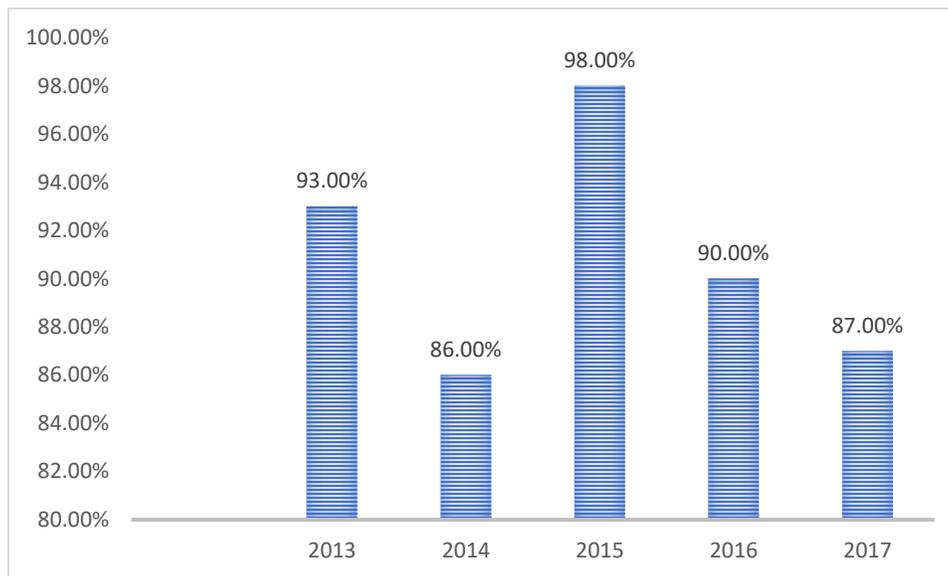


Figura 3. Coberturas de Vacunación Antineumocócicas en El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 4, (Anexo 3)

En la figura 3 se observa el comportamiento de las coberturas de vacunación por la vacuna antineumocócica durante el periodo de estudio. El año que mejor cobertura reporta es en el año 2015 con un 98%, los otros años no presentaron coberturas útiles.

OPS-OMS a través de la publicación de caja de herramientas para el monitoreo de coberturas de intervención integral en salud pública del año 2014 describe los criterios para realizar análisis de indicadores de coberturas útiles de vacunación, donde se expresa que las coberturas de 95 a 100% son aquellas que permiten



proteger a la población infantil, ya que no permite la circulación del agente infeccioso, hay pocos susceptibles y no se produce la transmisión de la enfermedad.

(41)

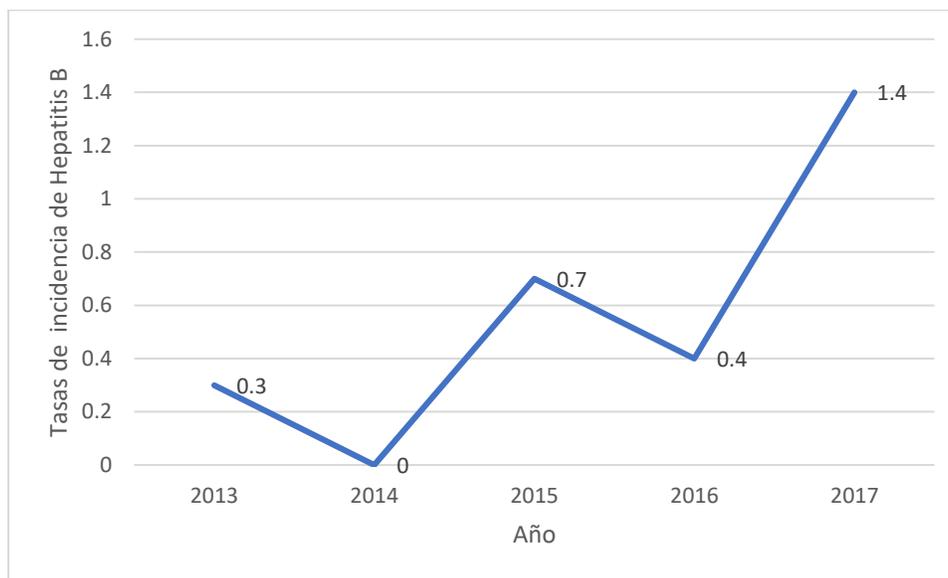


Figura 4. Tasas de incidencia de Hepatitis B por cada 10⁵ niños menores de 5 años en El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 5, (Anexo 6)

En relación al comportamiento de la incidencia de la Hepatitis B, se evidencian fluctuaciones de los casos, siendo los años de mayor incidencia, el 2015 y el año 2017, con una tasa de 0.7 y de 1.4 x 10⁵ niños menores de 5 años respectivamente. El comportamiento de la incidencia de Hepatitis B durante el periodo fue ascendente, ya que al comparar las tasas de los años extremos se produjo un aumento de un 366.7% de la tasa inicial del periodo, lo que es preocupante y debe investigarse para que pueda controlarse esta enfermedad (Figura 4)

Se revisó en el Sistema de SIMMOW el reporte de casos de mortalidad, pero durante este periodo no hubo ninguna defunción por esta causa en el grupo de edad estudiado.

Este aumento en la incidencia pudiera estar relacionado con la capacidad de detectar oportunamente los casos, una mejoría en los servicios de salud y el



reforzamiento de los sistemas de vigilancia, que incrementan la búsqueda activa de los casos y por lo tanto una mayor notificación de ellos.

Así como las coberturas de vacunación de pentavalente quien a pesar que se han tenido coberturas útiles no se han podido eliminar estas enfermedades

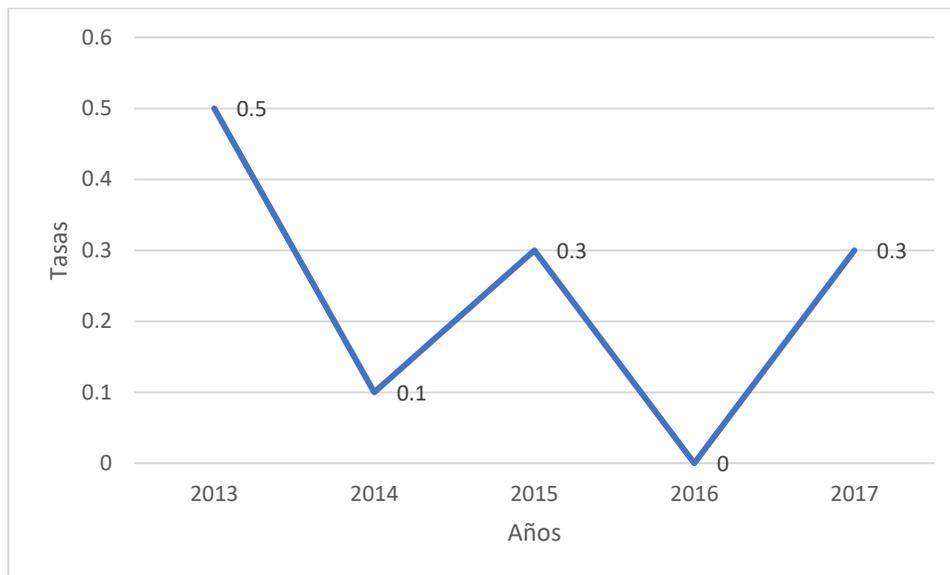


Figura 5. Tasas de incidencia de Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B por cada 10^5 niños menores de 5 años en El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 6, (Anexo 7)

La figura 5, muestra el comportamiento de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b desde los años 2013 a 2017. Durante el periodo, se observa un descenso en las tasas de incidencia de la enfermedad, que varían desde 0.5×10^5 niños menores de 5 años en el año 2013, hasta 0.3×10^5 niños menores de 5 años en el año 2017. Los años de menor incidencia corresponden a los años 2014 y 2016, con tasas de 0.1 y 0×10^5 niños menores de 5 años respectivamente. El comportamiento de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo



B en el periodo fue descendente, con una disminución porcentual de un 40% de su tasa inicial en el periodo.

Se revisó en el Sistema de SIMMOW el reporte de casos de mortalidad, pero durante este periodo no hubo ninguna defunción por esta causa en el grupo de edad estudiado, sin embargo, al revisar el VIGEPES se identifica un caso de Mortalidad de Meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b* en el año 2015, con una tasa de 0.03×10^5

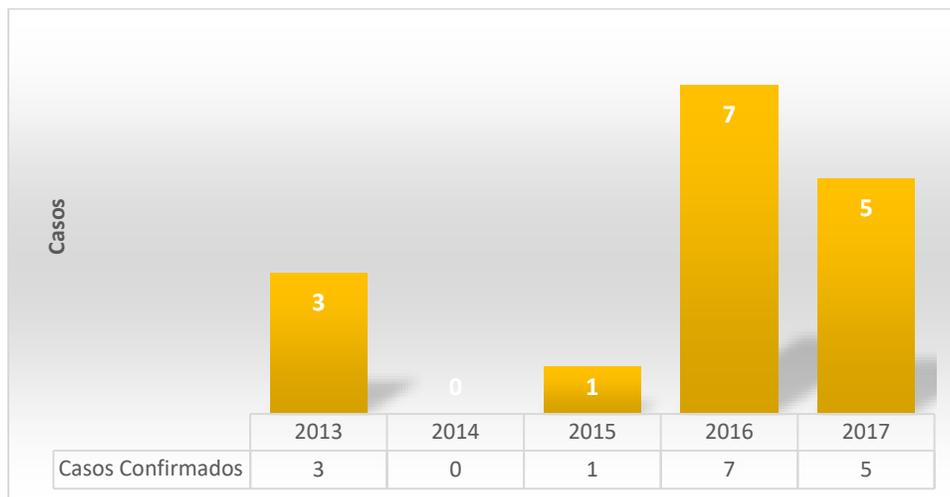


Figura 6. Casos confirmados de Tosferina en menores de 5 años. El Salvador 2013-2017.

Fuente: Tabla 7, (Anexo 8)

Como se observa en la figura 6, los casos de tosferina durante el periodo estudiado han presentado fluctuaciones, con un incremento porcentual de un 66.7 % de los casos reportados y una tasa de incidencia de 0.56×10^5 niños de esta edad.

Al revisar el Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW) durante este periodo se han reportado 5 casos cuya causa básica de muerte fue la Tosferina, por lo que el riesgo de morir por Tosferina de un niño menor de 5 años fue de 0.17 por 10^5 niños de esta edad, el grupo etario más susceptible fue el de los menores de 6 meses de edad.



La vacuna contra la tosferina tiene como objetivo disminuir el riesgo grave en menores de 1 año y niños pequeños, mantener una alta cobertura (> 90%) y la inmunidad protectora después de la vacunación en la infancia no se sostiene; por lo que se requieren dosis de refuerzo para aumentar la protección. Hay que tener en cuenta que la fracción tosferinosa de la vacuna confiere una protección una efectividad del 80%, de manera que existe un 20% que no se inmuniza, por lo que existe un grupo de susceptibles a pesar de estar vacunado; a diferencia de la efectividad de las vacunas contra la difteria y el tétanos cuya efectividad es del 90 al 95 %, de ahí que durante el periodo de estudio no se reportaron casos de difteria y tétanos en el menor de 5 años. El ultimo caso de difteria se reportó en el país, en 1987 y en el caso del tétanos en menores de 5 años y el tétanos neonatal, no se reportan casos. El último notificado en el país de tétanos neonatal ocurrió en el año 2010.

Se revisó en el Sistema de SIMMOW el reporte de casos de mortalidad, pero durante este periodo no hubo ninguna defunción por difteria y tétanos en el grupo de edad estudiado.

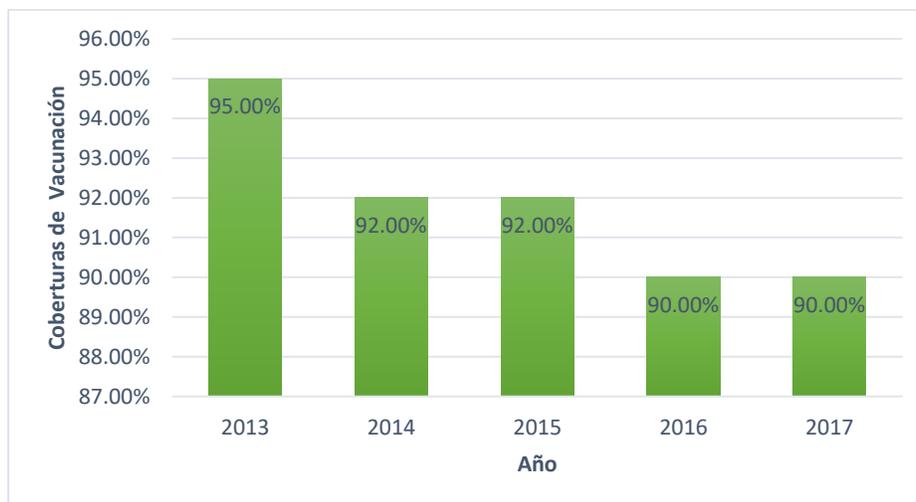


Figura 7. Cobertura de la vacuna pentavalente en niños menores de 5 años El Salvador. 2013-2017.
Fuente: Tabla 8, (Anexo 9)



Durante el periodo del 2013 al 2017, las coberturas de vacunación con pentavalente en niños menores de 5 años no muestran coberturas útiles, solo el año 2013 alcanzó coberturas del 95%. (figura 7)

El Programa de vacunaciones e inmunizaciones del Ministerio de Salud de El Salvador, tiene como objetivo disminuir la incidencia y la mortalidad de las enfermedades inmuno prevenibles por vacunas. El evaluar este a través de las vacunas trazadoras antineumocócicas y pentavalente, ha permitido identificar si las estrategias de introducción de vacunas como la antineumocócica disminuyeron las tasas de incidencia de meningitis y neumonía por neumococo siendo estas las formas más invasivas de la enfermedad, de acuerdo a las recomendaciones brindadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS); En El Salvador, según los resultados obtenidos las tasas de incidencia de Meningitis Neumocócica, desde que se introdujo la vacuna en el año 2010, han tenido una tendencia a la disminución; Además tomando en consideración que durante el periodo evaluado se habían tenido dos tipos de vacunas PCV7 y PCV 13, ha permitido disminuir la circulación de los serotipos contenidos en las vacunas y hacer efecto rebaño en la población salvadoreña.

A pesar de que las coberturas de vacunación en los últimos tres años, no alcanzaron coberturas por encima del 95%, es importante mantener y reforzar con las campañas de vacunación, la accesibilidad de las vacunas a los niños aprovechar los diferentes espacios para promocionar la vacuna y garantizar que en el país no presente desabastecimientos del biológico; pues solo de esta manera se alcanzara la eficacia de la vacunación, recordemos que esta es dada por diferentes factores primero depende del estado del individuo, la edad en que se colocan las vacunas para que pueda generar inmunidad por el riesgo en que se encuentra, que la vacuna que esté disponible y accesible a la población, así como que contenga los serotipos que estén circulando, es decir tomar en consideración la situación



epidemiológica del país, así como el proceso de vacunación, cadena de frío , abastecimiento del biológico esto permitirá el éxito de un programa de vacunación.

El gran desafío es mantener el balance adecuado en el cumplimiento de estrategias claves:

- Garantizar coberturas altas (\Rightarrow 95%) y homogéneas con dos dosis de la vacuna SRP, a nivel nacional.
- Garantizar un sistema de vigilancia de alta calidad, con la capacidad de detectar oportunamente cualquier caso sospechoso de cualquiera de estas enfermedades.
- Implementar una rápida respuesta a los casos importados, siguiendo mecanismos estandarizados para prevenir el restablecimiento de la transmisión endémica.
 - Verificar y mantener la calidad de la vacunación (fabricación, almacenamiento, transportación, distribución, hasta la aplicación)

De las enfermedades, las producidas por *Haemophilus influenzae tipo b*, también han presentado una disminución de su incidencia y no hay reportes de fallecidos por esta entidad, lo que ha constituido un logro de la vacuna, ya que antes de la implementación de esta vacuna, las formas invasivas y graves de la enfermedad tenían una alta incidencia y mortalidad. Sumado a esto, es importante mantener la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades.

Es importante realizar un seguimiento en relación a las enfermedades como lo son la hepatitis B y la tosferina que han mostrado un incremento durante el periodo, lo cual puede sugerir que se tiene mayor conciencia y preocupación por parte del personal médico por el riesgo de estas enfermedades, que permiten una mejor optimización de los servicios, y en el caso de la tosferina, por la reemergencia a nivel mundial, lo que ha despertado gran interés en la identificación en el reconocimiento, diagnóstico e incorporación de pruebas de laboratorio que sean más eficaces, así como el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia.



La experiencia de Japón en 1975 señala que un 20% de reducción en la cobertura por vacunación contra DTPe condujo a una epidemia de pertussis con alta morbilidad y mortalidad (41). Un fenómeno similar sucede en el Reino Unido y Suecia (42)(43)

En relación a la tosferina, al verificar el grupo etario más afectado fue el de los niños menores de 6 meses, quienes no han tenido su esquema completo de vacunación o que sus madres cuando están embarazadas, no se les aplicó una dosis de la vacuna contra la difteria, tosferina acelular y toxoide (Dtpa), que se conoce como estrategia de nido, para proteger al niño de no adquirir la enfermedad antes de los 6 meses de edad

4.2 Cambios en el comportamiento de estas enfermedades

Fue de interés para esta investigación evaluar los cambios producidos en la incidencia de estas enfermedades en relación al efecto que pudo tener la vacunación en estos niños.

Tabla 9. Incidencia de Meningitis Neumocócica en periodo de estudio según vacunación recibida. El Salvador. 2013-2017.

Vacunados	Enfermos No.	Población No.	Tasa incidencia 10 ⁵	Significación estadística	
				x ²	p
Si	34	1025996	3,3	56,02	0,000
No	0	1800115	0,0		
Total	34	2826111	1,2		

En la tabla 9 se observa que los 34 pacientes que presentaron meningitis neumocócica durante el periodo evaluado, se encontraban vacunados con su esquema completo, mientras que los no vacunados no enfermaron por esta causa. Se observan diferencias muy significativas de las tasas entre ambos grupos.



Tabla 10. Estimación de medidas de asociación e impacto de la vacunación sobre la Incidencia de Meningitis Neumocócica en periodo de estudio. El Salvador. 2013-2017.

Medidas	Estimación		
	Puntual	Intervalo de confianza 95%	
Riesgo relativo	121,1	7,4	1974,6
Fracción atribuible en expuestos (%)	99,2	86,5	99,9
Fracción atribuible poblacional (%)	97,8	64,8	99,9

Se determinaron medidas de asociación entre la vacunación y la adquisición de la enfermedad, como el riesgo relativo y la fracción atribuible en expuestos, que muestran resultados contradictorios, el riesgo relativo expresa que fue 121.1 veces más probable adquirir esta enfermedad en los vacunados que en los no vacunados, aunque su intervalo de confianza indica que esta es una estimación muy poco precisa, y la fracción atribuible en expuestos dice que si se elimina la vacunación se disminuiría esta enfermedad en un 99.2 %. Como medida de impacto la fracción atribuible poblacional expresa en este caso que si se elimina la vacunación por esta causa se disminuiría en un 97.8 % la enfermedad en la población de niños menores de 5 años, también contradictorio el resultado. (Tabla 10)

La vacuna que se les aplico a estos niños fue la PCV13, está constituida por 13 serotipos, que no son los serotipos que afectaron a los niños que enfermaron, o sea estos casos fueron no vacunales ya que enfermaron por otros serotipos que no los contiene la vacuna aplicada. Sería importante estudiar otros determinantes ambientales, sociales que pudieran influir en la enfermedad en estos niños, que no fueron posible estudiar en esta investigación.



En la figura 8, se muestran los serotipos identificados que circularon en El Salvador durante los años del 2007-2017.

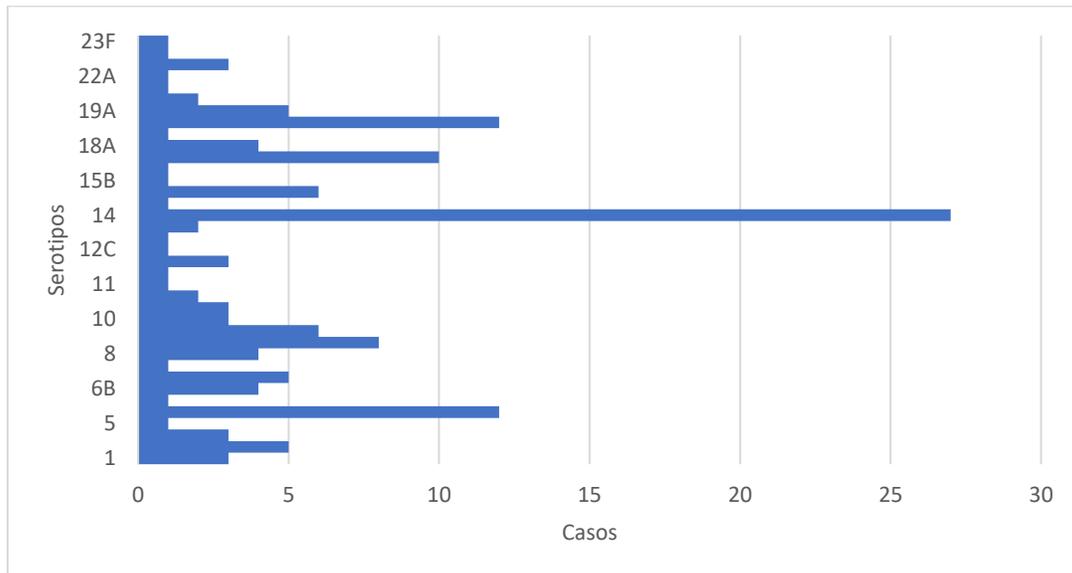


Figura 8. Serotipos de Neumococo aislados en muestras en El Salvador de 2007-2017.

Fuente: Tabla 10

Las muestras que fueron procesadas durante este periodo fueron 154, que incluyeron muestras serológicas, líquido cefalorraquídeo y exudado nasofaríngeo. El serotipo de mayor circulación en estos 11 años, fue el 14, seguidos por el 6, 19 y 18, de los cuales la vacuna implementada contiene solamente el serotipo 14, la base de datos del laboratorio es retomada de los 11 años de seguimiento antes de la implementación de las vacunas antineumocócicas por lo que en el perfil epidemiológico de nuestro país los que reportaron mayor circulación en ese tiempo fue el serotipo 14, posteriormente se han perfilado los serotipos que no se encuentran en la vacuna implementada



Tabla 11. Incidencia de Neumonía Neumocócica en periodo de estudio según vacunación recibida

Vacunados	Enfermos	Población	Tasa incidencia	Significación estadística	
	No.	No.	10^{-5}	χ^2	p
Si	28	1025996	2,7	45,52	0,000
No	0	1800115	0,0		
Total	28	2826111	1,0		

En la tabla 11 se observa que los 28 pacientes que presentaron neumonía neumocócica durante el periodo evaluado se encontraban vacunados con su esquema completo, mientras que los no vacunados no enfermaron por esta causa. Se observan diferencias muy significativas de las tasas entre ambos grupos.

Tabla 12. Estimación de medidas de asociación e impacto de la vacunación sobre la Incidencia de Neumonía Neumocócica en periodo de estudio

Medidas	Estimación		
	Puntual	Intervalo de confianza 95%	
Riesgo relativo	100,0	6,1	1638,0
Fracción atribuible en expuestos	99,0	83,6	99,9
Fracción atribuible poblacional	97,3	57,8	99,8

En este caso también se muestran resultados contradictorios, el riesgo relativo expresa que fue 100.0 veces más probable adquirir esta enfermedad en los vacunados que en los no vacunados, aunque su intervalo de confianza indica que esta es una estimación muy poco precisa, y la fracción atribuible en expuestos dice que si se elimina la vacunación se disminuiría esta enfermedad en un 99.0 %. Como medida de impacto la fracción atribuible poblacional expresa en este caso que si se elimina la vacunación por esta causa se disminuiría en un 97.3 % la enfermedad en la población de niños menores de 5 años, también contradictorio el resultado. (Tabla



12)

La vacuna que se les aplico a estos niños es la vacuna PCV13 la cual está constituida por los 13 serotipos que no afectaron a los niños, pues estos fueron afectados por otros no contenidos en la vacuna, por lo que estos se consideran casos no vacunales.

No fue posible estudiar en esta investigación, otros factores ambientales y sociales, pudieran influir en la enfermedad en estos niños. (44)

Tabla 13. Incidencia de Meningitis por *Haemophilus Influenzae tipo b* en periodo de estudio, según vacunación recibida

Vacunados	Enfermos	Población	Tasa incidencia	Significación estadística	
	No.	No.	10^{-5}	χ^2	p
Si	15	1800130	0,8	5,5713	0,0183
No	1	1189351	0,1		
Total	16	2989481	0,5		

En la tabla 13 se muestra la incidencia de Meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b* del periodo estudiado en vacunados y no vacunados, se evidencia que la incidencia de la enfermedad es mínima en expuestos y no expuestos, sin embargo, en los vacunados enfermaron 15 niños (0.8×10^5 niños menores de 5 años) y en los no vacunados solo enfermo un niño. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. (45)(46)

Tabla 14. Estimación de medidas de asociación e impacto de la vacunación sobre la Incidencia de Meningitis por *Haemophilus Influenzae* en el periodo de estudio

Medidas	Estimación		
	Puntual	Intervalo de confianza 95%	
Riesgo relativo	8,7	1,6	46,5
Fracción atribuible en expuestos	88,5	38,6	97,8
Fracción atribuible poblacional	80,7	11,0	95,8



En este caso también se muestran resultados contradictorios, el riesgo relativo expresa que fue 8.7 veces más probable adquirir esta enfermedad en los vacunados que en los no vacunados, aunque su intervalo de confianza indica que esta es más precisa que las estimaciones para las enfermedades anteriores, y la fracción atribuible en expuestos dice que si se elimina la vacunación se disminuiría esta enfermedad en un 88.5 %. Como medida de impacto la fracción atribuible poblacional expresa en este caso que si se elimina la vacunación por esta causa se disminuiría en un 80.7 % la enfermedad en la población de niños menores de 5 años, también contradictorio el resultado, las estimaciones de las fracciones atribuibles son imprecisas al presentar amplios intervalos de confianza. (Tabla 14)

Deben valorarse también factores de riesgo individuales y que reciban todas las dosis de vacunas para tener una adecuada protección contra la enfermedad es decir recibir tres dosis cuando son bebés (2, 4 y 6 meses) y un refuerzo entre 15 a 18 meses. (47)(48) (49)(50)

Tabla 15. Incidencia de Tosferina en periodo de estudio según vacunación recibida

Vacunados	Enfermos	Población	Tasa incidencia	Significación estadística	
	No.	No.	10 ⁵	X ²	p
Si	10	1412526	0,7	0,53	0,466
No	6	1413509	0,4		
Total	16	2826035	0,6		

De los 16 pacientes que presentaron tosferina durante el periodo evaluado, 6 no tenían historia vacunal, se revisaron las edades de estos pacientes y se encontró que no tenían las edades para iniciar esquema de vacunación con la vacuna pentavalente. Las tasas de incidencia de ambos grupos, vacunados y no vacunados, difieren poco y no se detectan diferencias estadísticas significativas entre ellas, por lo que no tiene sentido estimar las medidas de asociación e impacto. (Tabla 15)



La OMS recomienda una serie primaria de 3 dosis; la primera se administra a las 6 semanas de edad; las posteriores deben darse, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre sí, a las edades de 10 a 14 y de 14 a 18 semanas. Así como la vigilancia epidemiológica cuidadosa de la tosferina, particularmente de la enfermedad confirmada mediante pruebas de laboratorio, se debe estimular en todo el mundo para monitorear la carga de enfermedad y los efectos de la vacunación. (51)(52)(53)(54)

Tabla 16. Incidencia de Hepatitis B, en El Salvador en periodo 2013-2017 según estudio según vacunación recibida

Vacunados	Enfermos	Población	Tasa incidencia	Significación estadística	
	No.	No.	10 ⁵	X ²	p
Si	11	2826	389.24	81.74	0.00
No	3	2684871	0.11		
Total	14	2687697	0.52		

A pesar de que las coberturas de vacunación alcanzadas son útiles no existe homogeneidad en ellas lo que presenta un riesgo en el apareamiento de enfermedades inmunoprevenibles. Entre los factores que dificultan alcanzar las coberturas útiles en El Salvador es que las poblaciones oficiales son brindadas por la Dirección de Estadísticas y Censos (DIGESTYC) las cuales son proyecciones de estas, por lo que al realizar un análisis de riesgo departamental y municipal muchos de ellos sus coberturas están por debajo de 95% , así como el riesgo social sobre todo por la violencia que se tiene en los territorios, las migraciones y el descenso de los nacidos vivos en los últimos tres años, otro de los factores que pudieran influir son las fallas de la cadena de frío que en muchos niveles locales no se realiza el mantenimiento de los equipos frigoríficos, así como la responsabilidad del transporte de las vacunas hacia las comunidades , no se monitorea la temperatura en los horarios establecidos lo que trae como consecuencia una pérdida de potencia



de la vacuna y se dificulta el cumplimiento de las que dificulta el cumplimiento de las coberturas de vacunación



VI. CONCLUSIONES

- Las vacunas pentavalente y neumocócica evaluadas, muestran una tendencia a la disminución en la incidencia de neumonías por neumococo y meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b*, sin embargo, incrementa la incidencia de Hepatitis B y la tosferina
- A pesar de que las estadísticas nacionales reflejan buenas coberturas, no se alcanzan a nivel departamental, lo que favorece la aparición de estas enfermedades



VII. RECOMENDACIONES

- Poner a disposición de las autoridades de salud, del Programa de Vacunación de El Salvador, los resultados de esta investigación, para garantizar la accesibilidad y disponibilidad de las vacunas a la población de niños menores de 5 años, y monitorear coberturas por encima del 95%.
- Mantener la vigilancia epidemiológica y de laboratorio de forma sostenida de las enfermedades inmunoprevenibles, que permitan tipificar los serotipos que circulan en el país, de los niños vacunados contra el neumococo que enferman, con el objetivo de realizar un análisis más profundo para tomar futuras decisiones.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Markey P., Krause V., Boslego W., Coplan P., Dargan J., Kaplan M. The effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in a high-risk population measured using immunization register data. Cambridge University Press.2001.31-35
2. Jayasinghe S., Menzies R., Chiu C. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002–2014.Clinical Infectious Diseases. IDSA.2017.175-179
3. Becker S., Amaya E., Liu L. Changes in Childhood Pneumonia and Infant Mortality Rates Following Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Nicaragua.The Pediatric Infectious Disease Journal.2014. Vol.33-6 .637-641.
4. Encuesta Nacional de Salud de El Salvador, 2014(MICS-UNICEF-INS)
5. Rubín JL., MCGarry LJ., Strutton D., Keith K, Stephen P. Public health and economic impact of the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. Vaccine journal, 28. 2010. 7634-7643.
6. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A. Vaccine-preventable diseases, immunizations, and the Epidemic Intelligence Service. Am J Epidemiol. 2011;174:S16–22.
7. OPS-OMS. Etienne CF. Expanded Program on Immunization in the Americas: 40 years. Rev Panam Salud Publica. 2017;41: e139. Disponible en <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34588>
8. Digital Object Identifier System Handbook. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.139>
9. Acta Pediátrica Costarricense, ©2009, Asociación Costarricense de Pediatría. Vacunación: esquemas y recomendaciones generales. Oscar Porras. Disponible en: <https://www.bing.com/search?q=9.+acta+pedi%C3%A1trica+costarricense+%2C+%C2%A92009%2C+asociaci%C3%B3n+costarricense+de+pediatr%C3%ADa.+vacunaci%C3%B3n%3A+esquemas+y+recomendaciones+generales.+oscar+porras&form=EDGTCT&qs=PF&cvid=9574951cdf3e4a1db68beb3cbc617f34&refig=f125b658112c4e8d8197ecd29f05d965&cc=SV&setlang=es-MX&PC=HCTS>
10. OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, tercera edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010: 16



11. Galindo B., Arroyo L., Diaz D. Seguridad de las vacunas y su repercusión en la población. *Revista Cubana de Salud Pública*; 2011; 37(1)149-158.
12. Infobae.com [Internet]. Argentina, Actualizada el 20 de abril de 2018. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2018/04/20/la-importancia-de-vacunar-para-evitar-enfermedades-pasadas>
13. Heras C. Estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunación. *Revista Española de Salud Pública* 2002; 76: 171-173.
14. Organización Mundial de la Salud, Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011–2020, 2013.
15. OPS-OMS. Cobertura Vacunal, 16 de julio 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
16. OPS-OMS. Inmunización en las Americas. Disponible en: https://www.paho.org/inb/index.php?option=com_content&view=article&id=13:immunizations-in-the-americas&Itemid=1031&lang=es.
17. Valenzuela M., O’Ryan M. Logros y desafíos del Programa Ampliado de Inmunizaciones en la región de las Américas, *Revista médica. Chile* v.128 n.8 Santiago ago. 2000.
18. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Geneva, World Health Organization, 2008.
19. Escobar A, Valdespino JL, Sepúlveda J. Vacunas. *Ciencia y Salud. Historia de las vacunas y las vacunaciones*. México. Colección Publicaciones Técnicas del INRDE. México DF: Secretaria de Salud, Subsecretaria de Coordinación y Desarrollo;1992 Cap 2. pp. 10–20.
20. Gothefors L. Nestlé A., El impacto de las vacunas en países con bajos ingresos y países con altos ingresos.2008;66:55–69DOI: 10.1159/000173255.
21. Akumu AO, English M, Scott AG, Griffiths UK: Economic evaluation of delivering Haemophilus influenzae type b vaccine in routine immunization services in Kenya. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 511–518.
22. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Weekly Epidemiol Rec* 2006; 47: 445–452.
23. Cred mod 05 by lancanleo-Issuu. Historia e historia de las vacunas disponible en: <http://www.todosvacunados.com/historia/historias-vacunas>.
24. Insuasti P, Reyes T. Cumplimiento del esquema de vacunación en niños/ as menores de 5 años que acuden al puesto de salud de San Vicente de Pusir, cantón Bolívar, provincia del Carchi, periodo de enero a junio 2012. Ibarra-Ecuador. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_4_00/mgi12400-htm.



25. Diesburg SP. Developing and advancing freeze-preventive vaccine carriers. Third Who Global Forum on Medical Devices, may 12, 2017 Disponible en: www.path.org/vaccineresources/hepb-in-depth.php.
26. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines 6 th Edition, 2008, 5th ed. Saunders. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/vaccines/plotkin/978-1-4557-0090-5>
27. Pertussis vaccines – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2005,80(4):31–39.
28. OPS-OMS, Measles, 29 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
29. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Geneva, World Health Organization, 2008.
30. Diphtheria vaccine – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2006, 81(3):24–32.
31. Neonatal tetanus, Weekly Epidemiological Record, 1993, 68:277–284.
32. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. Lancet, 2007, 370:1947–1959
33. Urbitzondo L, Peña A, Boldú M, Taberner J, Batalla J. Implicaciones logísticas de la evolución de los calendarios de vacunación y de las presentaciones de las vacunas. Vacunas. Investigación y práctica 2001; 2:58-63.
34. WHO position paper, Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. Weekly Epidemiological Record, 2007, 82(12):93–104.
35. World health Organization. Ten threats to global health in 2019. Disponible en: <http://www.preventpneumo.org/vaccine/supply/index>. Cfm accessed Marc 2019.
36. Whitney C et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. New England Journal of Medicine, 2003, 348(18):1737–46.
37. OPS-OMS, Ministros de Salud de las Américas adoptan nuevas estrategias sobre vacunación, hepatitis, tuberculosis y leyes relacionadas con la salud. Disponible en: <http://www.paho.org/conten&view,art,neumococo>
38. Lineamientos Técnicos de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud, 2015.9-18.
39. Organización Mundial de La Salud, Recomendaciones de Strategic Advrsory Group of Experts (SAGE). Weekly Epidemiological Record, 2007. volumen 82



40. OPS-OMS, XXIV.Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA), Sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunas. 2017, pág. 24-25
41. Current epidemiology of pertussis in Japan. Kimura M, Kuno–Sakai H. (1990). *Pediatric Infect Dis J.* Oct;9(10):705–9.
42. Cherry JD. The epidemiology of pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. (1984). *Curr Probl Pediatr*; Feb; 14(2):1–78.
43. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. (1987). *Pediatr Infect Dis J.* Apr;6(4):364–71
44. OPS-OMS, Caja de Herramientas para el monitoreo de coberturas de intervención integral en Salud Pública, 2014, pág. 18, disponible en <https://www.paho.org/inmunization/toolkit/resources/reporting-monitoring/es/modulo2-coberturas-administrativas.pdf?ua-1>
45. Centers for Disease Control and Prevention, Bacterial Meningitis. Disponible en:
<https://search.cdc.gov/search/spanish/?query=meningitis&utf8=%E2%9C%93&affiliate=cdc-es>
46. Centers for Disease Control and Prevention, Vaccination for Meningitis. Disponible en: https://www.cdc.gov/hi-disease/vaccination-sp.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fspanish%2Fespecialescdc%2Fhib%2Findex.html.
47. Davis S., Feikin D., The effect of Haemophilus influenzae type B and pneumococcal conjugate vaccines on childhood meningitis mortality: a systematic review. *Davis BMC Public Health.* 2013, 13 (Suppl 3): S21
48. OMS. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas conjugadas contra Haemophilus influenzae tipo b.2000. Disponible en: https://www.who.int/immunization/Hib_position_paper_Spanish.pdf
49. Definición.DE, Definición de Vacuna. Disponible en: <https://definicion.de/vacuna>.



50. Importancia de Vacunar para evitar enfermedades pasadas, Disponible en:
<https://www.infobae.com/salud/2018/04/20/la-importancia-de-vacunar-para-evitar-enfermedades-pasadas/>
51. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. Geneva, World Health Organization, 2008.
52. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, 5th ed. Saunders, 2008
53. Pertussis vaccines – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2005,80(4):31–39.
54. OMS-OPS. Documento actualizado de posición de la OMS acerca de las vacunas antitosferinicas. Ginebra (Suiza) 2010.

IX. ANEXOS

Anexo 1

Tabla 2: Tasa de Morbilidad de Meningitis Neumocócica en niños menores de 5 años, en El Salvador, periodo 2013-2017.

Año	Tasas de Morbilidad de Meningitis Neumocócica por 100,000 hab.
2013	1.5
2014	1.2
2015	1
2016	0.7
2017	1.4

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018.

Anexo 2

Tabla 3: Tasa de Morbilidad de Neumonía Neumocócica en niños menores de 5 años, en El Salvador, periodo 2013-2017.

Año	Tasas de Morbilidad de Neumonía Neumocócica por 100,000 hab.
2013	1.2
2014	0.8
2015	1
2016	1.2
2017	0.5

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018.

Anexo 3

Tabla 4: Coberturas de Vacunación Antineumocócicas en El Salvador 2013-2017.

Año	Neumococo
2013	93.00%
2014	86.00%
2015	97.60%
2016	90.10%
2017	87.10%

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018.

Anexo 4

Tabla 5: Tasas de Incidencia por 100, 000 habitantes de Hepatitis B, en menores de 5 años, El Salvador 2013-2017.

Año	Tasas
2013	0.3
2014	0
2015	0.7
2016	0.4
2017	1.4

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018.

Anexo 5

Tabla 6: Tasas de Morbilidad por 100, 000 habitantes de Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B menores de 5 años. El Salvador 2013-2017.

Año	Tasas
2013	0.5
2014	0.1
2015	0.3
2016	0
2017	0.3

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018

Anexo 6

Tabla 7: Casos confirmados de Tosferina en menores de 5 años. El Salvador 2013-2017.

Año	Casos Confirmados Tosferina
2013	3
2014	0
2015	1
2016	7
2017	5

Fuente: Sistema de Morbimortalidad (SIMMOW, Vigilancia Epidemiológica (VIGEPES), diciembre 2018.

Anexo 7

Tabla 8: Cobertura de vacuna pentavalente en niños menores de 5 años El Salvador. 2013-2017.

Años	Pentavalente
2013	95.00%
2014	92.00%
2015	92.00%
2016	90.00%
2017	90.00%

Fuente: Sistema Único de Información, Modulo de Vacunas diciembre 2018.

Anexo 8

Tabla 10: Serotipos de Neumococo aislados en muestras en El Salvador de 2007-2017.

<i>Serotipos</i>	<i>Cantidad</i>
1	3
3	5
4	3
5	1
6	12
6A	1
6B	4
7	5
7F	1
8	4
9	8
9V	6
10	3
10A	3
10B	2
11	1
11A	1
12	3
12C	1
12F	1
13	2
14	27
15	1
15A	6
15B	1
15C	1
18	10
18A	4
18C	1
19	12
19A	5
19F	2
22	1
22A	1
23	3
23A	1
23F	1

Fuente: Base de datos de Laboratorio Nacional de Referencia, noviembre 2018.