

Ministerio de Salud Pública
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”



Efecto temprano de la vacunación antineumocócica en prescolares sobre la Enfermedad Neumocócica en Cienfuegos. 2009-2019.

Autor:

Dr. Alain R. Reyes Sebasco

Tutores:

DrC. Maria Eugenia Toledo Romani

DrC. Nivaldo Linares Pérez

Tesis para optar por el Título de Máster en Epidemiología

La Habana, 2022

RESUMEN:

Las enfermedades neumocócicas (EN) constituyen las principales causas de muertes prevenibles por vacunación en menores de 5 años. Estas vacunas están limitadamente disponibles para países de bajos ingresos, incluido Cuba. Posterior a la aplicación en campaña del candidato vacunal cubano anti-neumococos (PCV7-TT) en prescolares cienfuegueros, es necesario conocer que efecto produce en la provincia. **Objetivo:** Evaluar el efecto temprano de la vacunación anti-neumocócica en campaña sobre la carga hospitalaria y poblacional de la EN en niños de Cienfuegos, 2009- 2019. **Material y Método:** Estudio de evaluación de impacto, que incluye un diseño ecológico con un cuasiexperimento anidado (tipo antes y después) en el Hospital Pediátrico de Cienfuegos. A partir del movimiento hospitalario institucional según códigos CIE-10 se calcularon las proporciones de hospitalización e incidencia acumulada. Se comparó las proporciones de hospitalizados y tasas de EN calculándose la variación porcentual entre periodos. Se calculó la razón de riesgo (RR) y estimándose el impacto de la vacunación. **Resultados:** Hubo una reducción del 58.34% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y un 20.10% para neumonías para todas las edades, superior en prescolares (ENI: 62.6%). Disminuyó las ENI severas en 57.2%. Los serotipos más frecuentes fueron 14 y 19A. Hubo 71% de resistencia a Eritromicina. La RR para ENI por serotipos vacúnales para hospitalizaciones fue 0.28 para todas las edades. En prescolares la RR fue 0.23 para un impacto del 77%. **Conclusiones:** La introducción de PCV7-TT por campaña en prescolares se asoció a reducción significativa de la carga de hospitalizaciones por EN en la población infantil.

Palabras claves: Impacto, vacuna antineumocócica, neumococo, *Streptococcus pneumoniae*

AGRADECIMIENTOS:

Al equipo de trabajo del Servicio de Respiratorio del Hospital Pediátrico de Cienfuegos.

Al departamento de estadísticas de esa institución por su paciencia y premura a la hora de facilitarme todos los datos.

A los compañeros del departamento de bacteriología del Instituto “Pedro Kouri” y del laboratorio de microbiología del Pediátrico de Cienfuegos, en especial a las doctoras Marta Montes de Oca y Gilda Toraño.

Al DrC. Nivaldo Linares Pérez, tutor y amigo, tus conocimientos han sido punto de partida de esta y otras investigaciones.

Y en especial a mi tutora, profesora y amiga, la DrC. Maria Eugenia Toledo Romani, por estar en los momentos más difíciles, por insistir, por apoyar, por aconsejar, por empujar y no dejarme nunca flaquear.

A todos, muchas gracias.

Dedicatoria:

A mi familia y en especial a mis hijos.

INDICE:

I. INTRODUCCION.....	1
I.1 Antecedentes.....	1
I.2 Justificación.....	3
I.3 Pregunta de Investigación.....	4
I.4 Hipótesis.....	4
I.5 Objetivos.....	4
II. MARCO TEORICO.....	5
II.1. El microorganismo.....	5
II.2. La enfermedad neumocócica.....	8
II.3. Las vacunas antineumocócicas.....	12
II.4. La vacuna antineumocócica cubana.....	14
II.5. Carga de la enfermedad neumocócica en Cuba y la Provincia de Cienfuegos.....	16
III. MATERIAL Y METODOS.....	17
IV. RESULTADOS.....	31
V. DISCUSION.....	39
VI. CONCLUSIONES.....	45
VII. RECOMENDACIONES.....	46
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	47
IX. TABLAS.....	53

I. INTRODUCCION

1. Antecedentes:

Se reconoce como Enfermedad Neumocócica a una amplia gama de infecciones causada por *Streptococcus pneumoniae* también llamado neumococo.^{1,2} Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades neumocócicas constituyen las principales causas de muertes prevenibles por vacunación en todo el mundo entre los niños menores de 5 años.³ Se calcula que casi un millón de niños de estas edades fallecen por neumonías, meningitis y sepsis,⁴ de las que de 318000 a 35000 se estiman pueden ser atribuibles al *S. pneumoniae*,^{4,5} el 80% de estas muertes se concentran entre África y el Sudeste Asiático.⁴ En las Américas, se reportan datos de 259 000 niños con enfermedad neumocócica de los que de 3 600 a 7 800 de ellos mueren por esta causa,⁶ y a pesar de la reducción que ha habido en esta enfermedad, del 2000 hasta la actualidad^{3,6,7} continua siendo un importante problema de salud a nivel mundial.

Aunque *S. pneumoniae* es un patógeno predominantemente del tracto respiratorio, puede infectar cualquier órgano. Las infecciones neumocócicas más comunes son las neumonías, las otitis medias agudas (OMA), las sinusitis y la bacteriemia.^{1,8} No solo continúa siendo la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad tanto en niños como adultos, sino que también es, una de las primeras causas de meningitis, siendo la bacteria que con más frecuencia produce la misma en lactantes.²

Estimaciones internacionales enuncian que las neumonías por neumococo representaron 257 000 muertes a nivel global, de las cuales más del 90% no guardan relación con el VIH/SIDA y ocurren en niños inmunocompetentes. Cada hora fallecen por esta causa 27 niños menores de 5 años en el mundo y uno cada 2 horas en las Américas.⁶ Por estas razones ya desde el 2006, la OMS identificaba a las neumonías como el asesino olvidado.⁹ En el caso de las Meningitis, se les atribuye del 11% de las muertes asociadas al neumococo en el planeta, 600 de las cuales ocurren en América.⁶ Por su parte las otitis medias, conllevan un enorme consumo de recursos sanitarios, son un motivo muy frecuente de consulta y de prescripción antibiótica y supone además un riesgo de complicaciones potencialmente graves de hasta el 1%, el *S. pneumoniae* causa el 32% de esta enfermedad.^{10,11}

En Cuba, al finalizar el 2019 y previo aun al inicio de la pandemia de COVID-19, las neumonías y las meningitis se mantenían aun dentro de las primeras cinco causas de muerte en el país en los niños menores de 5 años y tiene un lugar similar, en el caso de las neumonías, en niños incluso de mayor edad.¹² Este grupo de enfermedades constituyen además una importante carga asistencial y de

hospitalización en el sistema nacional de salud.¹³ Se estima además que 39 de las muertes en menores de 5 años son atribuibles a *S. pneumoniae*, de las que según Linares-Perez,¹⁴ 22 deben ser neumonías y 9 meningitis.

Unido a las afectaciones directas del microorganismo sobre el enfermo, existe también un impacto económico que acompaña a *S. pneumoniae*, tanto es así que en América Latina y El Caribe se reportan 182 000 hospitalizaciones y 1.5 millones de pacientes visto de forma ambulatoria en un año asociadas a infección neumocócica, con un costo económico de 333,4 millones de dólares en la atención de los pacientes afectados.¹⁵

Se identifica como Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) al aislamiento del neumococo en fluidos corporales normalmente estériles, expresándose de diferentes formas en dependencia del sitio afectado y si bien suele relacionarse con las formas más severas de la enfermedad, no siempre tiene que asociarse a gravedad del paciente.²

S. pneumoniae tiene más de 90 serotipos. La distribución de aquellos que causan enfermedad varía según la edad, la forma de presentación, la severidad de la enfermedad, la región geográfica y el transcurso del tiempo. Previo a la introducción de las vacunas conjugadas para este microorganismo, de 6 a 11 serotipos eran la causa de un poco más del 70% de todas las ENI que ocurrían en el mundo, 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F causan del 58%–66% de todas las ENI en cada región del planeta y de ellos el 14 es el más frecuentemente aislado.¹⁶

Desde el 2009, existen licenciadas en el mercado 3 vacunas conjugadas, una de 10 valencias (PCV10), otra de 13 de valencias (PCV13) y una de 7 valencias (PCV7), la cual gradualmente esa siendo removida del mercado.⁸ Sin embargo, estas vacunas están limitadamente disponible para los niños de países de bajos ingresos, dado a sus altos precios y la afectación de los presupuestos nacionales de salud. Cuba, como otros países de Latinoamérica, no ha podido introducir en su esquema nacional de inmunización esta vacuna, dado precisamente a esos altos precios y a pesar de poder ser adquiridas incluso a través del Fondo Rotatorio de la OPS, lo que motivo a que desde el 2006 se iniciara por los investigadores del Instituto Finlay de Vacunas el "Proyecto Neumococo", investigaciones consistentes en la concepción y desarrollo de una nueva vacuna conjugada antineumocócica (PCV7- TT)^{17,18}

La provincia de Cienfuegos, desde el 2013 está involucrada en los ensayos clínicos relacionados con esta vacuna heptavalente antineumocócica y el Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto", es el centro dedicado a la vigilancia centinela hospitalaria de la enfermedad neumocócica en la zona central de Cuba. Desde el 2015, en el marco de estos ensayos clínicos, se comenzó a

inmunizar un número de niños en las edades de 1 a 5 años, cantidad que fue en incremento gradualmente, de forma que, al cierre del 2018 alcanzó una cobertura vacunal de un 90% en estas edades en la provincia de Cienfuegos, este escenario único en el país, ofreció la oportunidad de estudios que evalúen el efecto temprano que podría tener la vacuna PCV7-TT en la población infantil de la provincia en la que ese espera haya una disminución de las hospitalizaciones de la ENI y otros síndromes relacionados.

2. Justificación de la investigación

Los altos costos en el mercado de las vacunas anti neumocócicas disponibles no ha permitido la introducción de esta vacuna en el esquema de inmunización en Cuba. A partir de 2006, la dirección política del país, el sistema de salud y la industria biotecnológica cubana, han otorgado máxima prioridad al proyecto cubano de desarrollo de un candidato vacunal conjugado heptavalente contra los neumococos.¹⁹ Desde el 2014 comienzan los ensayos clínicos de esta vacuna en la provincia de Cienfuegos (RPCEC00000182) y a partir de finales de 2017, en el ensayo clínico de intervención (RPCEC00000255) se logra alcanzar en un periodo corto de tiempo coberturas del 68% en su municipio cabecera.¹⁹ Para toda nueva intervención en salud pública, en este caso una vacuna, se hace crítico monitorear las tasas de enfermedad para asegurar que la intervención sea efectiva y que además permita cuantificar su beneficio.

En la enfermedad neumocócica, no solo es necesario el monitoreo de estas tasas, sino también los cambios en los patrones de circulación y resistencia de aquellos serotipos de neumococos causante de las mismas dado los cambios en la colonización nasofaríngea y la emergencia de nuevos serotipos invasivos. Esta información es no solo importante para los políticos que trabajan para priorizar el uso y distribución de los recursos de salud, sino también para los productores de vacunas, pues estos cambios en la enfermedad influyen en estrategias futuras de actualización e introducción de nuevas vacunas.

Si bien ya existen estudios en Cuba que muestran los resultados relacionados a los efectos tempranos en la colonización,²⁰ y que evidencian una reducción en el 50% de los prescolares del estado de portador en serotipos vacúnales, y otros²¹ que estiman lo costo-efectivo que es la introducción de la misma en el territorio, aun se adolece de investigaciones que muestren el impacto que la introducción de PCV7-TT tiene sobre la enfermedad neumocócica. Esta investigación se propone evaluar el efecto de la vacunación con PCV7-TT en niños menores de cinco años de la provincia de Cienfuegos en campana sobre las hospitalizaciones por enfermedad neumocócica y síndromes clínicos asociados.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto temprano de la vacunación antineumocócica administrada en forma de campaña, con 90% de cobertura, sobre la carga hospitalaria y poblacional de la enfermedad neumocócica invasiva y otros síndromes clínicos relacionados en niños de Cienfuegos en el periodo de 2009 al 2019?

4. Hipótesis

La introducción de la vacunación antineumocócica con una cobertura superior al 50% en el grupo de niños entre 1 y 5 años producirá una reducción mayor o igual al 30% de las hospitalizaciones por síndromes clínicos asociados, de un 60% en las hospitalizaciones por ENI en todas las edades y más de un 30% de la incidencia de la ENI en la población pediátrica preescolar vacunada y en la población no vacunadas (lactantes y niños mayores de 5 años de edad).

5. Objetivos

Objetivo General

Evaluar el efecto temprano de la vacunación anti-neumocócica en campaña sobre la carga hospitalaria y poblacional de la enfermedad neumocócica invasiva y otros síndromes clínicos relacionados en niños de Cienfuegos, 2009- 2019.

Objetivos Específicos

1. Estimar la carga hospitalaria y poblacional de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) y otros síndromes clínicos asociados en hospitalizados antes y después de la vacunación antineumocócica en niños de 1-5 años.
2. Describir los cambios en el patrón de serotipos de *S pneumoniae* y resistencia antimicrobiana en aislamientos invasivos hospitalizados antes y después de la campaña de vacunación antineumocócica en niños de 1-5 años.
3. Explorar el efecto temprano de la vacunación sobre las hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva.

II. MARCO TEORICO

1. El microorganismo

En 1938, en la introducción de su libro “La Biología del Neumococo” Benjamín White escribió: “El neumococo es una célula increíble. Diminuto en tamaño, simple en estructura, frágil en constitución, posee funciones fisiológicas de gran variedad, realiza hazañas bioquímicas de extraordinaria complejidad y, al atacar al hombre, produce una enfermedad tormentosa, las más de las veces fatal, que debe ser considerada como una de las principales causas de muerte humana. Aun mas, vivo o muerto, completo o en partes, la entrada del neumococo al organismo inicia una cadena de impulsos que estimulan toda una serie de reacciones que se agrupan dentro de ese fenómeno conocido como inmunidad”,²² han pasado 80 años y aun *S. pneumoniae* es aun una de las principales causas de enfermedad respiratoria, y contribuye de forma significativa en las tasas de mortalidad de los niños menores de cinco años en todo el mundo.^{6,8}

Streptococcus pneumoniae fue descubierto, de manera independiente y casi simultánea, en 1881 por dos microbiólogos, George M. Sternberg en Estados Unidos y Louis Pasteur en Francia. Ambos describieron vagamente la existencia de bacterias cocoides con forma lanceolada en la saliva humana. Pasteur y Sternberg inyectaron saliva humana en conejos, pero de un modo diferente, ya que Pasteur uso saliva de un niño muerto por la rabia, mientras que Sternberg uso su propia saliva, aislando así los dos investigadores diplococos en la sangre de estos animales.²²

Previamente, en la literatura ya se habían identificado diplococos elongados, Klebs fue el primero en verlos, o al menos el primero en hacer referencia a ellos, en 1875, pero solo Sternberg y Pasteur demostraron el potencial patogénico de esta bacteria. Desde entonces, este microorganismo ha recibido diversos nombres.^{22,23} En 1886, Fraenkel lo denominó Pneumococcus, por su capacidad de producir enfermedades pulmonares. Se renombro como *Diplococcus pneumoniae*, en 1920, debido a los pares de cocos que causaban estas enfermedades. Este epíteto ya había sido sugerido por Weichselbaum, en 1886, en una serie de artículos referidos al agente causante conocido por entonces como *croupous pneumonia* o *kapsel kokken*. Sin embargo, no fue hasta 1901 cuando recibió el nombre actual, *Streptococcus pneumoniae*, debido a su característica forma de crecer en forma de cadenas en medio líquido.²³ No obstante, debe hacerse notar que esta última denominación no fue aceptada oficialmente hasta 1980 y que, hoy en día, también es comúnmente referido como neumococo.²⁴ Durante los años 80 del siglo XIX, Christian Gram desarrollo la tinción que lleva su nombre, con el fin de observar la bacteria en el tejido pulmonar de pacientes muertos

por neumonía. Esta tinción permitió catalogar a esta bacteria como Gram-positiva, siendo aún hoy en día una de las herramientas bacteriológicas más empleada.²³

S. pneumoniae es un microorganismo Gram positivo, aeróbico (y anaeróbico facultativo) catalasa negativa, de 0.5–1.0 µm de longitud, inmóvil, que no forma endosporas y es un miembro α-hemolítico del género *Streptococcus*. Presenta una forma oval con los extremos distales lanceolados y generalmente, se presenta en forma de diplococo, aunque existen algunos factores que pueden inducir la formación de cadenas. Su crecimiento se potencia en un 5% de dióxido de carbono o condiciones anaeróbicas. La autólisis puede ser responsable del fracaso del organismo para crecer en el subcultivo. En agar- sangre las colonias alfa- hemolíticas pueden identificarse presumiblemente por su susceptibilidad a la optoquina o la prueba de aglutinación con látex. El tipo específico de neumococo, basado en la cápsula de polisacárido, puede identificarse utilizando sueros de tipificación combinada y examen microscópico o mediante técnicas moleculares.^{1,2,25,26}

Se han identificado 94 serotipos de polisacáridos capsulares inmunológicamente distintos dentro de 45 serotipos. (figura 1)²⁵ La reactividad cruzada inmunológica entre los serogrupos en el mismo serotipo puede generar cierta protección cruzada, pero no existe reactividad cruzada entre los diferentes serotipos.^{2,25,26}

Figura 1. Serotipos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Ahora 94, incluye 25 serotipos individuales y 21 serogrupos conteniendo 69 serotipos.	
Serotipos (n= 25)	Serogrupos (n=21)
1	6A, 6B, 6C, 6D, 6E
2	7A, 7B, 7C, 7F
3	9A, 9L, 9N, 9V
4	10A, 10B, 10C, 10F
5	11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F
8	12A, 12B, 12F
13	15A, 15B, 15C, 15F
14	16A, 16F
20	17A, 17F
21	18A, 18B, 18C, 18F
27	19A, 19B, 19C, 19F
29	22A, 22F
31	23A, 23B, 23F
34	24A, 24B, 24F
36	25A, 25F
37	28A, 28F
38	32A, 32F
39	33A, 33B, 33C, 33D, 33F
40	35A, 35B, 35C, 35F
42	41A, 41F
43	47A, 47F
44	
45	
46	
48	

S. pneumoniae reside de manera natural en la superficie de las mucosas del tracto respiratorio superior. Debido, posiblemente, a su conocida capacidad de formación de biofilmes²⁷ y es la nasofaringe humana su único reservorio natural, desde donde puede transmitirse a otras personas por contacto directo a través de secreciones respiratorias, o por microaerosoles creados al toser o estornudar en ambientes cerrados.²⁸ Las condiciones para la transmisión se ven favorecidas por el hacinamiento, particularmente en ambientes donde coinciden personas colonizadas con susceptibles, como pueden ser las guarderías.²⁵

Cuando se adquiere el neumococo, en la mayoría de los casos éste sólo coloniza la nasofaringe dando lugar a un estado transitorio de portador asintomático, y solamente en una pequeña proporción de los casos la colonización progresa a infección. La importancia del estado de portador radica en que es la principal fuente de transmisión de neumococo en la comunidad, y además es el primer paso en la ruta patogénica hacia la infección.^{26,25}

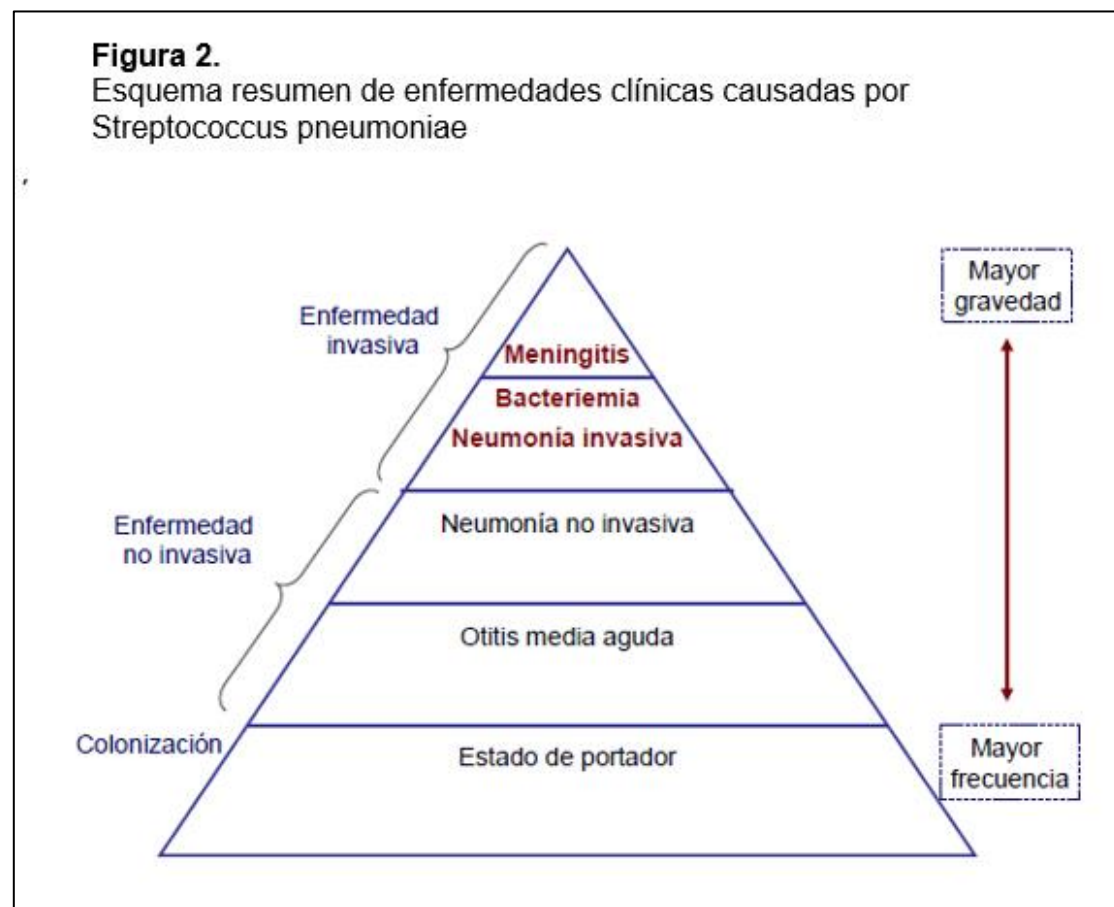
La colonización de la nasofaringe por neumococo es rápida en los primeros dos años de vida, el pico de incidencia de esta es de un 55% a la edad de 3 años, a lo que sigue una disminución gradual con una prevalencia estable de un 8 % hacia los 10 años de edad, declive que se sugiere se mantiene en la edad adulta.²⁹ Sin embargo, la edad de la primera colonización está condicionada por la comunidad, en aquellos países en desarrollo la mayoría de los niños son colonizados en los primeros días o semanas de nacidos, mientras en los países de altos ingresos la media de edad de adquisición es generalmente a los meses de nacido,³⁰ según Toledo Romani et al, en Cuba esta ocurre antes de los 6 meses de edad.³¹

Las enfermedades infecciosas se producen cuando la bacteria gana acceso a áreas generalmente estériles de las vías respiratorias produciéndose así la diseminación, colonización e invasión de neumococo, principalmente, del oído medio (otitis media), los pulmones (neumonía), el torrente sanguíneo (bacteriemia o sepsis) o el sistema nervioso central (meningitis).^{25,32} La diseminación entre diferentes individuos ocurre por contacto directo con secreciones de personas colonizadas. La colonización, como se ha señalado, es más frecuente en la población infantil; la mayoría de los niños adquieren una o varias cepas consecutivamente o simultáneamente.³² No obstante, la aparición de síntomas clínicos viene determinada por ciertos factores de interacción entre el hospedador y la bacteria, como es el serotipo. La tasa de incidencia de las diferentes infecciones varía entre los 94 serotipos capsulares conocidos,³³ lo que se debe a la existencia de diferencias antigénicas y estructurales entre los serogrupos. Así, las cepas de neumococo de los serotipos 3, 6B

o 19F son los más virulentos en adultos, mientras que los de serotipos 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F son los que, con más frecuencia, causan enfermedad invasiva en niños.³⁴

2. La enfermedad neumocócica.

La enfermedad neumocócica tiene muchas formas de presentación, pero existe un amplio consenso en dividirla en dos grandes grupos dependiendo de la localización anatómica de la infección: invasiva y no invasiva. La forma no invasiva, *S. pneumoniae* parte de la nasofaringe, con extensión local y causa otitis media aguda y sinusitis o llegar a los pulmones por inhalación y producir neumonía u otras afecciones del tracto respiratorio inferior. Cuando fallan los mecanismos de defensa local del huésped, el neumococo puede diseminarse, generalmente por vía hematógena, y causar enfermedad neumocócica invasiva, que se presenta como bacteriemia, neumonía invasiva, meningitis u otras formas menos frecuentes incluyendo pericarditis, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis y peritonitis.^{1,2,25,28,35} (Figura 2)



Las formas de presentación no invasiva de la enfermedad neumocócica no son tan amenazantes para la vida como las formas invasivas, pero si predisponen a los individuos a desarrollar estas últimas. Por otro lado, su extraordinaria frecuencia en el niño hace de ellas un problema importantísimo de salud ya que originan muchas visitas y un alto consumo de antibióticos que sin duda es la causa más importante de las resistencias actuales.^{10,35}

En el caso de las otitis medias, entre un 25 y un 60% de los casos son atribuibles al neumococo, afecta predominantemente a lactantes y prescolares, alcanzando un máximo entre los 6 y los 18 meses de edad, y puede causar infecciones recurrentes en ciertas poblaciones vulnerables. El diagnóstico de OMA generalmente se realiza clínicamente según los antecedentes y los hallazgos del examen físico de derrame e inflamación del oído medio. Rara vez se requiere un diagnóstico etiológico adecuado (aislamiento del neumococo por timpanocentesis), aparte de cuando se trata de otitis complicada o en el curso de alguna investigación. Esta otitis cursa con más complicaciones, como hipoacusia y sinusitis, en el curso de una infección de vías respiratorias altas, y más raramente, mastoiditis, parálisis facial y meningitis. Los neumococos aislados en el exudado del oído medio tienen porcentajes superiores de resistencias a antibióticos que los causantes de enfermedad invasora.^{2,25,28,35,36}

La enfermedad neumocócica invasiva, se define como toda infección en la que se identifica neumococo en una localización normalmente estéril como la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, sinovial, peritoneal, etc.³⁰ Las tasas de incidencia de estas, así como la distribución de los casos por edad y serotipos, han sufrido cambios importantes en los últimos 10 a 15 años tras extenderse el uso de vacunas conjugadas.³⁷

El riesgo de aparición de la misma aumenta en la presencia de ciertas condiciones médicas o factores demográficos. Dentro de ellos están la edad menor de 2 años, sobre todo entre los 6 y 11 meses de edad, las casas de bajos ingresos económicos, la asistencia a guarderías, la anemia drepanocítica, y otras hemoglobinopatías, la asplenia congénita o adquirida, HIV, los implantes cocleares, la malnutrición, el hacinamiento, la exposición al humo del tabaco, la no lactancia materna, entre otras.^{25,28,30,34}

Las ENI más frecuentes son las meningitis, las neumonías bacteriémicas, las bacteriémias y las sepsis (septicemia). La bacteriemia es una de las causas más importantes de ENI por su frecuencia, aunque la misma es mucho menor en aquellos lugares donde se han implantado el uso de PCV7²⁶ y cuando está presente se relaciona a serotipos no vacúnales y en ausencia de la misma se reportan que es la causa del 60% de las bacteriémias ocultas. Si bien casi todos los casos de bacteriemia neumocócica

son eventos benignos, transitorios y autolimitados y los niños afectados suelen aparentar estar relativamente bien y tienen una enfermedad con un curso de leve a moderado, esta se puede presentar agudamente como una enfermedad severa, sepsis, púrpura, coagulopatía diseminada y progresión al shock y fallo multiorgánico, sobre todo en aquellos con comorbilidades de las antes expuestas dentro de los factores de riesgo.²⁵

La sepsis, caracterizada por hipotensión e incluso púrpura que simula una meningococemia, es una forma de presentación de ENI y se denomina también neumococemia. Esta forma de clínica se ha observa con mayor frecuencia en niños con anemia drepanocítica y en niños asplénicos, pero también se ha reportado en niños con inmunodeficiencia y en raras ocasiones en niños sanos.^{2,25} A diferencia de los meningococos, los neumococos no producen endotoxinas. Sin embargo, la autolisina neumocócica, fragmento de ácido glicano-teicoico liberado de la pared celular bacteriana, ha sido propuesto como el mecanismo causal de la misma. También se ha descrito un edema hemorrágico agudo en asociación con sepsis neumocócica, lo que posiblemente sugiere un mecanismo vascular relacionado a la misma.^{25,26,28,30}

La meningitis es una de las infecciones invasivas más graves causada por *S. pneumoniae*. Junto con *N. meningitidis*, los neumococos son las bacterias más comunes que causan meningitis más allá del período neonatal después del uso generalizado de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo B. Las manifestaciones clásicas incluyen fiebre, rigidez de la nuca, cefalea o alteración del estado mental. Los lactantes pueden presentar irritabilidad, abombamiento de la fontanela y las convulsiones, vómitos y signos focalización neurológicos son más frecuentes en niños mayores. La infección puede causar una rápida progresión al coma y la muerte dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la enfermedad. El diagnóstico definitivo se realiza en más del 90% de los casos al aislar el organismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar en el que además existe pleocitosis neutrofílica, baja proporción de glucosa en suero del LCR (<0,6) y proteinorraquia. Con el uso oportuno de antibióticos y otras medidas de apoyo, la morbilidad y la mortalidad de la meningitis neumocócica pueden reducirse significativamente. El pronóstico desfavorable se puede predecir por la presencia de un nivel bajo de glucosa en el LCR, la alteración del estado mental y la presencia de shock en el momento de presentación. Actualmente, las muertes son menos del 10%; sin embargo, las secuelas neurológicas a largo plazo (pérdida auditiva neurosensorial, déficits motores) aún pueden observarse en el 20% al 50% de los sobrevivientes.^{1,25}

Aunque más de dos tercios de los casos de neumonía más allá del período neonatal son virales, el neumococo sigue siendo una causa importante de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad

entre los niños pequeños, aun así, definir la neumonía neumocócica en niños sigue siendo un desafío por lo difícil de aislar este microorganismo donde el hemocultivo es positivo en no más del 10% de los pacientes con neumonía neumocócica, y son precisamente estas neumonías, donde se logra aislar el *S. pneumoniae*, las que se consideran como ENI.^{38,39}

La neumonía lobar sigue siendo la enfermedad pulmonar clásica resultante de las infecciones neumocócicas. La fiebre alta que supera los 40 ° C, la fatiga general, la tos productiva y la disnea son los prototipos signos y síntomas al momento de la presentación. En niños mayores, el dolor en el pecho a menudo se asocia con un infiltrado lobar. La fiebre y la tos son casi universales, y ocurren en 90% y 70%, respectivamente. El dolor abdominal intenso a menudo representa un síntoma en la enfermedad del lóbulo inferior izquierdo.¹

Desde el punto de vista radiológico los infiltrados lobares en las radiografías de tórax estaban presentes en la mayoría de los casos bacteriémicas. El derrame pleural es común y ocurre en hasta el 40% de los pacientes; sin embargo, solo el 10% tiene una acumulación sustancial de líquido y el 2% desarrolla empiema. Pero a pesar de este bajo por ciento, *S. pneumoniae* se mantiene reportado como la causa más común de empiema en niños, sobre todo en niños entre 3 y 5 años de edad. Los serotipos 1, 19A y 3 fueron los más comúnmente identificados en niños con empiema.²⁵

No obstante a lo anteriormente expuesto, no existe una definición radiológica estricta de neumonía neumocócica, pues si bien en un extremo está la apariencia típica de consolidación lobar severa, que se reconoce como asociada con neumonía bacteriana, también en el otro extremo se encuentran los infiltrados intersticiales leves y los cambios parahiliares que a menudo se asocian con infecciones virales y que pueden formar parte del espectro de encontrado en niños en los países en desarrollo, donde se ha detectado la presencia de neumococo en aspiraciones de dichos infiltrados intersticiales. En países donde se ha inmunizado con PCV se ha visto una reducción de las hospitalizaciones asociadas con neumonía viral lo que apoya también su asociación a este patrón radiológico. Como resultado de esta ambigüedad clínica y radiológica y lo difícil del aislamiento microbiológico prácticamente la mayoría de los casos de neumonía neumocócica infantil se manejan empíricamente.^{25,38}

3. Las vacunas antineumocólicas.

Al reconocer que, la protección contra la enfermedad neumocócica, se puede lograr con la presencia de altas concentraciones de anticuerpos circulantes serotipo- específicos, se han aplicado vacunas contra el neumococo durante más de 70 años. Las primeras vacunas contra el neumococo se diseñaron para disminuir la carga de la enfermedad en adultos y comenzaron con el desarrollo de una vacuna de células muertas enteras que no alcanzó licencia. Las vacunas de polisacáridos hexavalentes se introdujeron a fines de la década de 1940, seguidas de las vacunas de 14 valencias a finales de la década de 1970 y las vacunas de 23 valencias a principios de la década de 1980. Esta última, producida por varios fabricantes, contiene 25 µg de antígenos de polisacáridos no conjugados purificados por dosis para los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Estos 23 serotipos representaron aproximadamente el 90% de los serotipos responsables de la infección neumocócica invasiva en todos los grupos de edad, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.^{25,30}

Las vacunas con polisacáridos 23-valentes son bien toleradas por niños sanos para uso primario o inmunización repetida. Sin embargo, la presencia de anticuerpos preexistentes se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos en el lugar de la inyección. Además, la respuesta inmune al polisacárido neumocócico es dependiente de serotipos y muchos de ellos, sobre todo aquellos que comúnmente están asociados con la producción de enfermedad son inmunógenos deficientes hasta que los niños alcanzan la edad de aproximadamente 5 años, serotipos como el 6A, 6B, 12, 19A, 19F y 23F son ejemplos de este fenómeno. A esta respuesta inmune sistémica relativamente pobre, se añade el que se ha demostrado que, las vacunas de polisacáridos inducen solo una mínima respuesta inmune de la mucosa y no se ha demostrado produzcan efecto alguno en la colonización nasofaríngea. Por lo que tiene un escaso beneficio en niños menores de cinco años, ya que está muy limitado al reducido número de serotipos que son inmunogénicos en este grupo de edad y tampoco produce protección indirecta en aquellos individuos no inmunizados.^{2,25,30,37}

Tras el éxito de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, donde el antígeno polisacárido de interés se conjuga con una proteína portadora eficaz en la estimulación de las células T, se siguió el mismo enfoque de formulación para la vacuna antineumocócica. La conjugación de los polisacáridos neumocócicos a la proteína, altera la respuesta inmune al reclutar células T que amplifican la respuesta de las células B y crean células B de memoria en contraste con la naturaleza independiente de las células T en la respuesta inmune que generaba la administración de polisacáridos bacterianos. Estos anticuerpos específicos tienen una mayor afinidad, incluso en la

infancia temprana. De esta manera, los impedimentos de las vacunas de polisacárido puro no conjugadas para un uso efectivo en niños muy pequeños se superaron, con la consiguiente protección en las edades en las que el riesgo de enfermedad es mayor.^{2,25}

Los diferentes productos de vacuna neumocócica conjugada con licencia varían en el número de serotipos incluidos, los portadores de proteínas a los que se unen los antígenos del polisacárido y la química utilizada para la conjugación. Hasta 2018, tres productos habían alcanzado la licencia hasta la fecha Prevnar-7, Synflorix-10 y Prevnar-13, de los cuales, sólo los dos últimos permanecían comercialmente disponibles.^{30,37} Ya a finales de 2019, Pneumosil, de Serum Institute of India, se une a las vacunas antineumocócicas conjugadas con licencia que existen en el mercado.⁴⁰

Estas vacunas conjugadas se desarrollaron principalmente para tratar los serotipos responsables de la enfermedad neumocócica invasiva, que incluye meningitis, neumonía bacteriana y empiema. La principal población objetivo de ellas son los lactantes y el menor de 2 años, ya que la incidencia de la enfermedad es más alta, la mortalidad global es sustancial y las vacunas de polisacáridos se muestran poco inmunogénicas y de valor limitado a estas edades.^{1,2,26}

Synflorix® o PCV10 (Glaxo Smith Kline, Bélgica) está compuesta por los polisacáridos capsulares purificados a partir de 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Cada uno está conjugado con una proteína portadora, ya sea proteína D (proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipificable), toxoide tetánico o toxoide diftérico. La proteína D se utiliza como proteína portadora para 8 de los 10 serotipos (serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F); el serotipo 19F se conjuga con el toxídico de la difteria y el serotipo 18C se conjuga con el toxoide tetánico. Utiliza como adyuvante fosfato de aluminio y se presenta en una jeringuilla de dosis única o en un frasco de 1 o 2 dosis. El látex está contenido dentro del componente de la jeringuilla. El volumen por dosis es de 0.5ml. Cada dosis contiene 1 µg de polisacárido para los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 µg de los serotipos 4, 18C y 19F.⁸

Prevnar13® o PCV13 (Pfizer, EE.UU.), contiene antígenos polisacáridos de los serotipos capsulares neumocócicos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugados individualmente con un CRM 197 (cross-reactive material) no toxico de difteria. Una dosis de PCV13 de 0.5 ml contiene aproximadamente 2 µg de polisacárido de cada uno de los 12 tipos y aproximadamente 4 µg de polisacárido del serotipo 6B. La vacuna contiene fosfato de aluminio como adyuvante. PCV13 está disponible en jeringuillas precargadas de dosis única que no contienen látex y en viales de dosis única. Tanto PCV10 como PCV13 no contienen conservantes, su temperatura de almacenamiento recomendada es de 2–8 ° C y no deben congelarse.⁸

Pneumosil (Serum Institute of India) de 10 valencias, contiene antígenos polisacáridos de los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F y 23F y entro al mercado mundial con el precio más bajo que se haya ofrecido en el mismo, de 2.00 USD la dosis. Lo que significó una liberación de casi 1 billón de dólares para la Alianza de Vacunas GAVI que pudo poner el producto disponible a los niños en países de ingresos medios. Está disponible en el mercado desde 2020.^{40,41,42}

Se utilizan diferentes formas de administración para dichas vacunas, con esquemas de inmunizaciones de tipo "2+0", "2+1", "3+0" y "3+1". Diferentes son los estudios realizados que evalúan las diferencias existentes entre el uso de los diferentes esquemas y la relación entre dichos esquemas y la respuesta inmune alcanzada, la reducción de la ENI y del estado de portador nasofaríngeo por serotipos vacúnales, así como de los efectos indirectos de estos esquemas sobre la enfermedad neumocócica y la colonización nasofaríngea en las poblaciones no vacunadas. Si bien aquellos del tipo 3+1 inicialmente eran los más recomendados, nuevas evidencias sustentan también el uso de esquemas con solo dos administraciones.^{1,8,19,43-46}

Son este tipo de productos conjugados los que han demostrado ser seguros y eficaces en niños menores de 5 años para prevenir, las formas invasivas y no invasivas de la enfermedad neumocócica, con una reducción de las mismas, demostrado por un exitoso sistema de evaluación de impacto, el cual no solo quedo evidenciado en la disminución de la enfermedad sino también en una reducción de la mortalidad infantil en niños pequeños, así como evidenció los efectos indirectos de los mismos en poblaciones no vacunadas.^{2,8,19,25,26,30}

4. La vacuna antineumocócica cubana

Otros fabricantes han perseguido el desarrollo de PCV, con un éxito variable, pero aun ninguno ha licenciado otro producto de PCV.²⁵ El Instituto Finlay de Vacunas de Cuba, desde hace 10 años desarrolla un candidato vacunal para neumococos, que está en fases avanzadas de evaluación clínica.^{17,18,47} Esta vacuna conjugada cubana (PCV7-TT) contiene los 7 serotipos más prevalentes a nivel mundial; en América representan más del 70 % de los serotipos aislados.^{16,48} Su obtención ha enfrentado una elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de 7 antígenos polisacáridos capsulares de neumococo. La composición del candidato vacunal incluye 2 µg de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados a la proteína portadora (toxoides tetánico) y adyuvada con fosfato de aluminio, para garantizar las dosis adecuadas de cada componente formulado. Los resultados

obtenidos previo a la COVID-19 sugerían la posibilidad de ser licenciada para introducir en el programa de vacunación en 2019.^{49,18}

La vacuna PCV7-TT ha sido diseñada para ser utilizada en Cuba y en otros países. El número de serotipos se mantuvo a 7, pero con una selección diferente de la PCV7 original: 5 serotipos: 6B, 14, 18C, 19F y 23F son los mismos de la formulación original Prevnar®; pero los serotipos 1 y 5 fueron incluidos, en lugar de aumentar el número de serotipos. Los serotipos 4 y 9V no se incluyeron, porque registran una prevalencia inferior a 1 y 5 a nivel mundial;¹⁶ además, se espera obtener protección cruzada para los serotipos 6A y 19A.

Los estudios clínicos que acompañan a la misma, no solo demuestran que es segura, sino que produce la inmunogenicidad deseada, pues todos los serotipos incluidos en la vacuna PCV7-TT tuvieron un aumento estadísticamente significativo de la IgG y los títulos opsonofagocíticos, comparados con Synflorix. Se observaron también evidencias de una posible protección cruzada con los serotipos 6A y 19A. De igual forma, el candidato cubano a ha mostrado baja reactogenicidad.¹⁹ Otro estudio²⁰ indica que los niños preescolares cubanos entre 1-5 años vacunados con PCV (50% PCV7-TT y 50% PCV13) muestran reducciones superiores al 50% en la frecuencia del estado de portador por serotipos vacúnales de neumococo y sugiere que la introducción de la vacunación antineumocócica en Cuba a través del uso de PCV7-TT podría reducir significativamente la carga de colonización nasofaríngea en esta población y consecuentemente, la incidencia de enfermedad neumocócica en la población infantil.

De manera diferente a las experiencias previas de introducción de la vacuna neumocócica en todo el mundo, la primera población meta en Cuba serán los niños de 1-5 años. El objetivo es generar una protección de rebaño y reducir la circulación de serotipos vacúnales a nivel comunitario. En Cuba, los niños en edad preescolar tienen una elevada carga de la enfermedad neumocócica, y la colonización nasofaríngea está influida por régimen de institucionalización, por tanto, la introducción de la vacunación en este grupo de edad podría resultar una estrategia eficaz y eficiente. Dicha protección de rebaño, generada en los lactantes, a partir de la vacunación en niños preescolares, podría ser utilizada en el futuro para evitar la reemergencia de nuevos serotipos a través de su combinación con esquemas innovativos de dosis reducidas lo que es una nueva perspectiva.^{17,19}

5. Carga de la enfermedad neumocócica en Cuba y la provincia de Cienfuegos

Es acompañando la estrategia cubana de introducción de la vacuna neumocócica que comienza a mejorarse el sistema de vigilancia de esta enfermedad y se implementa una vigilancia centinela en 3 regiones del país: La Habana, Santiago de Cuba y en la provincia de Cienfuegos. A partir de ello, y usando las neumonías como aproximación de la carga hospitalaria que representan la enfermedad neumocócica, se concluyó que casi el 11% de las hospitalizaciones de los menores de cinco años en un periodo de 7 años obedecen a neumonías, que en el caso de los menores de un año corresponde a un 10% de todas las hospitalizaciones de esa edad y el 14% para las del grupo de los prescolares y de estas neumonías, el 10% necesitan de cuidados intensivos, representando el 23% de las hospitalizaciones de estos servicios.¹³ Relacionado a los aislamientos de serotipos del país, se reporta que hasta el 2015, siete serotipos (14, 19A, 6A, 19F, 6B, 3 y 23F) representaban el 85,8 % de los identificados como responsables de enfermedad neumocócica en pacientes pediátricos en Cuba.^{50,51}

Otro estudio,¹⁴ estima que durante el 2015, hubo un total de 1330 casos de neumonías neumocócicas en la población menor de cinco años del país, de las cuales 862 serían cuadros clínicos severos. De esta forma esta bacteria sería responsable en ese periodo de 39 muertes en los niños menores de cinco años en Cuba, siendo la forma clínica más frecuente atribuible a las muertes la neumonía. Según dicho estudio, las neumonías neumocócicas representan el 14% de las muertes de los niños menores de cinco años y las meningitis el 5% de las mismas. Más recientemente un estudio de costo efectividad de la vacuna cubana,²¹ aporta estimaciones de alrededor de 11000 hospitalizaciones por enfermedad neumocócica y 300 muertes por la misma en menores de 5 años para el periodo de 2020 a 2029.

En el hospital pediátrico de la provincia de Cienfuegos, el 8.3% de los ingresos corresponden a neumonías, de forma que 48 pacientes ingresan por neumonía en la provincia por cada 1 000 habitantes menores de 18 años, tasa que incrementa a 122 pacientes cada 1 000 menores de 5 años; y 229 por cada 1 000 en los lactantes y el 21% de las muertes de dicho hospital son también por esta enfermedad.⁵² En esta provincia el 85% de los aislamientos entre 2014 y 2016 fueron 19A, 14, 6A, 6C y 19F, en ese orden de frecuencia,⁵³ siendo precisamente este escenario el que debe beneficiarse con el efecto de la introducción de la nueva vacuna cubana antineumocócica.

III. MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio:

Estudio de evaluación de impacto, que incluye un diseño ecológico con un cuasiexperimento anidado (tipo antes y después).

Sitio de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Pediátrico Universitario “Paquito González Cueto”, sitio de vigilancia centinela de la enfermedad neumocócica de la región central del país y centro colaborador para los ensayos clínicos del Instituto Finlay de Vacunas y que asiste el 100% de la población pediátrica de la provincia de Cienfuegos.

Horizonte temporal:

Del 1ro de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2019, divididos en 3 períodos:

- Periodo antes: de 2009 al 2015,
- Periodo de intervención: de 2016 a 2017,
- Periodo después: 2018 a 2019

Contexto

El estudio forma parte de una línea de investigación definida dentro del “Proyecto Neumococo” en su componente de vigilancia y evaluación de impacto de la introducción de la nueva vacuna cubana conjugada heptavalente antineumocócica (PCV7-TT) actualmente en desarrollo por investigadores del Instituto Finlay de Vacunas (IFV) en Cienfuegos en colaboración con instituciones de investigación y servicios de la Dirección Provincial de Salud y del Ministerio de Salud Pública (MINSAP)

Intervención: vacunación con PCVs (Experimento Anidado)

La introducción de la vacunación antineumocócica con PCVs en la provincia de Cienfuegos se realizó de forma secuencial. El alcance de cobertura se inició con el ensayo clínico fase II-III (RPCEC00000182) que concluyó en el segundo semestre de 2015, en el que se vacunó un 5% de la población de prescolares de la provincia. Continuo con la primera etapa de la campaña de vacunación con PCV7-TT, en el ensayo comunitario de intervención (RPCEC00000255), que finalizó en 2017 con un 15% de cobertura provincial y después una segunda etapa de dicha campaña al finalizar el año 2018, alcanzándose una cobertura del 90.24% de la población de 1 a 5 años de toda la provincia.

Población de referencia y de estudio

Población pediátrica de la provincia de Cienfuegos entre 0 y 18 años de edad (85 621) atendida y hospitalizada en Hospital Pediátrico Provincial “Paquito González Cueto” de Cienfuegos. El municipio de Cienfuegos concentra el 43.5% de la población pediátrica de la provincia con 37 239 de niños, distribuidos en 8 áreas de salud, el resto de los habitantes menores de 18 años (48 382) pertenecen a los 7 municipios restantes de la provincia (Aguada, Abreus, Lajas, Cruces, Cumanayagua, Rodas y Palmira).

Grupo de intervención

El grupo de intervención lo conformó los niños de 1 a 5 años de toda la provincia de Cienfuegos.

Marco muestral

El marco muestral se construyó con todos los casos hospitalizados entre 0 y 18 años de edad en el Hospital Pediátrico Provincial “Paquito González Cueto” de Cienfuegos durante los períodos de estudio.

La selección de los sujetos incluidos en el estudio se realizó a partir de la aplicación de las definiciones de casos establecidas en la vigilancia centinela para la ENI y los síndromes clínicos asociados a la infección por neumococo (neumonías y otitis media aguda bacterianas). Se consideró todos los casos hospitalizados entre el 1ro de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2019 que cumplieron dichas definiciones.

Definiciones de casos:

i. Infección neumocócica invasiva (ENI)

Todo paciente con infección confirmada por el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* a partir de un sitio normalmente estéril, como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y otros líquidos estériles; se incluye como formas clínicas de ENI: neumonía neumocócica, meningitis neumocócica y no meningitis no neumonía neumocócica (bacteriemia, sepsis, shock séptico).

Neumonía neumocócica

Todo caso confirmado de neumonía bacteriana hospitalizado (ver definición descrita abajo) en que se identificó o cultivó *Streptococcus pneumoniae* en la sangre o líquido pleural.

Meningitis neumocócica

Todo paciente caracterizado por un cuadro febril y los signos de inflamación meníngea. Los menores de 1 año suelen presentar algunos síntomas inespecíficos como disminución del apetito y vómitos. Está presente por lo menos uno de los siguientes signos:

- Abombamiento de la fontanela;
- Convulsiones;
- Irritabilidad sin otra justificación o causa clínica;
- Letargia.

Los niños de un año de edad o más y los adultos también presentan algún síntoma inespecífico, como fotofobia y dolor de cabeza, y por lo menos uno de los siguientes signos específicos:

- Alteración del estado de conciencia;
- Convulsiones;
- Rigidez de nuca u otros signos de inflamación meníngea, o ambos;
- Signos prominentes de hiperactividad o letargia;
- Vómitos en proyectil.

Que al examen del LCR este se presenta al menos una de las características siguientes:

- Turbidez;
- Pleocitosis: glóbulos blancos mayor o igual a 10 por mm³ con predominio de neutrófilos
- Proteinorraquia: proteínas igual o mayor de 100 mg/dl o
- Hipoglicorraquia: glucosa menor o igual de 40 mg/ dl

Y en cuyo estudio de LCR se identificó o cultivó *Streptococcus pneumoniae*

No neumonía no meningitis:

Bacteriemia: definida como el aislamiento de bacterias en la sangre, demostrada por hemocultivo, que puede presentar síntomas o no. La bacteriemia oculta se caracteriza por la presencia de fiebre como única manifestación de la infección

Sepsis: definida como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. En pediatría, es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección manifiesta por signos y síntomas clínicos compatibles con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes signos: a) Distermia (temperatura >38°C o <36°C); b) Taquicardia para la edad. Frecuencia

cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños menores de 1 año bradicardia: menor del p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, betabloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas; c) Taquipnea para la edad. Frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general; y d) Alteraciones de la fórmula leucocitaria para la edad, por exceso (leucositosis) o por defecto (leucopenia), o > 10 % de formas inmaduras (neutrófilos inmaduros), de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales. A lo anterior se le puede adicionar al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

La sepsis puede clasificarse de acuerdo a la presencia de disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión en los siguientes grupos:

- a. *Sepsis*: es la respuesta inflamatoria sistémica presumiblemente por infección posible o documentada.
- b. *Sepsis grave o severa*: se define como sepsis sumada a disfunción orgánica (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática) inducida por sepsis o hipoperfusión tisular
- c. *Shock séptico*: se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión

ii. Síndromes Clínicos Asociados

ii.A Neumonía bacteriana (Confirmada por Rx)

Definición clínica: Todo paciente con infección bacteriana aguda que se caracteriza en forma típica por comienzo repentino, con escalofríos y fiebre, dolor pleurítico, taquipnea, tos que produce esputo. En los lactantes y niños de corta edad las manifestaciones iniciales pueden consistir en fiebre, vómitos y convulsiones.

Definición radiológica: Según la estandarización de OMS para la interpretación de radiografía de tórax de neumonías en niños, en las neumonías bacterianas está presente una imagen

radio-opaca, de aspecto algodonoso (infiltrado alveolar), que compromete parcial o totalmente uno o más segmentos o lóbulos pulmonares o un pulmón completo. Frecuentemente presenta el broncograma aéreo y en algunas situaciones se asocia a derrame pleural. La consolidación alveolar fue definida como la opacidad densa o blanda que ocupa una porción o todo un lóbulo o todo un pulmón y que puede o no tener broncograma aéreo. Puede manifestarse con focos múltiples, diseminados en uno o ambos pulmones (bronconeumonía). A efectos del estudio solo se considerará la consolidación alveolar.

ii.B Otitis Media Aguda bacteriana:

Todo paciente hospitalizado con inflamación del oído medio por infección bacteriana con sospecha de posible etiología neumocócica no confirmada por laboratorio en quien se constate alteraciones en la Otoscopia (Membrana roja (estadio I), Membrana abombada (estadio II), Membrana perforada (estadio III); acompañado de Fiebre superior a 38°C, Otagia y Antecedentes inmediatos de IRA.

Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Variable dependiente				
Enfermedad neumocócica invasiva	Paciente con síntomas y signos clínicos de infección neumocócica y donde se aísla el microorganismo en un sitio normalmente estéril; incluye bacteriemia, sepsis, shock séptico, y meningitis.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente
Neumonía neumocócica	Paciente con diagnóstico al egreso de neumonía con aislamiento de <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ya sea en sangre o en líquido pleural. (J13)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente
Meningitis neumocócica	Paciente con síntomas y signos de meningitis en los cuales se aísla el <i>Streptococcus pneumoniae</i> en el LCR. (G00.1)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente
No Neumonías No Meningitis (NNNN)	Pacientes con diagnóstico de Sepsis, Bacteriemia e infección de partes blandas con aislamiento de <i>S. pneumoniae</i> (A40.3, B95.3)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente
Neumonía Bacteriana Rayos X confirmada	Pacientes que egresaron con dicho diagnóstico del hospital y que por protocolo hospitalario cumplen criterios clínicos y radiológicos, y no tienen aislamiento de <i>S. pneumoniae</i> . (J15, J15.9, J18.1, J18.9)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente
Otitis Media Aguda bacteriana	Paciente con síntomas y signos otitis media aguda o recurrente con criterios clínicos y examen físico que sugiere infección por neumococo. (H65.0, H65.1, H66.0, H66.4, H66.9)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ausente Presente

Variables independientes				
Fecha de ingreso hospitalario	Año y Mes de Ingreso	Cualitativa Politómica	Nominal	
Edad	Años cumplidos en el momento del ingreso	Cualitativa Politómica	Ordinal	• Menor de un año • De 1 a 4 años • 5 años y mas
Severidad	Se consideró severos todos los pacientes que fueron a la UCI en algún momento durante la estadía hospitalaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Severo No severo
Serotipos vacúnales cubano	Serotipos incluidos en la PCV7-TT	Cualitativa Politómica	Nominal	1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F
Serotipos vacúnales relacionados	Serotipos vacúnales no incluidos en PCV7-TT, pero con sospecha de inmunidad cruzada	Cualitativa Dicotómica	Nominal	6A y 19A
Serotipos vacúnales adicionales en PCV13	Serotipos vacúnales no incluidos en PCV7-TT, pero que están en PCV13.	Cualitativa Politómica	Nominal	3,4,7F y 9V
Serotipos no vacúnales	No incluido en PCV7-TT y en ninguna de las PCVs disponibles	Cualitativa Politómica	Nominal	Resto de serotipos
Resistencia Antimicrobiana	Resistencia de <i>S. pneumoniae</i> aislados a Antibióticos comunes procesados en el laboratorio	Cualitativa Politómica	Nominal	• Resistente Antibiótico 1 • Resistente Antibiótico n • No resistente

Técnicas y procedimientos:

Toma de muestras y procedimientos de laboratorio

Las muestras respiratorias (hisopado/aspirado) o de sangre/líquido pleural para cultivo (hemocultivo) o una muestra de LCR (examen citoquímico y bacteriológico del LCR), fueron recogidas por el personal encargado de la toma de muestra de laboratorio en el Hospital para:

- Caso de meningitis bacteriana: muestras de LCR y de sangre (hemocultivo).
- Caso probable de neumonía bacteriana: muestras de sangre (hemocultivo).
- Caso de neumonía bacteriana con derrame pleural: muestra de líquido pleural cuando esté indicada la toracocentesis

Para el diagnóstico de aislamiento de *S. pneumoniae* las muestras tomadas fueron remitidas de inmediato al laboratorio del hospital para su procesamiento en cuanto a: a) Resultados del cultivo bacteriológico, b) Detección de antígenos bacterianos por técnica rápida de aglutinación con látex si está disponible y c) Resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Flujo de procesamiento de la muestra de sangre para cultivo en un caso probable de meningitis o neumonía bacteriana

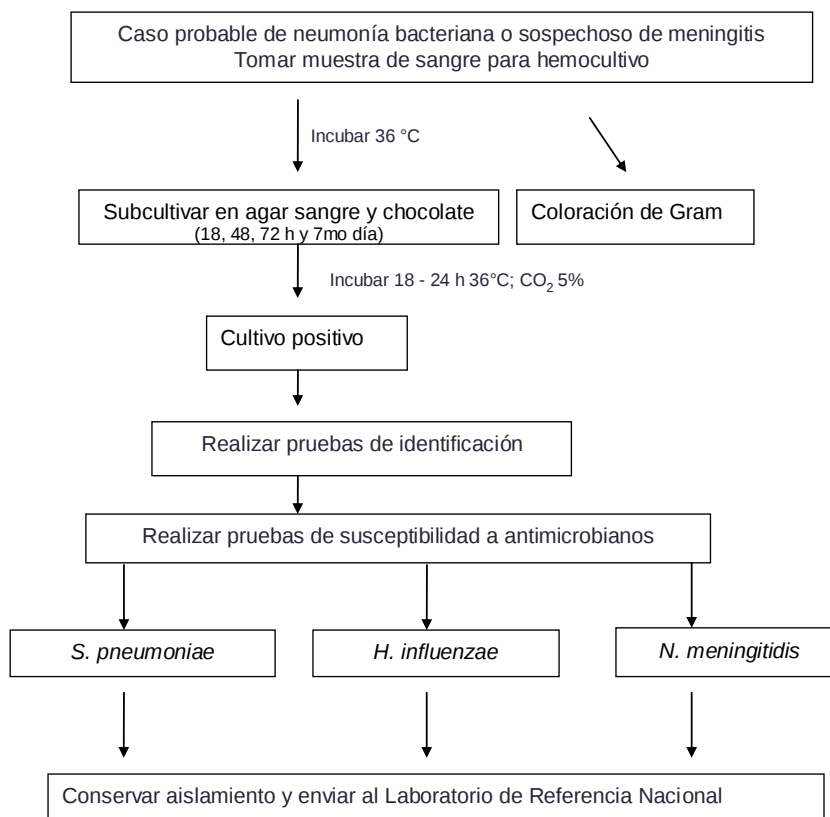
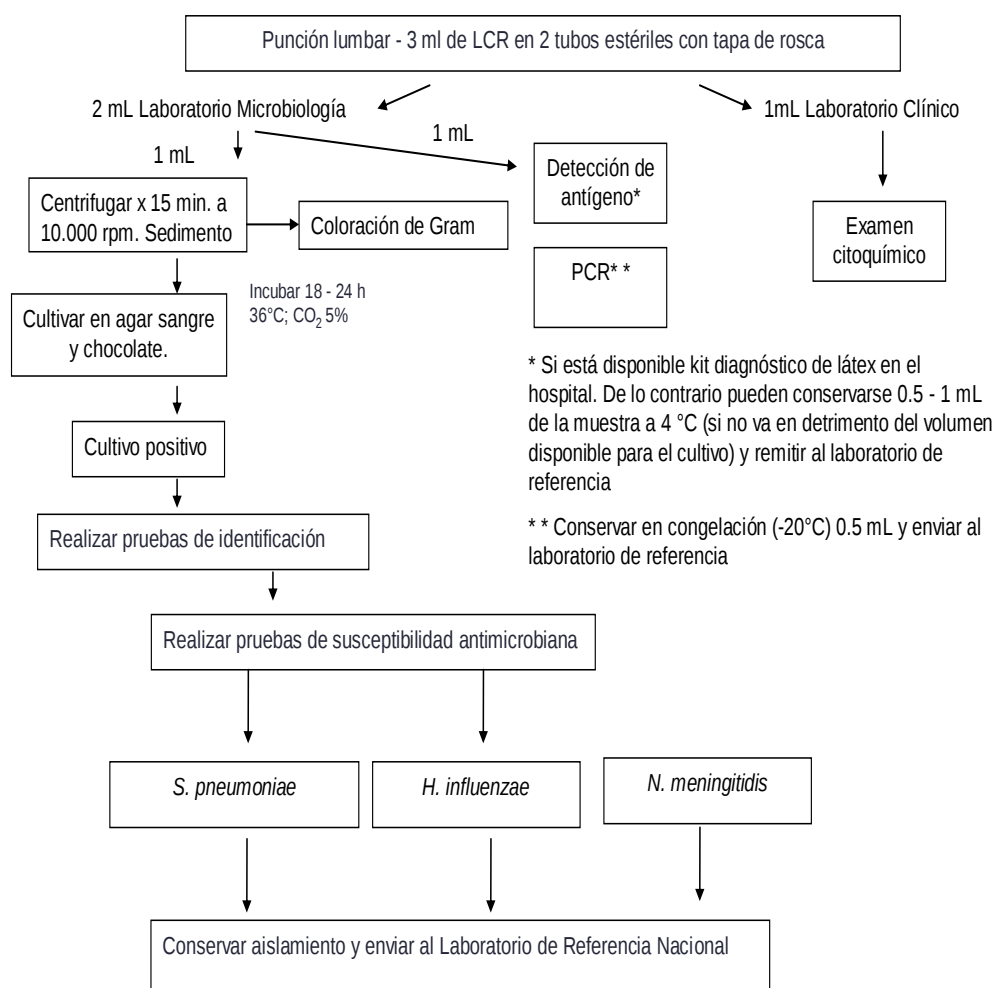
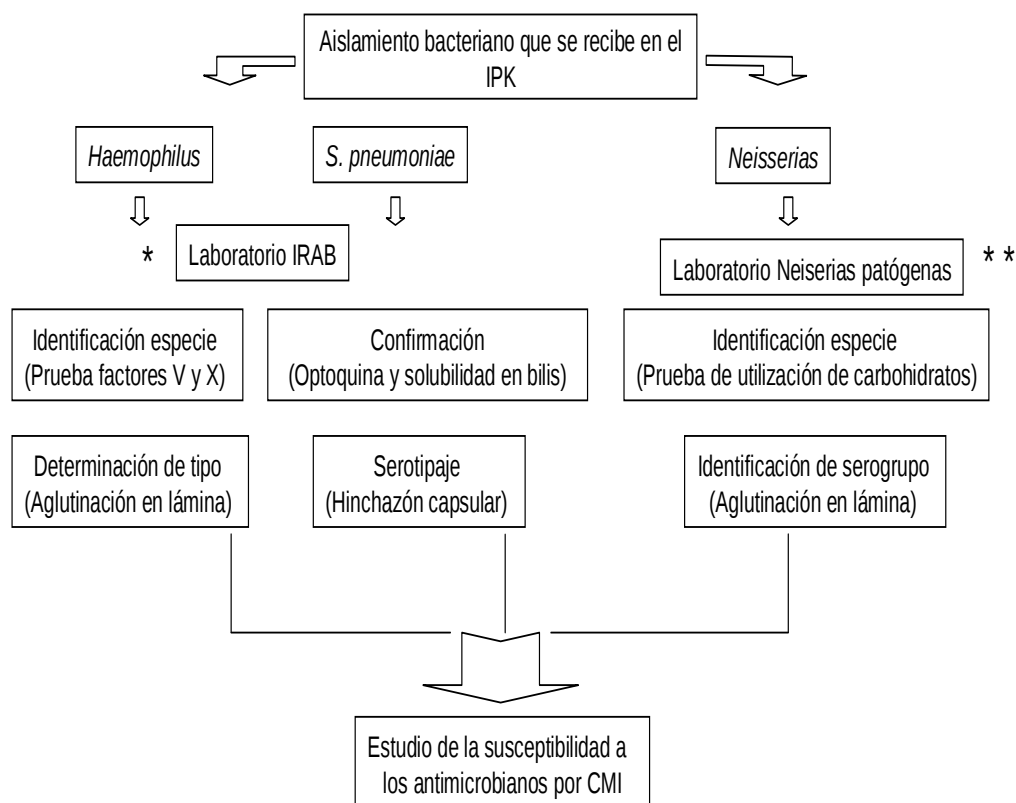


Figura 4. Flujo de procesamiento de la muestra de LCR en un caso probable de meningitis bacteriana.



Para la caracterización del *S. pneumoniae*, todos los aislamientos de *S. pneumoniae* recuperados a partir del cultivo de las muestras fueron enviados para caracterización de serotipos al Laboratorio Nacional de Referencia en el IPK. El algoritmo general para la confirmación y caracterización de las bacterias recibidas en el IPK se muestran en la figura 4:

Figura 5. Algoritmo para la confirmación y caracterización de las principales bacterias responsables de neumonías y meningitis en el Laboratorio de Referencia en IPK



* Se reciben muestras de LCR, sangre y orina para la detección de antígenos (Latex) de *H. influenzae* b, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *E. coli* K1y *N. meningitidis* A, B, C, Y y W135; también exudados nasofaríngeos para el diagnóstico por PCR de *B. pertussis*/*B. paraptussis*.

** Se reciben muestras de LCR para el diagnóstico por PCR de *H. influenzae* b, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*

IRAB - Laboratorio de Infecciones Respiratorias bacterianas

CMI - Concentración Mínima Inhibitoria

Recolección y procesamiento de datos

Fuentes de Información:

Se trianguló información a partir de:

- los registros digitales de movimientos hospitalarios del hospital pediátrico de Cienfuegos codificados según CIE-10
- los registros estadísticos de salud para los datos poblacionales
- del registro del laboratorio de microbiología del hospital y laboratorio nacional de referencia para el aislamiento, la serotipificación y la resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae*.

La base de datos se generó a partir del movimiento hospitalario digitalizado que existe en la institución. Los datos primarios provienen de las historias clínicas de los pacientes egresados que se procesan en el departamento de registros médicos del hospital. Se completaron, cuando procedió, con los datos obtenidos de los laboratorios microbiológicos, cuando el resultado del mismo llegó posterior al alta hospitalaria quedando actualizado en dicha base el diagnóstico etiológico por neumococo y según CIE-10. Posteriormente se procedió a eliminar de dicha base de datos aquellas variables que no son de interés para la investigación (Ej: historia clínica, día de ingreso, estadía hospitalaria, entre otras) dejando aquellas que si son motivo de estudio.

Los códigos al egreso según CIE-10 que corresponden con patologías por *S. pneumoniae* o síndromes clínicos relacionados con él se relacionan a continuación:

- A40.3 Septicemia debida a *Streptococcus pneumoniae*
- B95.3 *Streptococcus pneumoniae* como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
- G00.1 Meningitis neumocócica
- G00.9 Meningitis bacteriana no especificada (piógena, purulenta o supurativa)
- H65.0 Otitis media aguda serosa
- H65.1 Otra otitis media aguda, no supurativa
- H66.0 Otitis media supurativa aguda
- H66.4 Otitis media supurativa, sin otra especificación
- H66.9 Otitis media, no especificada
- J13 Neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae*
- J15 Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte

- J15.9 Neumonía bacteriana no especificada
- J18.1 Neumonía lobar, no especificada
- J18.9 Neumonía, no especificada

Estrategia analítica de los datos de acuerdo a objetivos.

Objetivos 1 y 2. Diseño ecológico de tendencia temporal analítico

Para describir la carga hospitalaria por enfermedad neumocócica invasiva y síndromes clínicos relacionados, así como la circulación de serotipos de neumococos y su resistencia antimicrobiana se utilizaron métodos de la estadística descriptiva como: frecuencias absolutas, frecuencias relativas, proporciones y tasas, con sus intervalos de confianza del 95%.

Se calcularon las proporciones de hospitalización de los casos y la incidencia acumulada por ENI, neumonía bacteriana Rx confirmada y OMA para cada período considerando el total de hospitalizaciones y la población general y por grupo de edad. La descripción incluyó:

- Proporción de hospitalización por ENI, neumonía bacteriana Rx confirmada y OMA bacteriana por grupo de edad, infección por serotipo de Sp y condición de severidad.
- Incidencia acumulada de la ENI, neumonía bacteriana Rx confirmada y OMA bacteriana por grupo de edad, periodos, infección por serotipo de Sp.

La proporción de las diferentes formas clínicas de enfermedad neumocócica se estimó de la siguiente manera:

$$\text{Proporción de hospitalizaciones} = \frac{\# \text{ casos hospitalizados por formas clínicas}}{\text{total de hospitalizaciones para el período}} \times 1000$$

La tasa de incidencia se estimó de la siguiente manera:

$$\text{Incidencia acumulada Enfermedad} = \frac{\# \text{ casos por formas clínicas}}{\text{total de población en riesgo al inicio del año}} \times 10000$$

Para describir el patrón de circulación de serotipos de neumococo y resistencia antimicrobiana en casos hospitalizados con enfermedad neumocócica confirmada por grupo de edades, se calcularon las proporciones de serotipos vacúnales (SV) y no vacúnales (SNV) en cuanto a:

- Periodos de estudios
- Síndrome clínico (meningitis, neumonía, no neumonía-no meningitis)
- Serotipos específicos

- Se calculó la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica confirmada por serotipo de *Sp* considerando los grupos de edad y los períodos de estudios.
- Se compararon las proporciones de casos hospitalizados con ENI, síndromes clínicos relacionados y tasas de enfermedad neumocócica por serotipos específicos según las variables incluidas en el estudio descritas en el análisis univariado. Se calculó el cambio porcentual o cambio relativo entre los dos periodos de estudios (antes y después). El cálculo del mismo se realizó de la siguiente manera:

$$\text{Variación Porcentual} = \frac{\text{Tasa postvacunación} - \text{Tasa prevacunación}}{\text{Tasa prevacunación}} \times 100$$

- Se utilizó la prueba de X^2 para proporciones, lo que determinó la existencia de diferencias estadísticas significativas.

Objetivo 3. Para la evaluación de impacto

Para explorar el efecto temprano (serotipo específico) de la vacunación sobre las hospitalizaciones por enfermedad neumocócica, se usaron modelos de regresión binomial negativa global y por grupo de edad. Se calculó la razón de riesgo anual para cada variable respuesta de interés (ENI, neumonía, meningitis). Se exploró la significación estadística en la incidencia de las variables de interés en el periodo posterior a la introducción comparado con el periodo pre-intervención. Los años en que se comenzó con la introducción del candidato vacunal fueron excluidos del análisis. En el modelo se consideró la variable dependiente (número de hospitalizaciones) y la variable independiente periodo de tiempo (pre o post intervención). Se usó el número total de hospitalizaciones o la población general para generar las tasas en el modelo de regresión. (variable offset).

Los análisis estadísticos se hicieron utilizando el paquete estadístico R (versión 3.5 para Windows). Para ajustar los modelos de regresión binomial negativa se usó la biblioteca glmmADMB. Un nivel de significación del 5% fue considerado en todas las comparaciones.

El cálculo del impacto se realizó a partir de la razón de riesgo: $\text{Impacto} = 1 - \text{RR} \times 100$

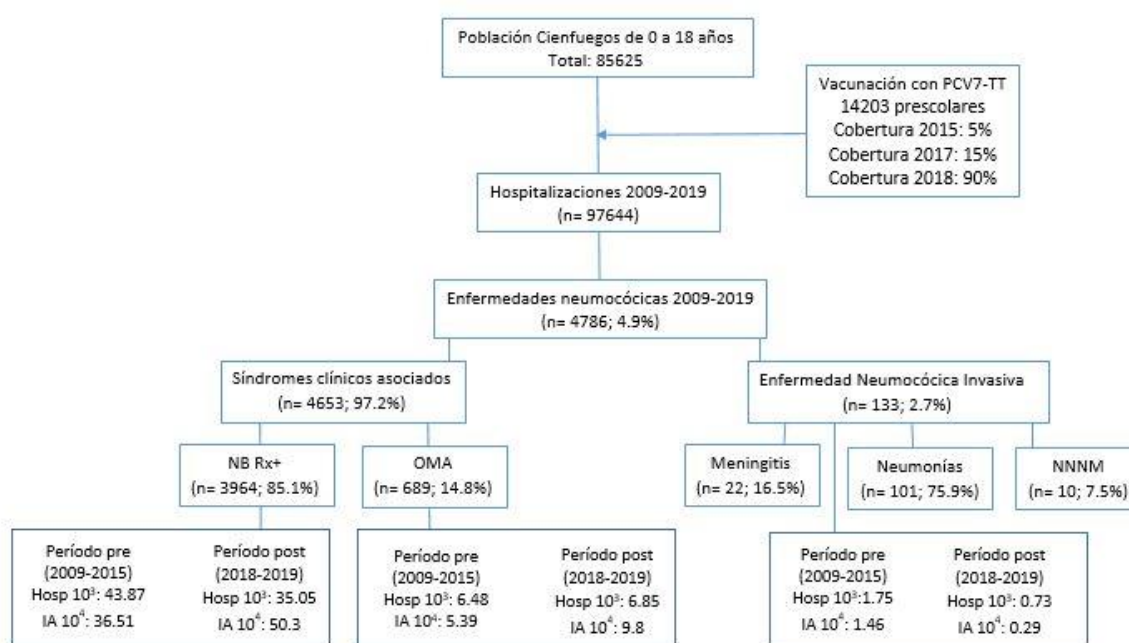
Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. En la investigación solo se hizo uso de la base de datos generada a partir de los registros de movimientos hospitalarios de la institución y el registro del laboratorio microbiológico del hospital, actualizado a partir del de referencia nacional del IPK, que son propiedad del centro, así como las bases de datos poblacionales de la provincia, por lo que no se tuvo contacto directo con los pacientes o familiares. No se requirió consentimiento informado de los sujetos. Nunca se reveló la identidad de estos. Toda la documentación relacionada con la investigación está debidamente custodiada por los responsables del estudio de forma tal que garantice la absoluta confidencialidad de los datos personales de los sujetos. Fue presentado al Comité de Ética de las Investigaciones y al Consejo Científico correspondiente para su revisión, aunque la investigación es parte de un proyecto ya aprobado por los mismos: ***“Ensayo comunitario de intervención para evaluar los efectos directos e indirectos de la vacunación antineumocócica con VCN7-T en población pediátrica de Cienfuegos y Santiago de Cuba, 2017-2021”***

IV. RESULTADOS

En la figura 1 se presenta el flujograma del estudio. En todo el periodo de 11 años se reportaron un total de 97644 hospitalizaciones en la población pediátrica de Cienfuegos. Del total (4786), el 4.9% se asoció a la enfermedad neumocócica. El 97.2% correspondió a síndromes clínicos asociados y el resto (2.7%) a ENI. El 75.9% se diagnosticaron a partir de neumonías, 16.5 % meningitis y 7.5% pertenecía al grupo de no neumonías no meningitis. De los síndromes clínicos asociados, 85.1% fueron Neumonías Rx confirmadas y el 14.8% otitis media aguda.

Figura 6. Flujograma del estudio.



En la tabla 1 se muestran las hospitalizaciones y aislamientos de neumococo para todo el periodo estudiado, el 30% de los ingresos correspondió a los menores de un año e igual porcentaje representó el grupo de 1 a 4 años. Se diagnosticó un total de 3964 neumonías Rx positivas para un 4.1% de los ingresos del hospital y 696 OMA lo que representó el 0.7% de las admisiones. Se estudió 133 aislamientos de *S. pneumoniae*, lo que significó un 0.13% de los ingresos. De ellos 101 fueron neumonías, 22 meningitis y 10 correspondieron a otras formas de ENI, el 71.4% de los aislamientos estuvo en el grupo de 1 a 4 años, 20.3% en el grupo de menores de 1 año y 8.3% en el de los mayores de 5 años.

En la tabla 2 se describe las estimaciones de la carga hospitalaria de ENI y síndromes clínicos asociados en la población de 0 a 18 años. En el periodo prevacunación hubo un total de 93 casos para una tasa de 1.75 por cada 1000 ingresos. Las neumonías confirmadas por RX fueron 2330 para una tasa de 43.87 por cada 1000. Ingresaron 344 pacientes con OMA, para una tasa de 6.48 por cada 1000. En el periodo post vacunal, las ENI representaron en el 2018 y 2019, 1.3 y 0.16 por cada 1000 respectivamente. La tasa para el periodo post vacunal fue estimada en 0.7. En el caso de las neumonías la tasa fue 38.4 y 32.09 para 2018 y 2019, (tasa de periodo: 35.05). La tasa de hospitalización por OMA fue de 6.85 por cada 1000 ingresos. Hubo una reducción de 58.34% de la ENI y un 20.10% de las neumonías ingresadas en el hospital, ambas con significación estadística. No se evidenció reducciones en las OMA.

En la tabla 3a se muestra la carga hospitalaria de la ENI y síndrome clínicos asociados en los menores de un año de la provincia. La ENI presentó una tasa de 1.01 por cada 1000 en el periodo pre y de 0.78 en el post vacunal, con una tasa de 0.97 en 2018 y de 0.6 por cada 1000 en el 2019. En relación a las neumonías confirmadas por RX, la tasa en el periodo prevacunación fue de 27.56 y post vacunal de 24.65 por cada 1000, siendo en el 2018 de 27.93 y en el 2019 de 21.61. En el caso de las OMA inicialmente la tasa fue de 6.88 y en el periodo posterior a la intervención se ingresaron 10.76 por cada 1000 ingresos menores de 1 año. Se redujo los ingresos por ENI y neumonías en este grupo de edad en 23.14% y 10.59% siendo estadísticamente significativos. No sucedió algo así con las admisiones por OMA, que incrementaron en un 56.5% al comparar ambos periodos.

En la tabla 3b se exponen los resultados obtenidos al analizar la carga hospitalaria de la ENI y síndromes clínicos asociados en el grupo de 1 a 4 años de edad. En estos, la tasa en el periodo prevacunacional para la ENI fue 4.3 por cada 1000 y de 1.59 en la etapa post vacunal, siendo de 3.33 para 2018 y de 0 para 2019. Con una reducción de 62.96% significativa estadísticamente. La neumonía durante la prevacunación tuvo una tasa de 73.93, y de 62.23 durante la etapa post vacunal, con una reducción de 15.81% estadísticamente significativa. En este grupo de edad, las OMA, tuvieron una tasa de 8.53 antes de vacunar y de 6.50 posterior a ella, para una disminución de un 23.81% estadísticamente significativo.

La carga hospitalaria de la ENI y síndromes clínicos asociados en el grupo de mayores de 5 años se exponen en la tabla 3c, donde se observa que, en las ENI, antes del inicio de la intervención la tasa fue de 0.4 por cada 1000 y después de la misma fue de 0.09, para una reducción de 76.95%. Por su parte en las neumonías la tasa fue de 34.81 prevacunación y 22.18 postvacunación, para una

reducción de 36.29%. Siendo estadísticamente significativo en ambas enfermedades. En el caso de la OMA se admitieron 4.5 por cada 1000 ingresos de más de 5 años y 4.75 por cada 1000, pre y post vacunación respectivamente.

La severidad de la ENI y síndromes clínicos asociados en todos los menores de 18 años de la provincia quedó representada en la tabla 4. En el caso de las ENI, la tasa de ingreso en la UCI fue de 1.04 por cada 1000 antes de la vacunación y de 0.45 posterior a esta. Con 10 casos en 2018 y 1 en 2019 tuvo una reducción de 57.72% de los casos severos por esta causa. La neumonía en la etapa prevacunal fue de 5.63 ingresos por cada 1000 y de 4.6 post- vacunal, para una reducción de 17.9% estadísticamente significativa.

En la tabla 4a se expresa la severidad de la ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de menores de 1 año. En el periodo prevacunación la ENI tuvo una tasa de 0.62 por cada 1000 menores de 1 año ingresados y de 0.47 por 1000 para el periodo posterior a la intervención, con una reducción del 24.53%. Esta no fue significativa estadísticamente. Las neumonías severas en estas edades representaron 5.3 cada 1000 en el periodo inicial y 4.21 durante el periodo post- vacunal, con reducción del 20.51%, tampoco estadísticamente significativo.

La severidad para el grupo de 1 a 4 años se evidencia en la tabla 4b. En el caso de la ENI, presentó una tasa de 2.7 en la etapa prevacunal y 1.06 en la post- vacunal. Hubo 8 casos en el 2018 y ninguno en el 2019, con una reducción de 60.61% estadísticamente significativa. Las neumonías severas se ingresaron 135 para 8.66 por cada 1000 en la etapa pre intervención y 60 para 7.96 posterior al inicio de la vacunación. Se constató una reducción del 8.10%, pero sin que sea estadísticamente significativa.

La tabla 4c muestra el comportamiento de la severidad de la ENI y síndromes clínicos asociados en los mayores de 5 años. La ENI presento 0.15 por cada 1000 en el periodo antes y 0 en el periodo después, con una reducción del 100% estadísticamente significativo. Las neumonías de 3.71 por cada 1000 hasta el año 2015 bajan a 2.52 en el periodo post, reducción del 28.87% también significativa estadísticamente.

La carga poblacional de ENI y síndromes clínicos asociados para la población pediátrica de la provincia de Cienfuegos quedó representada en la tabla 5. La tasa en el período prevacunal fue de 1.46 por cada 10000 habitantes menores de 18 años para la ENI. Para las neumonías confirmadas por Rx fue de 36.51 por cada 10000 y 5.39 por cada 10000 para las OMA. En el periodo post vacunal

fueron de 0.29, 50.3 y 9.8 por cada 10000 para ENI, neumonía y OMA respectivamente. No se evidenció reducción para las neumonías y las OMA. En el caso de la ENI si disminuye en un 80.04% con significación estadística.

La tabla 6a muestra el comportamiento de la carga poblacional, pero para los menores de 1 año. Previo a la introducción de la vacuna, la tasa para la ENI fue de 5.91, para las neumonías 160.52 y para las OMA 40.05 por cada 10000 menores de 1 año. En el periodo post vacunal, fueron de 5.49 para la ENI, 173.45 para las neumonías y 75.75 para las OMA. Hubo una disminución del 7.10% en este grupo de edad en las ENI.

La carga poblacional en el grupo de 1 a 4 años de las ENI y síndromes asociados, quedo representado en la tabla 6b. Las ENI en la etapa prevacunal muestra una tasa de 5.46 por cada 10000 niños de este grupo de edad y en el periodo postvacunal es de 3.35, siendo de 0 en el año 2019. Tuvo una reducción de 38.72%, estadísticamente significativo. En el caso de las neumonías, la tasa previa a la vacunación fue de 93.91 y post vacunal de 130.81, con un incremento de 39.29%. Las otitis medias tuvieron una tasa de 10.84 antes de la vacunación y posterior a la misma fue de 13.67, también con un incremento de 26.05%.

Para los mayores de 5 años, las tasas de la carga poblacional de la ENI y síndromes clínicos asociados quedaron expuestas en la tabla 6c. La ENI en el periodo prevacunal tuvo una tasa de 0.16 y de 0.08 en la etapa posterior a la intervención. Siendo de 0 en el año 2019, con una disminución del 52.27%, aunque sin significación estadística. Para las neumonías las tasas pre y post fueron de 14.2 y 18.74 respectivamente y para las OMA de 1.83 (pre) y 4.01 (post) por cada 10000 niños de más de 5 años. En ambos hubo incremento de 31.91% (para las neumonías) y 118.83% (para las OMA) estadísticamente significativos.

En la tabla 7, se expresa los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en casos hospitalizados por tipos de serotipos según grupo de edades y formas clínicas durante todo el periodo de estudio. Del total de 133 aislamientos realizados, 95 se concentró en el grupo de 1 a 4 años, para un 71.4%. De estos, 56 que representó el 42.1% del total correspondió a los serotipos de la PCV7-TT y 27 (20.3%) fueron de serotipos relacionados. El grupo de menores de un año tuvo un 20.3% de aislamientos, 9 de los cuales fueron PCV7-TT para en 6.8% del total de aislamientos. En las formas clínicas de ENI, el 75.9% correspondió a neumonías, con 101 aislamientos, de estos, 50, fueron de serotipos incluidos en PCV7-TT y representó el 37.6% de todos los neumococos aislados en el periodo. Se aislaron 22 neumococos en pacientes con meningitis (16.5%). Aquellos incluidos en PCV7-TT

representaron un 11.3% del total con 15 aislamientos. Un 7.5% de los aislamientos correspondieron a formas clínicas distintas a las meningitis y neumonías.

La Tabla 8 expone los aislamientos de *S. pneumoniae* en casos hospitalizados por tipos de serotipos y grupos de edades de la provincia de Cienfuegos. De todos los aislamientos realizados, el 18.8% correspondieron a el serotipo 14, seguido del 19A con 15% con un total de 20 aislamientos. Le siguen el 19F y 6A con 12% y 10.5% respectivamente. Similar distribución se ve en los 95 aislamientos realizados en el grupo de 1 a 4 años, donde el serotipo más aislado fue el 14, con un 22.1%. Le sigue el 19A, con 15.8%. En los menores de 1 año, el 14.8% de los 27 aislamientos hechos, correspondieron al 19A, seguido del 18C con 11.1%. En los mayores de 5 años, los aislamientos se concentraron en los serotipos 14 y 7F, con 18.2% cada uno. Hubo 16 aislamientos (12%) que no pudo tipificarse el serotipo.

En la tabla 9 quedo representada la proporción hospitalaria y la tasa poblacional de la ENI según formas clínicas y tipos de serotipos en la provincia de Cienfuegos. corresponden con neumonías 101 aislamientos, en ellos fueron los más encontrados, el serotipo 14 con un 20.8% y el 19A con 15.8%. En las meningitis el más frecuente de los 22 serotipificados fue el 6B con 18.2%. La ENI se presentó en 148.5 por cada 100000 habitantes en estos 11 años. El serotipo 14 fue el de mayor incidencia en la población con una tasa de 27.91. En orden de frecuencia le siguen el 19A con 22.33 y 19F con 17.86 por cada 10000 menores de 18 años. En el caso de las neumonías invasivas se calculó una tasa de 112.77 por cada 100000 y para las meningitis fue de 24.56. En las neumonías, el serotipo 14 tuvo una tasa de 23.45. Los serotipos 19A y 19F le siguen en frecuencia con tasas de 17.86 y 11.17 por cada 100000 respectivamente. Para las meningitis la mayor tasa estuvo en el serotipo 6B con 4.47.

La tabla 10 muestra la proporción hospitalaria y la tasa poblacional de los serotipos incluidos en PCV7-TT en los menores de 5 años antes y después de la vacunación según formas clínicas. En el caso de las ENI fueron 54 en el periodo prevacunal para un 3.08% y una tasa de 8.46 por 100000. En el periodo post vacunal las ENI fueron 7, concentradas todas en el año 2018, para un 0.28% de las hospitalizaciones y una tasa poblacional de 4.07 por 100000. Esto representó una reducción de las mismas de un 72.09% para las hospitalizaciones y de un 51.90% para la tasa poblacional, ambas con significación estadística. Al ver el comportamiento que tuvo las neumonías, se observa que en el periodo prevacunal el porcentaje de hospitalización era de 2.17% y la tasa poblacional 5.95 por 100000. En el periodo post, las hospitalizaciones fueron 0.24% y la tasa 3.49 por cada 100000. Ningún caso fue de 2019. Estos valores significaron una reducción del 66% para las hospitalizaciones

y de 41.41% para la tasa poblacional, estadísticamente significativas. En las meningitis las tasas hospitalarias van desde 0.80% en el periodo pre, a 0.04% en el post y la tasa poblacional de 2.19 a 0.58 por cada 100000. Esto significó una reducción de 84.62% para las hospitalizaciones y un 73.49% para la tasa poblacional, significativas estadísticamente. Otras formas de ENI tuvieron una reducción significativa de un 100% para los serotipos incluidos en PCV7-TT.

En la tabla 10a quedo representada la proporción hospitalaria y la tasa poblacional de la ENI para menores de cinco años antes y después de la vacunación y según formas clínicas de los serotipos vacúnales relacionados. En ella se aprecia que el 1.20% de las hospitalizaciones correspondían a la ENI por estos serotipos en la etapa prevacunal con una tasa poblacional de 3.29. En el periodo post vacunal fue de 0.20% para las hospitalizaciones y de 2.91 por cada 10000 para la tasa poblacional con reducciones de 48.74% y de 11.64% para las hospitalizaciones y la tasa respectivamente. Esta última no fue significativa estadísticamente. No se reportaron ningún caso por estos serotipos en 2019. La reducción de las neumonías por estos serotipos en las hospitalizaciones fue de 32.75% pero no fue estadísticamente significativo. En el caso de las meningitis hubo una reducción del 100% tanto para hospitalizaciones como para la tasa poblacional estadísticamente significativa.

De los 133 aislamientos, se logró explorar la susceptibilidad antimicrobiana en 97, para un 73%. Esta susceptibilidad a los antibióticos de los *S. pneumoniae* aislados en las hospitalizaciones por grupos de edades y formas clínicas quedo recogido en la tabla 11. En ella se observa que 12 fueron sensibles a todos los antibióticos, el resto tuvo resistencia al menos a uno de ellos. La mayor resistencia se observó en la Eritromicina con 71 cepas resistentes, seguida del sulfaprin con 35 cepas. En ningún aislamiento se evidenció resistencia a la vancomicina. Fueron resistentes a las penicilinas 17 cepas. El mayor número de aislamientos en que se comprobó susceptibilidad estuvo en los de 1 a 4 años con 77.3% y fue también el que concentro el mayor número de susceptibles a todos los antibióticos comprobados con 83.3%. En el caso del cloranfenicol el mayor número de cepas resistentes, 88.2%, estuvo en el grupo de 1 a 4 años. Lo mismo ocurrió con el resto de los antibióticos, donde la eritromicina (80.3%), el sulfaprin (77.1%) y la penicilina (76.5%) le siguieron en orden de frecuencia. Todas las mayores resistencias de los antibióticos correspondieron a pacientes con neumonías. Para la Eritromicina fue de un 94.4% y en el sulfaprin de 82.9%. De los 17 aislamientos resistentes a la penicilina 82.4% fueron también neumonías.

En tabla 12 quedo expuesto la susceptibilidad a los antibióticos de los *S. pneumoniae* aislados en casos hospitalizados, pero por tipo de serotipos. Para aquellos incluidos en PCV7-TT, hubo un 79.3%

de resistencia a la Eritromicina. En el caso del sulfaprin se evidenció un 31.5% de cepas resistentes. Para las penicilinas, se observó un 22.2% de resistencia y un 74.1% de sensibilidad. No se encontró resistencias en las cepas aisladas a la ceftriaxona para los serotipos incluidos en la vacuna cubana. En el caso de aquellos serotipos vacúnales relacionados, las mayores resistencias se vieron en la Eritromicina, con 73.3% y del TMT/SMX con 56.7%. en aquellos serotipos vacúnales adicionales que se encuentran en PCV13. Se observó un 42.9% de resistencia en la Eritromicina. La resistencia a la penicilina fue de 28.6%. En aquellos serotipos no vacúnales, la resistencia solo se apreció en la eritromicina, con 50%. El resto de las cepas fueron 100% sensibles a todos los otros antimicrobianos, excepto para el sulfaprin que tuvo un 33.3% de sensibilidad intermedia.

La tabla 13 describe la estimación de la razón de riesgo para las proporciones de hospitalizaciones y las tasas de incidencia acumuladas para ENI en la población infantil antes y después de la vacunación. En el periodo pre, la tasa fue de 1.75 y en el periodo post vacunal, fue de 0.73, con una razón de riesgo de 0.42 estadísticamente significativa. La Incidencia acumulada es de 1.46 por cada 10000 habitantes en el periodo pre y de 0.29 en el post, con una RR de 0.20 estadísticamente significativa. En el grupo de 1 a 4 años, en el periodo previo a la vacunación, la tasa fue de 4.3 y en el post fue de 1.59 por cada 10000. Se le calculó una razón de riesgo de 0.37 estadísticamente significativa. En este grupo etario la tasa de incidencia acumulada fue de 5.46 por cada 10000 previo a la vacunación y 3.35 posterior a esta, para una RR de 0.61 para este grupo de edad sin significado estadístico.

En la tabla 14 se expresa la estimación de la razón de riesgo para las proporciones de hospitalizaciones y las tasas de incidencia acumuladas para ENI en la población infantil de la provincia antes y después de la vacunación para los serotipos específicos incluidos en PCV7-TT. En el período pre se observó una proporción de hospitalización de 1.02, siendo de 0.28 en el periodo post, con una RR de 0.28 significativa estadísticamente. Por su parte la tasa de incidencia acumulada en la etapa prevacunal fue de 0.85 y de 0.41 por cada 10000 en la etapa post, con una RR de 0.48, pero sin significado estadístico. En el grupo etario de 1 a 4 años la proporción de hospitalización previo a la vacunación fue de 2.82 y posterior a esta de 1.39, con una RR de 0.23 estadísticamente significativa. Las tasas de incidencia acumulada, fue de 3.59 en el periodo pre y varía a 1.39 en el post, con una RR de 0.39 estadísticamente significativa. En el resto de las edades si bien las RR son en su mayoría menores a 1, no son estadísticamente significativas.

La estimación del impacto de la vacunación sobre las hospitalizaciones y la carga poblacional de la ENI según formas clínicas para serotipos vacúnales PCV7-TT en el grupo de intervención quedo representado en la tabla 15. En las hospitalizaciones tuvo un impacto del 77%, 91% para las meningitis y 68% para las neumonías. En el caso de la incidencia poblacional tuvo un impacto de un 62%, para las meningitis fue de 86% y un 46% para las neumonías. Siendo todos estadísticamente significativos excepto para las hospitalizaciones por meningitis y para la carga poblacional de neumonías.

V. DISCUSION

Dos años después de la introducción de la vacunación antineumocócica en los niños de 1 a 4 años en la provincia de Cienfuegos, comienzan a evidenciarse los primeros efectos de la misma en las hospitalizaciones y en la población infantil de la provincia. El uso de PCV7-TT se asoció a una reducción significativa de la tasa de hospitalizaciones por ENI en la población infantil de la localidad cienfueguera siendo mayor para el grupo vacunado. La administración del candidato cubano tuvo un impacto significativo sobre las hospitalizaciones de la ENI por serotipos vacúnales siendo significativo para las neumonías en los prescolares vacunados. Se comienzan también a ver las primeras evidencias de una protección indirecta en los lactantes, con una reducción de la ENI y las neumonías no invasivas en este grupo, posterior a la vacunación por campaña en los prescolares.

En el estudio no se pudo controlar variables confusoras como podría ser el incremento de los ingresos de febriles durante epidemias de dengue, así como la imposibilidad de generalizar o extrapolar la información obtenida a nivel de grupo al individuo (falacia ecológica). De igual manera, al obtener los datos de las bases ya existentes podrían existir problemas en la calidad de los mismos, así como el uso de una descripción genérica de los casos basadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades que incluye de per se casos causados por patógenos distintos al *S. pneumoniae*.

No obstante, una de las fortalezas del estudio es la existencia de sistematicidad en la confección de estas bases de datos, las que se vienen realizando desde años previos al periodo de estudio, con un personal estable en su confección, lo que minimiza el error en la elaboración de las mismas, haciéndolas más fidedignas, el hospital cuenta además con un protocolo bien establecido, también desde años previo al inicio del estudio, que incluye la confirmación radiológica de neumonía para las hospitalizaciones por dicha causa lo que da más precisión al diagnóstico de la misma, dándole más valor a esta primera evidencia del impacto de la introducción del candidato vacunal cubano, aunque el seguimiento podría ser mejor en estudios posteriores.

Posterior a la introducción del candidato vacunal se constata una disminución de 58.3% de las hospitalizaciones pediátricas por ENI en la provincia. Cifras similares exponen estudios hechos en Inglaterra⁵⁴ con valores de 56% y en Brasil con resultados también superiores a 50%. Otros autores estiman valores más bajos como en Gales⁵⁵ de 32% o tan altos como en Gambia⁴⁵ y Estados Unidos⁴⁵ de 71% y 94% respectivamente.

En relación a las neumonías de todas las causas, la reducción de 20% de este estudio, no dista mucho de la encontrada en otros estudios⁵⁶, que muestran cifras de 27%, aunque en su mayoría se refieren

los cambios producidos en menores de 2 años, otros valores superiores han sido reportado en otros estudios⁵⁷ como Israel y Gambia de un 47%.

Se describen¹⁰ reducciones entre 6 y 13% para las hospitalizaciones por otitis media aguda posterior a la inmunización antineumocócica, algo que no se observó al analizar todos los grupos de edades en este estudio, donde por lo contrario se registró un incremento de 5.7% de las mismas.

En el grupo de 1 a 4 años se registró una reducción aun mayor de la ENI, en 62.9%, el que se encuentra dentro del rango de 12 a 72% descrito en la literatura,^{58,59} Estos resultados varían no solo con la cobertura sino también con el número de valencias de la vacuna evaluada en el estudio. Se redujo también en este grupo las neumonías en un 15%, que, si bien no son tan altas como las reportadas por algunos autores, no están muy diferentes de las reducciones reportadas por Gambia⁵⁷ y superiores a las disminuciones de 13% recogidas en la literatura.⁵⁶

Para las OMA, en el grupo de intervención se evidenció una reducción significativa estadísticamente de las mismas, de un 23%, (superiores a los descritos por algunos autores.¹⁰) .Otros estudios, muestran valores similares al calculado en esta investigación, como la disminución de 21.8% descrito en el Reino Unido posterior a la introducción de PCV7, en cambio otros países, como Israel, alcanzó una reducción del 60% posterior a la introducción de PCV13.⁵⁶

En los menores de un año se redujo los ingresos por ENI y neumonías en 23.14% y 10.59% respectivamente. Las publicaciones sobre el impacto de PCV en el mundo se centran en los lactantes. Sin embargo, la estrategia de implementación PCV7-TT en Cuba se diseñó de manera diferente a las experiencias previas de introducción de la vacuna neumocócica en todo el mundo siendo la primera población meta los niños de 1-5 años.¹⁹ Esta reducción encontrada en este grupo etario, si bien no fue significativa estadísticamente, constituye la primera evidencia de que podría alcanzarse una inmunidad de rebaño en el lactante, al vacunar al preescolar. El seguimiento en el tiempo del comportamiento de la enfermedad neumocócica en este grupo etario podría arrojar evidencias más sólidas relacionado a ello.

Se observó una reducción de los casos severos por ENI y neumonías en la población pediátrica cienfueguera, evidenciado por la disminución de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos de 52.3% para la ENI y de 17.9% para las neumonías ($p < 0.05$), siendo más notable en el grupo de intervención, donde los ingresos por ENI tuvieron una reducción de un 60%, si bien en las neumonías solo fue de un 7%, fueron ambos estadísticamente significativas. Este fenómeno ha sido también descrito en otro estudio.⁶⁰

La incidencia poblacional de la ENI disminuye de 1.46 a 0.29, lo que significó una reducción en un 80% de la misma. Lo que coincide con otros estudios, en Gambia hubo una reducción de 89%⁵⁷ de la incidencia poblacional de ENI, y en Kenia fue un poco mayor del 92%⁶¹. Valores que, si bien se acercan al encontrado en Cienfuegos, son algo superiores lo que debe guardar relación con que estos estudios evaluaron PCV13 o PCV10 y series temporales más largas. Sin embargo, la reducción en la carga poblacional de la enfermedad hallada en nuestro sitio de estudio, es superior, en comparación con la introducción de PCV7 expuesta por otra investigación que fue de 59%.⁶²

El mayor número de aislamientos, 71%, se concentró en el grupo de 1 a 4 años, algo similar se describe por Hortal⁶³ en Uruguay y con lo reportado por Cuba⁵⁰ donde el 66% se concentra en este grupo de edades. El mayor número de ellos son serotipos incluidos en la vacuna cubana, seguido de los serotipos relacionados, ambos corresponden a un poco más del 60% de los aislamientos, estos serotipos coinciden también entre los más frecuentes descritos en la literatura.³⁴

La neumonía fue la forma clínica más frecuente en la ENI, lo que discrepa con lo publicado por Zhang,⁶⁴ donde predominaron las meningitis, pero coincide con otros autores^{65,66} donde las neumonías fueron la forma clínica predominante en la manera de presentarse la ENI.

El serotipo más frecuente fue el 14, 18.8% de los aislamientos, lo que coincide con los que describe diferentes autores,^{66,67} que destacan este serotipo como el más frecuente. Otros estudios,^{16,68} más globales identifican también este serotipo como el más extendido en todas las regiones. Es también el serotipo 14 el más aislado según Toraño⁵⁰ y el informe SIREVA⁵¹ al describir la circulación de neumococo en Cuba. El resto de los serotipos aislados por orden de frecuencia fueron 19A, 19F y 6A, en ese orden de frecuencia, los cuales también han sido encontrados entre los más frecuentes en la literatura revisada,^{51,66,68,16} excepto por el 19A, que no destaca en los serotipos notificados previo a la introducción de PCV7 y si dentro de las cepas que emergen después de la inclusión de la misma o PCV10 en los esquemas de vacunación.^{68,69} Si además se añade el hecho de que en el grupo de los menores de 1 año el serotipo 19A fue el más detectado, con una frecuencia de 14.8%, y lo encontrado por Toledo Romani³¹ de que el mismo se encuentra dentro de los serotipos que aparecen colonizando la orofaringe de los lactantes en la localidad, incluso previo a la introducción de PCV7-TT, merita una especial atención ya que este serotipo destaca por su invasividad y por ser altamente resistente.^{68,70} Por otra parte, una disminución del mismo posterior a la introducción de la vacunación apoyaría también la protección cruzada que podría tener PCV7-TT.¹⁹

Los serotipos 1 y 5 no fueron aislados en ninguna de las muestras estudiadas, lo que contrasta con lo descrito por otros autores^{68,16} en que son de los serotipos más frecuentes hallados en la

enfermedad neumocócica, la ausencia de estos serotipos en los aislamientos de ENI coincide con lo encontrado a nivel de país.⁵⁰

El serotipo más aislado en neumonías corresponde con el 14, lo que coincide con lo encontrado por Hortal⁷¹ en Uruguay. Otro estudio⁶⁶ también lo muestra como uno de los más frecuentes en los aislamientos siendo sobrepasado por el serotipo 1. No ocurre lo mismo con el 19A, (15.8% de las neumonías) que como ya se comentó comienza a tener relevancia posterior a la introducción de vacunas que no lo incluye en sus valencias. En relación a las meningitis se coincide con lo descrito en Perú, donde el 6B es de los más aislados en pacientes con esta enfermedad, con 20.5% de los aislamientos muy similar al encontrado en el pediátrico de Cienfuegos. Sin embargo, no coincide con lo encontrado en el resto de Cuba,⁵⁰ siendo el serotipo 14 el más aislado en los cultivos de meningitis de líquido cefalorraquídeo.

Hubo una reducción significativa de la ENI causada por serotipos incluidos en PCV7-TT de 51.9%, el que es inferior al 78% descrito por Whitney⁶² tras la introducción de PCV7 en Estados Unidos en los niños menores de 5 años. Cifras similares a Estados Unidos fueron encontradas en Inglaterra y Gales.⁵⁵ En relación a las hospitalizaciones, fue también inferior a lo hallado por Pilishvili⁷² cuando se introdujo PCV7 en EEUU que fue de 98%. Sin embargo, es válido destacar que, al alcanzar el mayor porcentaje de cobertura del estudio en 2019, no hubo ningún aislamiento de aquellos serotipos incluidos en el candidato cubano, comportamiento también reportado en otro estudio.⁵⁷

Se encontró una reducción significativa, tanto de las Meningitis como de las neumonías invasivas, tanto en las hospitalizaciones como en la incidencia poblacional, siendo mayor para las meningitis. Algo diferente a lo que cita la literatura, en la que se reporta un porcentaje más bajo de reducción de estas en comparación con las neumonías neumocócicas invasivas.⁶⁹

El 87% de las muestras fueron resistente al menos a un antibiótico de los estudiados. La mayor resistencia se concentró en los macrólidos, con un 73% de resistencia a la eritromicina. Lo que difiere con lo encontrado en la literatura, los cuales se mantienen en menos de 40% de resistencia.⁷³ Klugman⁶⁸ cita cifras de 29.8% de resistencia, para Manoharan,⁶⁶ si bien es el segundo de más resistencia encontrado, solo fue de 37%, lo que dista aun de lo encontrado en este estudio. Solo reportan cifras parecidas a este estudio regiones en Asia, que reporta una resistencia de 77.3%,⁷⁴ así como lo reportado por nuestro país de 75.3% de resistencia a la eritromicina en la infancia.⁷⁵ Se reportó 17 cepas resistentes a las penicilinas (18%), muy similar al 15% reportado en California en Estados Unidos, previo a la introducción de la vacuna.⁶⁸ Valores un poco superiores es lo reportado por nuestro país en SIREVA con 24% de resistencia para la población infantil.⁷⁶ En relación a la

resistencia encontrada en los serotipos vacúnales, destacan también los macrólidos. No se reportó ninguna cepa resistente a la vancomicina lo que coincide con lo descrito en la literatura de la poca o ninguna resistencia a las mismas.^{75,77,78} El comportamiento de la susceptibilidad de las cepas de neumococos es de suma importancia en el monitoreo a seguir posterior a la vacunación dado a los cambios que pueden existir en los mismos, no solo relacionados a la reemergencia o cambio del patrón de los serotipos sino también a cambios en la resistencia de los mismos,^{30,68} que por el corto tiempo de evaluación post vacunal no pudo ser evidenciado en este estudio.

Hubo una reducción estadísticamente significativa en las hospitalizaciones e incidencia poblacional de la ENI de la provincia de Cienfuegos de 0.42 y 0.20 respectivamente, lo mismo que para el grupo de intervención que fue de 0.37 para las hospitalizaciones. Lo que coincide con el rango encontrado por varios autores^{69,79,80} los que varían de 0.20 a 0.45. Aunque

Reducciones significativas en las neumonías neumocócicas después del uso de PCV se han reportado en todo el mundo. Una reducción del 62.5% de estas en pacientes pediátricos han sido reportadas por Francia y EE. UU. después de la introducción de vacunas antineumocócicas,⁶⁰ las que son similares al 68% (RR:0.32; $p<0.05$) encontrado en la provincia de Cienfuegos para los serotipos incluidos en PCV7-TT. No obstante, otros autores citan reducciones aún mayores entre 79 a 86%.^{57,69} Si bien hubo un impacto de 91% en las meningitis, este no fue significativo. Para la ENI producida por los serotipos vacúnales incluidos en PCV7-TT hubo un impacto del 77% (RR: 0.23; $p<0.05$) a pesar del poco tiempo postvacunal seguido por este estudio, el cual es superior al encontrado en Burkina Faso⁸¹ de 34% y en Zimbawe⁶⁵ del 56%, pero algo inferior al reportado por otros autores de 90%.⁵⁹ Sin embargo, estos valores de 90% y más, en serotipos vacúnales se registran sobre todo en países desarrollados, cifras menores de un 80% han sido descritas para países en desarrollo,⁶⁹ las que no distan de las encontradas en este estudio. Independientemente de ello, similares valores al encontrado en Cienfuegos, de 77%, fueron descritos en Estados Unidos al introducirse PCV7.⁶⁸

Este estudio proporciona los primeros datos sobre las tendencias de la enfermedad neumocócica invasiva y síndromes clínicos asociados en la provincia de Cienfuegos y en Cuba, antes y después, de la vacunación a prescolares en campaña del candidato vacunal cubano contra el neumococo. Los resultados demuestran que la introducción del mismo ha reducido significativamente la carga de admisiones hospitalarias relacionadas con enfermedades neumocócicas, (ENI y síndromes clínicos asociados) en toda la población infantil de la provincia y en especial en el grupo de intervención y

constituye la primera evidencia de que podría alcanzarse una inmunidad de rebaño en el lactante, al vacunar al preescolar.

Nuevos estudios serán necesarios para seguir midiendo el impacto del candidato vacunal cubano donde se añadan nuevos años y formarán parte de nuevas investigaciones para evaluar que sucedió con los serotipos, con la enfermedad neumocócica invasiva y su efecto indirecto sobre el lactante, además de los cambios que puede haber producido la circulación de SARS-Cov-2 en el territorio.

VI. CONCLUSIONES

1. La campaña de vacunación antineumocócica en prescolares se asocia a una reducción significativa de la carga de admisiones hospitalarias por enfermedades neumocócicas, (ENI y síndromes clínicos asociados) en toda la población infantil de la provincia y en especial en el grupo de intervención.
2. Los datos de vigilancia de laboratorio de serotipos de neumococo sugieren una reducción significativa en la detección de serotipos vacúnales en la población pediátrica temporalmente asociado al efecto de la campaña de vacunación
3. El efecto temprano demostrado en las hospitalizaciones en población pediátrica en Cienfuegos, aporta evidencias para la estimación del impacto de la vacuna PCV7-TT no solo en vacunados, sino también en no vacunados

VIII. RECOMENDACIONES

1. Comunicar las evidencias provenientes de este estudio a los tomadores de decisiones para acelerar el proceso de introducción de la vacunación antineumocócica en niños preescolares cubanos
2. Continuar el monitoreo del comportamiento de la enfermedad neumocócica, la circulación de serotipos y la resistencia antimicrobiana para medir el impacto del candidato vacunal cubano a mediano y largo plazo con diferentes coberturas de vacunación.
3. Implementar nuevos estudios con años añadidos que evalúen el impacto que tiene la vacunación de los preescolares sobre los lactantes para evidenciar la inmunidad de rebaño alcanzada en ellos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ramirez KA, Peters TR. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). En: Nelson Tratado de pediatría. Elsevier España, S.L.U.; 2020. p. 1436-40.
2. Maraqa NF. Pneumococcal infections. *Pediatr Rev*. 2014;35(7):299-310.
3. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
5. Chapman R, Sutton K, Dillon-Murphy D, Patel S, Hilton B, Farkouh R, et al. Ten year public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis. *Vaccine*. 2020;38(45):7138-45.
6. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(7):e744-57.
7. Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, et al. Clinical and Economic Burden of Pneumococcal Disease Due to Serotypes Contained in Current and Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children Under Five Years of Age. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2701-20.
8. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129-44.
9. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M. *Pneumonia: The Forgotten Killer of Children*. New York, NY; Geneva, Switzerland: United Nations Children's Fund. World Heal Organ. 2006;
10. Martinon-Torres F, Rivero Calle I. Lo observado vs lo esperado en la neumonía y otitis media aguda tras la vacuna antineumocócica. *Canar Pediatr*. 2015;39(2):60-5.
11. Mazzone A, Garcia-Martí S, Ciapponi A, Bardach A, Gentile A, Fayad A, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(9):1062-70.
12. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud, La Habana. 2020.
13. Borroto Gutiérrez SM, Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Mirabal Sosa M, Reyes Sebasco AR, Abreu Suárez G. Carga hospitalaria y poblacional de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños menores de 5 años. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(S1).
14. Linares-Pérez N, Wahl B, Rodríguez M, Toledo-Romaní ME, Cuban Pneumococcal Clinical Research Surveillance and Impact Evaluation Working Group. Burden of pneumococcal disease in children in Cuba before the introduction of a novel pneumococcal conjugate vaccine. *J Glob Heal Reports*. 2019;3:e2019071.
15. Constenla D, Gomez E, de la Hoz FP, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and cost-effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean. 2007;1:129.

16. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: The pneumococcal global serotype project. *PLoS Med.* 2010;7(10).
17. Linares-Pérez N. Introducción de la vacunación antineumocócica, un proyecto conjunto de la Biotecnología y el Sistema de Salud Cubano. 2017;89(S1):1-3.
18. Dotres CP, Linares-pérez N, Toledo-Romaní ME, Ricardo Y, Puga R, Paredes B, et al. Safety and immunogenicity of the Cuban heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants . Results from a double-blind randomized control trial Phase I. 2018;36:4944-51.
19. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Casanova González MF, Paredes B, Valdes Balbien Y, Santana D, et al. La nueva vacuna cubana antineumocócica, de las evidencias científicas disponibles, a la estrategia de evaluación clínica y de impacto. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(s1):181-96.
20. Chavez Amaro DM, Linares-Pérez N, Casanova González MF, Toledo-Romaní ME, Rodriguez Valladares NN, Rodriguez-Noda LM, et al. Colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños prescolares cubanos: encuestas transversales antes-después de la vacunación antineumocócica. *Vacunas.* 2019;20(1):3-11.
21. García A, Linares-pérez N, Clark A, Toledo-romaní ME, Omeiri N El, Marrero MC, et al. Cost-effectiveness of introducing a domestic pneumococcal conjugate vaccine (PCV7-TT) into the Cuban national immunization programme. *Int J Infect Dis.* 2020;97:182-9.
22. White B. *The Biology of Pneumococcus*. New York: Commonwealth Fund; 1938. xv-xvi.
23. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis.* noviembre de 1993;17(5):913-24.
24. Skerman V, McGowan V, Sneath P. Approved Lists of Bacterial Names. *Int J Syst an Evol Microbiol.* 1980;30(1):225-420.
25. Pelton SI, Jacobs MR. Pneumococcal Infections. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th Ed. Elsevier Inc.; 2019. p. 856-893.e12.
26. Ampofo K, Byington CL. *Streptococcus pneumoniae*. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Fifth Edit. Elsevier Inc.; 2018. p. 737-746.e4.
27. Domenech A, Ardanuy C, Balsalobre L, Marti S, Calatayud L, De la Campa AG, et al. Pneumococci can persistently colonize adult patients with chronic respiratory disease. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):4047-53.
28. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology, and Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7):1-15.
29. Bogaert D, de Groot R, Hermans P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2004;4(3):144-54.
30. O'Brien KL, Ramakrishnan M, Finn A, Malley R. Pneumococcus, Pneumococcal Disease, and Prevention. En: The Vaccine Book. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2019. p. 225-43.
31. Toledo-Romaní ME, Chávez Amaro D, Casanova González MF, Toraño Peraza G, Linares-Pérez N %J RC de P. Colonización nasofaríngea por neumococos en la población infantil cubana, evidencias basadas en estudios de prevalencia. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(S1):86-97.

32. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):288-301.
33. Jauneikaite E, Tocheva AS, Jefferies JMC, Gladstone RA, Faust SN, Christodoulides M, et al. Current methods for capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*. *J Microbiol Methods*. 2015;113:41-9.
34. Henriques B, Kalin M, Woodhead MA, Olsson Liljequist B, Svenson SB, Örtqvist Å, et al. Molecular Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* Causing Invasive Disease in 5 Countries. *J Infect Dis*. 2002;182(3):833-9.
35. Moraga Llop FA. Espectro clínico de la infección neumocócica. *An Españoles Pediatr*. 2002;56(S1):31-9.
36. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-99.
37. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):501-8.
38. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax*. 2011;66(SUPPL. 2):ii1-23.
39. Katz SE, Williams DJ. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;32(1):47-63.
40. Usher AD. Low-cost pneumonia vaccine breaks into global market. *Lancet*. 2019;393(10185):2025-6.
41. Pneumococcal and Rotavirus Working Group, Gavi Secretariat. Gavi-supported pneumococcal conjugate vaccines profiles to support country decision making [Internet]. 2019 [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: www.gavi.org/news/document-library/pcv-profiles
42. Alderson MR, Sethna V, Newhouse LC, Lamola S, Dhere R. Development strategy and lessons learned for a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEUMOSIL®). *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(8):2670-7.
43. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(Suppl 2):S161-71.
44. Fleming-Dutra KE, Conklin L, Loo JD, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(Suppl 2):S152-60.
45. Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(Suppl 2):S109-18.
46. Knoll MD, Park DE, Johnson TS, Chandir S, Nonyane BA, Conklin L, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(Suppl 2):S119-29.

47. González N, Paredes B, Pérez S, Mirabal M, Rivero I, González CA, et al. Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults. *MEDICC Rev.* 2015;17(4):32-7.
48. Cormick G, Cafferata ML, Rey-Ares L, Ciapponi A, Gentile Á, Calderon Cahua M, et al. Burden of Culture-Confirmed Pediatric Pneumococcal Pneumonia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal Reg Issues.* 2017;14:41-52.
49. Linares-Pérez N, Wahl B, Rodríguez M, Toraño G, Toledo-Romaní ME. Burden of pneumococcal disease in children in Cuba before the introduction of a novel pneumococcal conjugate vaccine. *J Glob Heal Reports.* 2019;3:e2019071.
50. Toraño Peraza G, Suárez Aspaza D, Abreu Capote M, Barreto Núñez B, Toledo-Romaní ME, Linares-Pérez N. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos *Streptococcus pneumoniae* serotypes responsible for invasive disease affecting Cuban children. 2017;89(S1):172-80.
51. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MC de C, Echániz-Aviles G, Almeida SCG, Carnalla-Barajas MN, et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006–17): a multicentre, retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):405-17.
52. Reyes Sebasco A, Fonseca Hernández M, García Rodríguez I, Llul Tombo CT, Yanes Macías JC, Velázquez Águila A. Hospitalizaciones por enfermedades asociadas al *Streptococcus pneumoniae* en niños de la provincia de Cienfuegos. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(S1).
53. Fonseca Hernández M, Martínez Utrera A, Montes de Oca Rivero M, Cardoso Hernández E, Reyes Sebasco AR, Llul Tombo CT, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años hospitalizados. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(S2).
54. Ankara M De, Ankara M De, Laboratorios D, Referencia D, Nacional L, Ankara M De. Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva : experiencia en un solo centro. 2017;115(4):316-22.
55. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):535-43.
56. Horn EK, Wasserman MD, Hall-Murray C, Sings HL, Chapman R, Farkouh RA. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccination: a review of measurement challenges. *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(10):1291-309.
57. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Ndiaye M, Sahito SM, Hossain I, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease and pneumonia in The Gambia: 10 years of population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1293-302.
58. Riaz A, Mohiuddin S, Husain S, Yousafzai MT, Sajid M, Kabir F, et al. Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive pneumococcal disease in Pakistan. *Int J Infect Dis.* 2019;80:28-33.
59. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: Analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet*

Infect Dis. 2015;15(3):301-9.

60. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740-5.
61. Hammitt LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mturi N, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *Lancet*. 2019;393(10186):2146-54.
62. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46.
63. Hortal M, Estevan M, Iraola I, De Mucio B. A population-based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. *Int J Infect Dis*. 2007;11(3):273-7.
64. Zhang X, Tian J, Shan W, Xue J, Tao Y, Geng Q, et al. Characteristics of pediatric invasive pneumococcal diseases and the pneumococcal isolates in Suzhou, China before introduction of PCV13. *Vaccine*. 2017;35(33):4119-25.
65. Dondo V, Mujuru H, Nathoo K, Jacha V, Tapfumane O, Chirisa P, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Impact on Meningitis and Pneumonia Among Children Aged < 5 Years — Zimbabwe, 2010 – 2016. 2019;69:S72-80.
66. Manoharan A, Manchanda V, Balasubramanian S, Lalwani S, Modak M, Bai S, et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):305-12.
67. Spadola E, Fernandez S, Payares DJ, Tarazona BD, Gabastou J, Waard JH de, et al. Serotipos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 5 años en Venezuela : 1999-2007. *Rev del Inst Nac Hig Rafael Rangel*. 2009;40(2).
68. Klugman KP, Dagan R, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumococcal Common Protein Vaccines. Seventh Ed. Plotkin's Vaccines. Elsevier Inc.; 2018. 773-815.e18 p.
69. Comité Asesor de Vacunas (CAV- AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP. 2022 [citado 22 de enero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>
70. Principi N, Esposito S. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A invasive pneumococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(10):1359-66.
71. Hortal M, Camou T, Palacio R, Dibarboure H, García A. Ten-year review of invasive pneumococcal diseases in children and adults from Uruguay: Clinical spectrum, serotypes, and antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2000;4(2):91-5.
72. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
73. Jaiswal N, Agarwal A, Chauhan A, Singh M, Kumar A, Das RR, et al. Distribution of Serotypes, Vaccine Coverage, and Antimicrobial Susceptibility Pattern of *Streptococcus Pneumoniae* in

Children Living in SAARC Countries: A Systematic Review. PLoS One. 2014;9(9):e108617.

74. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. The Lancet Microbe. 2021;2(9):e450-60.
75. Informe regional de SIREVA II, 2018. Washington D. C.: Organizacion Panamericana de la Salud; 2021.
76. Gabastou JM, Agudelo CI, De Cunto Brandileone MC, Castañeda E, De Lemos APS, Di Fabio JL. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal. 2008;24(1):1-15.
77. Kim JS, Jung BK, Kim JW, Kim GY. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Clinical Samples in the Past 8 Years in Korea. Biomed Res Int. 2021;2021.
78. Khademi F, Sahebkar A. Is Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* a Significant Challenge to Healthcare System? A Systematic Review and Meta-Analysis. Scientifica (Cairo). 2021;2021.
79. Lee JK, Yun KW, Choi EH, Kim SJ, Lee SY, Lee HJ. Changes in the serotype distribution among antibiotic resistant carriage *Streptococcus pneumoniae* isolates in children after the introduction of the extended-valency pneumococcal conjugate vaccine. J Korean Med Sci. 2017;32(9):1431-9.
80. Deva A, Rama S, Parvangada B, Junjegowda K, Prasad R. Pneumococcal Infections at a Rural Tertiary Care Hospital: A Seven Year Study Study on Isolation Rate, Clinical Spectrum and Antibiotogram. J Clin DIAGNOSTIC Res. 2014;8(2):50-2.
81. Kaboré L, Ouattara S, Sawadogo F, Gervais A, Galetto-Lacour A, Karama R, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of hospitalizations for all-cause pneumonia among children aged less than 5 years in Burkina Faso: An interrupted time-series analysis. Int J Infect Dis. 2020;96:31-8.

TABLAS.

Tabla 1. Hospitalizaciones y aislamientos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en casos hospitalizados, Cienfuegos, 2009-2019

Características		Total de hospitalizaciones (N= 97644)		(ENI) (n= 133)	
		No	%*	No	%**
Grupo de edades	<1 año	29322	30.0	27	20.3
	1-4 años	29324	30.0	95	71.4
	≥5años	38998	40.0	11	8.3
ENI	Meningitis	22	0.02		
	Neumonía	101	0.10		
	NNNM	10	0.01		
	Total	133	0.13		
Síndromes clínicos asociados	NB Rx+	3964	4.1		
	OMA	696	0.7		

* Proporción sobre el total de hospitalizaciones para el período 2009-2019

**Proporción sobre el total de aislamientos invasivos para el período 2009-2019

NNNM: Incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento confirmado del Sp

NBRx+: Casos de neumonía bacteriana con Rx positivo (caso probable de neumonía por neumococo)

OMA: Otitis Media Aguda

Tabla # 2. Carga hospitalaria de ENI y síndromes clínicos asociados en la población pediátrica (0-18 años), Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ (n=133)		NBRx+ ² (n= 3964)		OMA ³ (n=696)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	7370	12	1.63 (0.93;2.84)	207	28.09 (24.55;32.11)	42	5.7 (4.22;7.69)
	2010	5812	19	3.27 (2.09;5.1)	309	53.17 (47.69;59.23)	39	6.71 (4.91;9.16)
	2011	6360	9	1.42 (0.74;2.69)	345	54.25 (48.94;60.09)	33	5.19 (3.7;7.28)
	2012	8722	16	1.83 (1.13;2.98)	448	51.36 (46.93;56.2)	63	7.22 (5.65;9.23)
	2013	7345	3	0.41 (0.14;1.2)	390	53.1 (48.2;58.46)	49	6.67 (5.05;8.81)
	2014	8671	22	2.54 (1.68;3.84)	278	32.06 (28.56;35.98)	51	5.88 (4.48;7.72)
	2015	8835	12	1.36 (0.78;2.37)	353	39.95 (36.07;44.24)	67	7.58 (5.98;9.62)
	Subtotal	53115	93	1.75 (1.43;2.14)	2330	43.87 (42.16;45.64)	344	6.48 (5.83;7.2)
Intervención con PCV7-TT	2016	10033	9	0.9 (0.47;1.7)	352	35.08 (31.66;38.87)	113	11.26 (9.38;13.52)
	2017	9817	13	1.32 (0.77;2.26)	417	42.48 (38.66;46.65)	63	6.42 (5.02;8.2)
	Subtotal	19850	22	1.11 (0.6;1.60)	769	38.74 (36.03;41.45)	183	9.22 (7.86;10.57)
Postvacunación	2018	12276	16	1.3 (0.8;2.12)	467	38.04 (34.8;41.57)	70	5.7 (4.52;7.2)
	2019	12403	2	0.16 (0.04;0.59)	398	32.09 (29.13;35.34)	99	7.98 (6.56;9.71)
	Subtotal	24679	18	0.73 (0.37;1.09)	865	35.05 (32.74;37.36)	169	6.85 (5.80;7.90)
Variación porcentual (p)***			-58.34% (<0.0001)		-20.10% (<0.0001)		5.7% (0.2753)	

* total de hospitalizados por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI)

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp)

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp)

** sobre el total de hospitalizaciones del año x 1000

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 3a. Carga hospitalaria de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad <1 año. Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ (n=27)		NBRx+ ² (n=801)		OMA3 (n=245)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2908	0	0	44	15.13 (11.29;20.25)	14	4.81 (2.87;8.07)
	2010	2280	2	0.88 (0.24;3.19)	56	24.56 (18.96;31.76)	13	5.7 (3.34;9.73)
	2011	2394	4	1.67 (0.65;4.29)	71	29.66 (23.58;37.24)	11	4.59 (2.57;8.21)
	2012	2954	4	1.35 (0.53;3.48)	83	28.1 (22.72;34.7)	22	7.45 (4.92;11.25)
	2013	2609	1	0.38 (0.02;2.17)	80	30.66 (24.71;38)	20	7.67 (4.97;11.81)
	2014	2161	4	1.85 (0.72;4.75)	59	27.3 (21.23;35.06)	21	9.72 (6.36;14.81)
	2015	2434	3	1.23 (0.42;3.62)	96	39.44 (32.41;47.93)	21	8.63 (5.65;13.15)
	Subtotal	17740	18	1.01 (0.64;1.6)	489	27.56 (25.26;30.08)	122	6.88 (5.76;8.2)
Intervención con PCV7-TT	2016	2478	2	0.81 (0.22;2.94)	56	22.6 (17.44;29.23)	31	12.51 (8.83;17.7)
	2017	2693	2	0.74 (0.2;2.7)	98	36.39 (29.95;44.15)	23	8.54 (5.7;12.78)
	Subtotal	5171	4	0.77 (0.21;1.98)	154	29.78 (25.05;4.51)	54	10.44 (7.58;13.31)
Postvacunación	2018	3079	3	0.97 (0.33;2.86)	86	27.93 (22.67;34.37)	22	7.15 (4.72;10.8)
	2019	3332	2	0.6 (0.16;2.19)	72	21.61 (17.19;27.12)	47	14.11 (10.62;18.71)
	Subtotal	6411	5	0.78 (0.25;1.82)	158	24.65 (20.77;28.52)	69	10.76 (8.16;13.37)
Variación porcentual (p)***			-23.14% (0.2757)		-10.59% (<0.0948)		56.50% (0.0056)	

* total de hospitalizados < 1 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp)

**sobre el total de hospitalizaciones por año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 3b. Carga hospitalaria de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad 1-4 años.
Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ (n=95)		NBRx+ ² (n=2013)		OMA ³ (n=261)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2260	12	5.31 (3.04;9.26)	102	45.13 (37.32;54.49)	14	6.19 (3.69;10.37)
	2010	1645	15	9.12 (5.53;14.99)	161	97.87 (84.44;113.18)	15	9.12 (5.53;14.99)
	2011	1858	5	2.69 (1.15;6.28)	171	92.03 (79.72;106.03)	18	9.69 (6.14;15.26)
	2012	2548	10	3.92 (2.13;7.21)	212	83.2 (73.1;94.56)	27	10.6 (7.29;15.37)
	2013	2191	1	0.46 (0.02;2.58)	199	90.83 (79.5;103.59)	14	6.39 (3.81;10.7)
	2014	2450	17	6.94 (4.34;11.08)	138	56.33 (47.87;66.17)	16	6.53 (4.02;10.58)
	2015	2631	7	2.66 (1.29;5.48)	169	64.23 (55.49;74.25)	29	11.02 (7.69;15.79)
	Subtotal	15583	67	4.3 (3.39;5.46)	1152	73.93 (69.92;78.14)	133	8.53 (7.21;10.11)
Intervención con PCV7-TT	2016	3231	7	2.17 (1.05;4.47)	187	57.88 (50.34;66.47)	57	17.64 (13.64;22.79)
	2017	2974	9	3.03 (1.59;5.74)	205	68.93 (60.37;78.6)	22	7.4 (4.89;11.18)
	Subtotal	6205	16	2.58 (1.24;3.92)	392	63.17 (57.04;69.31)	79	12.73 (9.86;15.60)
Postvacunación	2018	3607	12	3.33 (1.9;5.81)	243	67.37 (59.64;76.02)	23	6.38 (4.25;9.55)
	2019	3929	0	0	226	57.52 (50.66;65.24)	26	6.62 (4.52;9.68)
	Subtotal	7536	12	1.59 (0.63;2.56)	469	62.23 (56.71;67.76)	49	6.50 (4.62;8.38)
Variación porcentual (p)***			-62.96% (<0.0001)		-15.81% (0.0002)		-23.81% (0.0302)	

* total de hospitalizados 1-4 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp) del grupo de edad

**sobre el total de hospitalizaciones por año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 3c. Carga hospitalaria de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad ≥5 años. Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ (n=11)		NBRx+ ² (n=1150)		OMA ³ (n=183)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2202	0	0	61	27.7 (21.63;35.42)	14	6.36 (3.79;10.64)
	2010	1887	2	1.06 (0.29;3.86)	92	48.75 (39.92;59.42)	11	5.83 (3.26;10.41)
	2011	2108	0	0	103	48.86 (40.45;58.91)	4	1.9 (0.74;4.87)
	2012	3220	2	0.62 (0.17;2.26)	153	47.52 (40.69;55.42)	14	4.35 (2.59;7.29)
	2013	2545	1	0.39 (0.02;2.22)	111	43.61 (36.34;52.26)	15	5.89 (3.58;9.7)
	2014	4060	1	0.25 (0.01;1.39)	81	19.95 (16.08;24.73)	14	3.45 (2.06;5.78)
	2015	3770	2	0.53 (0.15;1.93)	88	23.34 (18.99;28.67)	17	4.51 (2.82;7.21)
	Subtotal	19792	8	0.4 (0.2;0.8)	689	34.81 (32.35;37.46)	89	4.5 (3.66;5.53)
Intervención con PCV7-TT	2016	4324	0	0	109	25.21 (20.94;30.32)	25	5.78 (3.92;8.52)
	2017	4150	2	0.48 (0.13;1.76)	114	27.47 (22.92;32.9)	18	4.34 (2.75;6.85)
	Subtotal	8474	2	0.24 (0.03;0.85)	223	26.32 (22.85;29.78)	43	5.07 (3.50;6.65)
Postvacunación	2018	5590	1	0.18 (0.01;1.01)	138	24.69 (20.93;29.09)	25	4.47 (3.03;6.59)
	2019	5142	0	0	100	19.45 (16.02;23.6)	26	5.06 (3.45;7.4)
	Subtotal	10732	1	0.09 (0;0.52)	238	22.18 (19.34;25.01)	51	4.75 (3.40;6.10)
Variación porcentual (p)***			-76.95 (0.0008)		-36.29 (<0.0001)		5.68% (0.3720)	

*total de hospitalizados ≥ 5 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp) del grupo de edad

**sobre el total de hospitalizaciones del año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla #4. Severidad de la ENI y síndromes clínicos asociados en la población pediátrica (0-18 años), Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ UCI ^{&} (n=79)		NBRx+ ² UCI (n= 560)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	7370	9	1.22 (0.64;2.32)	26	3.53 (2.41;5.16)
	2010	5812	15	2.58 (1.56;4.25)	26	4.47 (3.05;6.55)
	2011	6360	9	1.42 (0.74;2.69)	35	5.5 (3.96;7.64)
	2012	8722	5	0.57 (0.24;1.34)	45	5.16 (3.86;6.9)
	2013	7345	2	0.27 (0.07;0.99)	74	10.07 (8.03;12.63)
	2014	8671	9	1.04 (0.55;1.97)	40	4.61 (3.39;6.28)
	2015	8835	7	0.79 (0.38;1.63)	53	6 (4.59;7.84)
	<i>Subtotal</i>	<i>53115</i>	<i>56</i>	<i>1.05 (0.81;1.37)</i>	<i>299</i>	<i>5.63 (5.03;6.3)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	10033	5	0.5 (0.21;1.17)	60	5.98 (4.65;7.69)
	2017	9817	7	0.71 (0.35;1.47)	87	8.86 (7.19;10.92)
	<i>Subtotal</i>	<i>19850</i>	<i>12</i>	<i>0.60 (0.24;0.97)</i>	<i>147</i>	<i>7.41 (6.19;8.62)</i>
Postvacunación	2018	12276	10	0.81 (0.44;1.5)	59	4.81 (3.73;6.19)
	2019	12403	1	0.08 (0;0.46)	55	4.43 (3.41;5.77)
	<i>Subtotal</i>	<i>24679</i>	<i>11</i>	<i>0.45 (0.18;0.71)</i>	<i>114</i>	<i>4.6 (3.34;6.21)</i>
Variación porcentual (p)***			-57.72% (0.000017)		-17.9% (<0.02268)	

* total de hospitalizados por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI)

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp)

& Unidad de Cuidados Intensivos

** sobre el total de hospitalizaciones del año x 1000

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 4a. Severidad de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad <1 año.
Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ UCI ^{&} (n=16)		NBRx+ ² UCI (n=165)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2908	0	0	6	2.06 (0.95;4.49)
	2010	2280	1	0.44 (0.02;2.48)	8	3.51 (1.78;6.91)
	2011	2394	4	1.67 (0.65;4.29)	11	4.59 (2.57;8.21)
	2012	2954	2	0.68 (0.19;2.47)	13	4.4 (2.57;7.52)
	2013	2609	1	0.38 (0.02;2.17)	29	11.12 (7.75;15.92)
	2014	2161	1	0.46 (0.02;2.62)	12	5.55 (3.18;9.68)
	2015	2434	2	0.82 (0.23;2.99)	15	6.16 (3.74;10.14)
	<i>Subtotal</i>	<i>17740</i>	<i>11</i>	<i>0.62 (0.35;1.11)</i>	<i>94</i>	<i>5.3 (4.33;6.48)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	2478	1	0.4 (0.02;2.28)	13	5.25 (3.07;8.96)
	2017	2693	1	0.37 (0.02;2.1)	31	11.51 (8.12;16.29)
	<i>Subtotal</i>	<i>5171</i>	<i>2</i>	<i>0.39 (0.05;1.40)</i>	<i>44</i>	<i>8.51 (5.91;11.11)</i>
Postvacunación	2018	3079	2	0.65 (0.18;2.37)	13	4.22 (2.47;7.21)
	2019	3332	1	0.3 (0.02;1.7)	14	4.2 (2.5;7.04)
	<i>Subtotal</i>	<i>6411</i>	<i>3</i>	<i>0.47 (0.10;1.37)</i>	<i>27</i>	<i>4.21 (2.55;5.87)</i>
Variación porcentual (p)***			-24.53% (0.3088)		-20.51% (0.1180)	

* total de hospitalizados < 1 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

& Unidad de Cuidados Intensivos

**sobre el total de hospitalizaciones por año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 4b. Severidad de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad 1-4 años, Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ UCI ^{&} (n=59)		NBRx+ ² UCI (n=272)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2260	9	3.98 (2.1;7.55)	14	6.19 (3.69;10.37)
	2010	1645	13	7.9 (4.62;13.47)	15	9.12 (5.53;14.99)
	2011	1858	5	2.69 (1.15;6.28)	17	9.15 (5.72;14.6)
	2012	2548	3	1.18 (0.4;3.46)	20	7.85 (5.09;12.09)
	2013	2191	0	0	28	12.78 (8.86;18.41)
	2014	2450	8	3.27 (1.66;6.43)	17	6.94 (4.34;11.08)
	2015	2631	4	1.52 (0.59;3.9)	24	9.12 (6.14;13.54)
	<i>Subtotal</i>	<i>15583</i>	<i>42</i>	<i>2.7 (1.99;3.64)</i>	<i>135</i>	<i>8.66 (7.32;10.24)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	3231	4	1.24 (0.48;3.18)	37	11.45 (8.32;15.74)
	2017	2974	5	1.68 (0.72;3.93)	40	13.45 (9.89;18.26)
	<i>Subtotal</i>	<i>6205</i>	<i>9</i>	<i>1.45 (0.42;2.48)</i>	<i>77</i>	<i>12.41 (9.57;15.24)</i>
Postvacunación	2018	3607	8	2.22 (1.12;4.37)	33	9.15 (6.52;12.82)
	2019	3929	0	0	27	6.87 (4.73;9.98)
	<i>Subtotal</i>	<i>7536</i>	<i>8</i>	<i>1.06 (0.26;1.86)</i>	<i>60</i>	<i>7.96 (5.89;10.03)</i>
Variación porcentual (p)***			-60.61% (0.000033)		-8.10 (0.2843)	

*total de hospitalizados 1-4 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

& Unidad de Cuidados Intensivos

**sobre el total de hospitalizaciones por año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 4c. Severidad de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad ≥5 años.
Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total hosp (N)*	ENI ¹ UCI ^{&} (n=4)		NBRx+ ² UCI (n=123)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	2202	0	0	6	2.72 (1.25;5.93)
	2010	1887	1	0.53 (0.03;3)	3	1.59 (0.54;4.66)
	2011	2108	0	0	7	3.32 (1.61;6.84)
	2012	3220	0	0	12	3.73 (2.13;6.5)
	2013	2545	1	0.39 (0.02;2.22)	17	6.68 (4.17;10.67)
	2014	4060	0	0	11	2.71 (1.51;4.85)
	2015	3770	1	0.27 (0.01;1.5)	14	3.71 (2.21;6.22)
	<i>Subtotal</i>	<i>19792</i>	<i>3</i>	<i>0.15 (0.05;0.45)</i>	<i>70</i>	<i>3.54 (2.8;4.47)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	4324	0	0	10	2.31 (1.26;4.25)
	2017	4150	1	0.24 (0.01;1.36)	16	3.86 (2.37;6.25)
	<i>Subtotal</i>	<i>8474</i>	<i>1</i>	<i>0.12 (0;0.66)</i>	<i>26</i>	<i>3.07 (1.83;4.30)</i>
Postvacunación	2018	5590	0	0	13	2.33 (1.36;3.98)
	2019	5142	0	0	14	2.72 (1.62;4.57)
	<i>Subtotal</i>	<i>10732</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>27</i>	<i>2.52 (1.52;3.51)</i>
Variación porcentual (p)***			-100% (<0.0001)		-28.87% (0.0364)	

* total de hospitalizados ≥ 5 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

& Unidad de Cuidados Intensivos

**sobre el total de hospitalizaciones del año x 1000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa pre (Subtotal Prevacunación) * 100

Tabla # 5. Carga poblacional de ENI y síndromes clínicos asociados en la población pediátrica (0-18 años). Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total población (N)*	ENI ¹ (n=102)		NBRx+ ² (n= 3964)		OMA ³ (n=689)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	95822	12	1.25 (0.72;2.19)	207	21.6 (18.86;24.75)	42	4.38 (3.24;5.92)
	2010	93974	19	2.02 (1.29;3.16)	309	32.88 (29.42;36.75)	39	4.15 (3.04;5.67)
	2011	89731	9	1 (0.53;1.91)	345	38.45 (34.61;42.72)	33	3.68 (2.62;5.16)
	2012	91130	16	1.76 (1.08;2.85)	448	49.16 (44.82;53.91)	63	6.91 (5.4;8.84)
	2013	88455	3	0.34 (0.12;1)	390	44.09 (39.93;48.68)	49	5.54 (4.19;7.32)
	2014	89561	22	2.46 (1.62;3.72)	278	31.04 (27.6;34.9)	51	5.69 (4.33;7.49)
	2015	89561	12	1.34 (0.77;2.34)	353	39.41 (35.52;43.74)	67	7.48 (5.89;9.5)
	<i>Subtotal</i>	<i>638234</i>	<i>93</i>	<i>1.46 (1.19;1.78)</i>	<i>2330</i>	<i>36.51 (35.06;38.02)</i>	<i>344</i>	<i>5.39 (4.85;5.99)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	87798	2	0.23 (0.06;0.83)	352	40.09 (36.12;44.49)	113	12.87 (10.71;15.47)
	2017	86982	2	0.23 (0.06;0.84)	417	47.94 (43.56;52.76)	63	7.24 (5.66;9.26)
	<i>Subtotal</i>	<i>174780</i>	<i>4</i>	<i>0.2 (0;0.5)</i>	<i>769</i>	<i>44.0 (40.9;47.10)</i>	<i>176</i>	<i>10.07 (8.58;11.56)</i>
Postvacunación	2018	86373	3	0.35 (0.12;1.02)	467	54.07 (49.39;59.18)	70	8.1 (6.42;10.24)
	2019	85621	2	0.23 (0.06;0.85)	398	46.48 (42.14;51.27)	99	11.56 (9.5;14.07)
	<i>Subtotal</i>	<i>171994</i>	<i>5</i>	<i>0.29 (0.04;0.55)</i>	<i>865</i>	<i>50.3 (46.9;53.6)</i>	<i>169</i>	<i>9.8 (8.3;11.3)</i>
Variación porcentual (p)***			-80.04% (<0.0001)		37.76% (<0.0001)		82.30% (<0.0001)	

* total de población hasta 18 años por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI)

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp)

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp)

* sobre el total de población hasta 18 años por año x 10,000

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2019) * 100

Tabla # 6a. Carga poblacional de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad <1 año. Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total población <1 año (N)*	ENI ¹ (n=27)		NBRx+ ² (n=801)		OMA ³ (n=245)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	4045	0	0	44	108.78 (81.13;145.7)	14	34.61 (20.63;58.01)
	2010	4325	2	4.62 (1.27;16.85)	56	129.48 (99.85;167.76)	13	30.06 (17.57;51.36)
	2011	4224	4	9.47 (3.68;24.33)	71	168.09 (133.48;211.48)	11	26.04 (14.55;46.57)
	2012	4604	4	8.69 (3.38;22.32)	83	180.28 (145.67;222.92)	22	47.78 (31.58;72.25)
	2013	4518	1	2.21 (0.11;12.53)	80	177.07 (142.51;219.82)	20	44.27 (28.68;68.28)
	2014	4374	4	9.14 (3.56;23.49)	59	134.89 (104.72;173.59)	21	48.01 (31.42;73.29)
	2015	4374	3	6.86 (2.33;20.15)	96	219.48 (180.07;267.28)	21	48.01 (31.42;73.29)
	Subtotal	30464	18	5.91 (3.74;9.34)	489	160.52 (147;175.25)	122	40.05 (33.55;47.79)
Intervención con PCV7-TT	2016	4484	2	4.46 (1.22;16.25)	56	124.89 (96.3;161.82)	31	69.13 (48.75;97.96)
	2017	4484	2	4.46 (1.22;16.25)	98	218.55 (179.68;265.62)	23	51.29 (34.2;76.85)
	Subtotal	8968	4	4.46 (0.09;8.83)	154	171.72 (144.83;198.61)	54	60.21 (44.20;76.23)
Postvacunación	2018	4479	3	6.7 (2.28;19.68)	86	192.01 (155.74;236.51)	22	49.12 (32.46;74.26)
	2019	4630	2	4.32 (1.18;15.74)	72	155.51 (123.67;195.37)	47	101.51 (76.43;134.72)
	Subtotal	9109	5	5.49 (0.68;10.30)	158	173.45 (146.64;200.27)	69	75.75 (57.94;93.55)
Variación porcentual (p)***			-7.10% (0.4398)		8.05% (0.2005))		89.14% (0.0004)	

* total de población < 1 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp)

**sobre el total de población por el año x 10,000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2019) * 100

Tabla # 6b. Carga poblacional de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad 1-4 años.
Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Población 1-4 año (N)*	ENI ¹ (n=95)		NBRx+ ² (n=2013)		OMA ³ (n=261)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	17799	12	6.74 (3.86;11.78)	102	57.31 (47.23;69.51)	14	7.87 (4.69;13.2)
	2010	16943	15	8.85 (5.37;14.6)	161	95.02 (81.49;110.79)	15	8.85 (5.37;14.6)
	2011	16894	5	2.96 (1.26;6.93)	171	101.22 (87.2;117.47)	18	10.65 (6.74;16.84)
	2012	17081	10	5.85 (3.18;10.77)	212	124.11 (108.57;141.85)	27	15.81 (10.87;22.99)
	2013	17332	1	0.58 (0.03;3.27)	199	114.82 (100;131.79)	14	8.08 (4.81;13.56)
	2014	18310	17	9.28 (5.8;14.86)	138	75.37 (63.83;88.97)	16	8.74 (5.38;14.19)
	2015	18310	7	3.82 (1.85;7.89)	169	92.3 (79.44;107.22)	29	15.84 (11.03;22.74)
	<i>Subtotal</i>	<i>122669</i>	<i>67</i>	<i>5.46 (4.3;6.94)</i>	<i>1152</i>	<i>93.91 (88.67;99.46)</i>	<i>133</i>	<i>10.84 (9.15;12.85)</i>
Intervención con PCV7-TT	2016	17836	7	3.92 (1.9;8.1)	187	104.84 (90.91;120.88)	57	31.96 (24.68;41.38)
	2017	17843	9	5.04 (2.65;9.58)	205	114.89 (100.27;131.61)	22	12.33 (8.14;18.66)
	<i>Subtotal</i>	<i>35679</i>	<i>16</i>	<i>4.48 (2.29;6.68)</i>	<i>392</i>	<i>109.87 (99.05;120.69)</i>	<i>79</i>	<i>22.14 (17.26;27.02)</i>
Postvacunación	2018	17969	12	6.68 (3.82;11.67)	243	135.23 (119.35;153.19)	23	12.8 (8.53;19.2)
	2019	17884	0	0	226	126.37 (111.01;143.82)	26	14.54 (9.92;21.29)
	<i>Subtotal</i>	<i>35853</i>	<i>12</i>	<i>3.35 (1.45;5.24)</i>	<i>469</i>	<i>130.81 (119.05;142.57)</i>	<i>49</i>	<i>13.67 (9.84;17.49)</i>
Variación porcentual (p)***			-38.72 (0.0219)		39.29% (<0.0001)		26.05% (0.0986)	

* total de población 1-4 año por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp) del grupo de edad

**sobre el total de población del año x 10,000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2019) * 100

Tabla # 6c. Carga poblacional de ENI y síndromes clínicos asociados para el grupo de edad ≥5 años.
Cienfuegos, 2009-2019

Período	Año	Total población ≥5 años (N)*	ENI ¹ (n=11)		NBRx+ ² (n=1150)		OMA ³ (n=183)	
			Casos (n)	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	Tasa (IC95%)	Casos (n)	Tasa (IC95%)
Prevacunación	2009	73978	0	0	61	8.25 (6.42;10.59)	14	1.89 (1.13;3.18)
	2010	72706	2	0.28 (0.08;1)	92	12.65 (10.32;15.51)	11	1.51 (0.84;2.71)
	2011	68613	0	0 (0;0.56)	103	15.01 (12.38;18.2)	4	0.58 (0.23;1.5)
	2012	69445	2	0.29 (0.08;1.05)	153	22.03 (18.81;25.81)	14	2.02 (1.2;3.38)
	2013	66605	1	0.15 (0.01;0.85)	111	16.67 (13.84;20.06)	15	2.25 (1.36;3.72)
	2014	66877	1	0.15 (0.01;0.85)	81	12.11 (9.75;15.05)	14	2.09 (1.25;3.51)
	2015	66877	2	0.3 (0.08;1.09)	88	13.16 (10.68;16.21)	17	2.54 (1.59;4.07)
	Subtotal	485101	8	0.16 (0.08;0.33)	689	14.2 (13.18;15.3)	89	1.83 (1.49;2.26)
Intervención con PCV7-TT	2016	65478	0	0	109	16.65 (13.8;20.08)	25	3.82 (2.59;5.64)
	2017	64655	2	0.31 (0.08;1.13)	114	17.63 (14.68;21.18)	18	2.78 (1.76;4.4)
	Subtotal	130133	2	0.15 (0;0.37)	223	17.14 (14.89;19.38)	43	3.30 (2.32;4.29)
Postvacunación	2018	63925	1	0.16 (0.01;0.89)	138	21.59 (18.28;25.5)	25	3.91 (2.65;5.77)
	2019	63107	0	0	100	15.85 (13.03;19.27)	26	4.12 (2.81;6.04)
	Subtotal	127032	1	0.08 (0;0.23)	238	18.74 (16.36;21.11)	51	4.01 (2.91;5.12)
Variación porcentual (p)***			-52.27% (0.1958)		31.91% (0.0005)		118.83% (0.0004)	

* total de población ≥ 5 años por año

¹ incluye casos de bacteriemia, sepsis, neumonía, meningitis y otras con confirmación de aislamiento de neumococo (caso confirmados de ENI) del grupo de edad

² incluye casos clínicos de neumonía bacteriana confirmada por Rx (caso probable de neumonía por Sp) del grupo de edad

³ incluye casos clínicos de OMA (casos sospechosos de OMA por Sp) del grupo de edad

**sobre el total de población del año x 10,000 del grupo de edad

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2019) * 100

Tabla #7. Aislamientos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en casos hospitalizados por tipos de serotipos, grupos de edades y formas clínicas. Cienfuegos, 2009-2019

Característica		Serotipos en PCV7-TT*		Serotipos relacionados**		Serotipos vacunales adicionales en PCV13***		Serotipos No vacunales****		Serotipos sin serotipar		Total (n= 133)	
		n	% ^{\$}	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupos de edades	<1 año	9	6.8	5	3.8	2	1.5	2	1.5	10	7.5	27	20.3
	1-4 años	56	42.1	27	20.3	1	0.8	4	3.0	4	3.0	95	71.4
	≥5años	5	3.8	2	1.5	4	3.0	0	0	2	1.5	11	8.3
	Subtotal	70	52.6	34	25.6	7	5.3	6	4.5	16	12.0	133	100
ENI	Meningitis	15	11.3	4	3.0	0	0	0	0	3	2.3	22	16.5
	Neumonía	50	37.6	29	21.8	7	5.3	6	4.5	9	6.8	101	75.9
	NNNM	5	3.8	1	0.8	0	0	0	0	4	3.0	10	7.5

NNNM: incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento del Sp

*serotipos vacunales incluidos en PCV7-TT (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F)

*serotipos vacunales relacionados (6A y 19A)

*** Serotipos vacunales adicionales en PCV13 (3, 4, 7F, 9V)

****serotipos no incluidos en ninguna de las vacunas conjugadas (PCVs)

^{\$}Proporción sobre el total de aislamientos invasivos para el periodo 2009-2019

Tabla #8. Aislamientos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en casos hospitalizados por tipos de serotipos y grupos de edades. Cienfuegos, 2009-2019

Serotipos		<1 año		1-4 años		≥5 años		Total	
		n	% [§]	n	%	n	%	n	%
Serotipos incluidos en PCV7-TT	1	0	0	0	0.0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0.0	0	0	0	0
	14	2	7.4	21	22.1	2	18.2	25	18.8
	18C	3	11.1	9	9.5	1	9.1	13	9.8
	6B	1	3.7	11	11.6	0	0	12	9.0
	19F	2	7.4	13	13.7	1	9.1	16	12.0
	23F	1	3.7	2	2.1	1	9.1	4	3.0
Serotipos vacúnales relacionados*	6A	1	3.7	12	12.6	1	9.1	14	10.5
	19A	4	14.8	15	15.8	1	9.1	20	15.0
Serotipos vacúnales adicionales en PCV13	3	1	3.7	0	0	0	0	1	0.8
	4	0	0	2	2.1	0	0	2	1.5
	7F	0	0	2	2.1	2	18.2	4	3.0
	9V	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotipos No Vacúnales	9A	1	3.7	0	0	0	0	1	0.8
	18F	0	0	1	1.1	0	0	1	0.8
	6C	1	3.7	2	2.1	0	0	3	2.3
	6	0	0.0	1	1.1	0	0	1	0.8
Sin serotipar		10	37.0	4	4.2	2	18.2	16	12.0
Total		27	100	95	100	11	100	133	100

[§]Proporción sobre el total de aislamientos invasivos para el periodo 2009-2019

*Serotipos vacunales no incluidos en PCV7-TT

Tabla # 9. Proporción hospitalaria y tasa poblacional de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) por tipo de serotipos. Cienfuegos. 2009-2019

Serotipos		Meningitis (n= 22)		Neumonía (n=101)		NNNM [£] (n=10)		Total ENI (n= 133)	
		n (%*)	Tasa (IC95%)**	n (%)	Tasa (IC95%)**	n (%)	Tasa (IC95%)**	n (%)	Tasa (IC95%)**
Serotipos incluidos en PCV7-TT	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	3 (13.6)	3.35 (1.14;9.85)	21 (20.8)	23.45 (15.34;35.84)	1 (10)	1.12 (0.06;6.32)	25 (18.8)	27.91 (18.91;41.21)
	18C	3 (13.6)	3.35 (1.14;9.85)	9 (8.9)	10.05 (5.29;19.1)	1 (10)	1.12 (0.06;6.32)	13 (9.8)	14.52 (8.48;24.83)
	6B	4 (18.2)	4.47 (1.74;11.48)	8 (7.9)	8.93 (4.53;17.63)	0	0	12 (9)	13.4 (7.67;23.42)
	19F	3 (13.6)	3.35 (1.14;9.85)	10 (9.9)	11.17 (6.07;20.55)	3 (30)	3.35 (1.14;9.85)	16 (12)	17.86 (11;29.02)
	23F	2 (9.1)	2.23 (0.61;8.14)	2 (2)	2.23 (0.61;8.14)	0	0	4 (3)	4.47 (1.74;11.48)
Serotipos vacúnales relacionados [∞]	6A	1 (4.5)	1.12 (0.06;6.32)	13 (12.9)	14.52 (8.48;24.83)	0	0	14 (10.5)	15.63 (9.31;26.24)
	19A	3 (13.6)	3.35 (1.14;9.85)	16 (15.8)	17.86 (11;29.02)	1 (10)	1.12 (0.06;6.32)	20 (15)	22.33 (14.46;34.49)
Serotipos vacúnales no incluidos en PCV7-TT	3	0	0	1 (1)	1.12 (0.06;6.32)	0	0	1 (0.8)	1.12 (0.06;6.32)
	4	0	0	2 (2)	2.23 (0.61;8.14)	0	0	2 (1.5)	2.23 (0.61;8.14)
	7F	0	0	4 (4)	4.47 (1.74;11.48)	0	0	4 (3)	4.47 (1.74;11.48)
	9V	0	0	0	0	0	0	0	0
Serotipos No Vacúnales	18F	0	0	1 (1)	1.12 (0.06;6.32)	0	0	1 (0.8)	1.12 (0.06;6.32)
	6	0	0	1 (1)	1.12 (0.06;6.32)	0	0	1 (0.8)	1.12 (0.06;6.32)
	6C	0	0	3 (3)	3.35 (1.14;9.85)	0	0	3 (2.3)	3.35 (1.14;9.85)
	9A	0	0	1 (1)	1.12 (0.06;6.32)	0	0	1 (0.8)	1.12 (0.06;6.32)
Sin serotipar		3 (13.6)	3.35 (1.14;9.85)	9 (8.9)	10.05 (5.29;19.1)	4 (40)	4.47 (1.74;11.48)	16 (12)	17.86 (11;29.02)
Total		22	24.56 (16.22;37.19)	101	112.77 (92.83;137)	10	11.17 (6.07;20.55)	133	148.5 (125.33;175.95)

* Proporción sobre el total de aislamientos del 2009-2019

**Tasa de serotipos por 100,000 habitantes

£ NNNM: incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento del Sp

∞ Serotipos vacúnales no incluidos en PCV7-TT

Tabla # 10. Proporción hospitalaria y tasa poblacional de ENI en niños entre 0-5 años hospitalizados por serotipos vacunales incluidos en PCV7-TT. Cienfuegos. 2009-2019

Serotipos	Período		ENI (n=70)			Meningitis (n=15)			Neumonía (n=50)			NNNM [£] (n=5)		
Serotipos vacúnales incluidos en PCV7-TT	Pre- vacunación	Año	Casos (n)	%*	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)
		2009	11	1.49	11.48 (6.41;20.56)	4	0.54	4.17 (1.62;10.73)	7	0.95	7.31 (3.54;15.08)	0	0	0
		2010	14	2.41	14.9 (8.87;25.01)	5	0.86	5.32 (2.27;12.46)	9	1.55	9.58 (5.04;18.2)	0	0	0
		2011	7	1.10	7.8 (3.78;16.1)	2	0.31	2.23 (0.61;8.13)	5	0.79	5.57 (2.38;13.04)	0	0	0
		2012	12	1.38	13.17 (7.53;23.02)	2	0.23	2.19 (0.6;8)	9	1.03	9.88 (5.2;18.77)	1	0.11	1.1 (0.06;6.22)
		2013	1	0.14	1.13 (0.06;6.4)	0	0	0	1	0.14	1.13 (0.06;6.4)	0	0.00	0 (0;0)
		2014	6	0.69	6.7 (3.07;14.62)	1	0.12	1.12 (0.06;6.32)	4	0.46	4.47 (1.74;11.48)	1	0.12	1.12 (0.06;6.32)
		2015	3	0.34	3.35 (1.14;9.85)	0	0	0	3	0.34	3.35 (1.14;9.85)	0	0	0
	Subtotal	54	3.08	8.46 (6.49;11.04)	14	0.80	2.19 (1.31;3.68)	38	2.17	5.95 (4.34;8.17)	2	0.11	0.31 (0.09;1.14)	
	Intervención con PCV7-TT	2016	4	0.40	4.56 (1.77;11.71)	0	0	0	1	0.10	1.14 (0.06;6.45)	3	0.30	3.42 (1.16;10.05)
		2017	5	0.51	5.75 (2.46;13.46)	0	0	0	5	0.51	5.75 (2.46;13.46)	0	0	0
		Subtotal	9	0.45	5.15 (1.79;8.51)	0	0	0	6	0.30	3.43 (0.69;6.18)	3	0.15	1.72 (0;3.66)
	Post- vacunación	2018	7	0.57	8.1 (3.93;16.73)	1	0.08	1.16 (0.06;6.56)	6	0.49	6.95 (3.18;15.16)	0	0	0
		2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subtotal		7	0.28	4.07 (1.05;7.08)	1	0.04	0.58 (0;1.72)	6	0.24	3.49 (0.70;6.28)	0	0	0	
Variación porcentual hosp. (p)***			-72.09% (<0.0001)			-84.62% (<0.0001)			-66.0% (0.000005)			-100% (<0.0001)		
Variación porcentual Tasas. (p)****			-51.90% (0.0036)			-73.49% (0.0037)			-41.41% (0.0538)			-100% (<0.0001)		

Serotipos incluidos en PCV7-TT (1, 5, 14, 18C, 6B, 19F, 23F)

[£]NNNM: incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento del Sp

* Proporción sobre el total de hospitalizaciones del año por 1000

**Incidencia acumulada por tipo serotipos por 100,000 habitantes por año

*** calculado como: Tasa post (2018-19) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2018-19) * 100

**** calculado como: % post (2018-19) – % pre (Subtotal Prevacunación) / % post (2018-19) * 100

Tabla # 10a. Proporción hospitalaria y tasa poblacional-de ENI en niños entre 0-5 años hospitalizados por serotipos vacúnales relacionados, Cienfuegos, 2009-2019

Serotipos	Período	Año	ENI (n=34)			Meningitis (n=4)			Neumonía (n=29)			NNNM [£] (n=1)		
			Casos (n)	%*	Tasa (IC95%)**	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)	Casos (n)	%	Tasa (IC95%)
Serotipos vacúnales relacionados (6A y 19A)	Pre- vacunación	2009	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2010	1	0.17	1.06 (0.05;6.03)	0	0	0	1	0.17	1.06 (0.05;6.03)	0	0	0
		2011	2	0.31	2.23 (0.61;8.13)	2	0.31	2.23 (0.61;8.13)	0	0	0	0	0	0
		2012	4	0.46	4.39 (1.71;11.29)	1	0.11	1.1 (0.06;6.22)	2	0.23	2.19 (0.6;8)	1	0.11	1.1 (0.06;6.22)
		2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2014	11	1.27	12.28 (6.86;21.99)	1	0.12	1.12 (0.06;6.32)	10	1.15	11.17 (6.07;20.55)	0	0	0
		2015	3	0.34	3.35 (1.14;9.85)	0	0	0	3	0.34	3.35 (1.14;9.85)	0	0	0
		Subtotal	21	1.20	3.29 (2.15;5.03)	4	0.23	0.63 (0.24;1.61)	16	0.91	2.51 (1.54;4.07)	1	0.06	0.16 (0.01;0.89)
	Intervención con PCV7-TT	2016	3	0.30	3.42 (1.16;10.05)	0	0	0	3	0.30	3.42 (1.16;10.05)	0	0	0
		2017	5	0.51	5.75 (2.46;13.46)	0	0	0	5	0.51	5.75 (2.46;13.46)	0	0	0
		Subtotal	8	0.40	4.58 (1.41;7.75)	0	0	0	8	0.40	4.58 (1.41;7.75)	0	0	0
	Post- vacunación	2018	5	0.41	5.79 (2.47;13.55)	0	0	0	5	0.41	5.79 (2.47;13.55)	0	0	0
		2019	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0 (0;0)	0	0	0
		Subtotal	5	0.20	2.91 (0.36;5.46)	0	0	0	5	0.20	2.91 (0.36;5.46)	0	0	0
Variación porcentual hosp. (p)***			-48.74% (0.0280)			-100% (<0.0001)			-32.72% (0.1773)			-100% (<0.0001)		
Variación porcentual Tasas. (p)****			-11.64% (0.3955)			-100% (<0.0001)			15.96% (0.3817)			-100% (<0.0001)		

Serotipos vacunales relacionados: 6A y 19A

[£]NNNM: incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento del Sp

* Proporción sobre el total de hospitalizaciones del año

**Incidencia acumulada por tipo serotipos por 10,000 habitantes por año

*** calculado como: Tasa post (2019) – Tasa pre (Subtotal Prevacunación) / Tasa post (2019) * 100

**** calculado como: % post (2019) – % pre (Subtotal Prevacunación) / % post (2019) * 100

Tabla 11. Susceptibilidad a los antibióticos de los Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados invasivos hospitalizados por grupos de edades y formas clínicas, Cienfuegos, 2009-2019

Característica		# aislamientos		Aislamientos susceptibles		# de aislamientos resistentes a antimicrobianos ^f									
						Penicilina		Ceftriaxona		TMT/SMX		Cloranfenicol		Eritromicina	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupos de edades	<1 año	15	15.5	2	16.7	2	11.8	0	0	6	17.1	0	0	8	11.3
	1-4 años	75	77.3	10	83.3	13	76.5	0	0	27	77.1	15	88.2	57	80.3
	≥5 años	7	7.2	0	0	2	11.8	1	100	2	5.7	2	11.8	6	8.5
	Subtotal	97	100	12	100	17	100	1	100	35	100	17	100	71	100
ENI	Meningitis	5	5.2	0	0	3	17.6	0	0	4	11.4	1	5.9	3	4.2
	Neumonía	87	89.7	10	83.3	14	82.4	1	100	29	82.9	15	88.2	67	94.4
	NNNM	5	5.2	2	16.7	0	0	0	0	2	5.7	1	5.9	1	1.4

NNNM: incluye casos de sepsis, bacteriemia y otras enfermedades con aislamiento del Sp

^fNo se reportó resistencia a la vancomicina.

Tabla 12. Susceptibilidad a los antibióticos de los Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados invasivos en casos hospitalizados por tipos de serotipos, Cienfuegos, 2009-2019

Antibióticos [£]	PCV7-TT*			Serotipos vacunales relacionados			Serotipos vacunales adicionales en PCV13**			Serotipos no Vacunales***		
	Sensible (n; %)	Intermedio (n; %)	Resistente (n; %)	Sensible (n; %)	Intermedio (n; %)	Resistente (n; %)	Sensible (n; %)	Intermedio (n; %)	Resistente (n; %)	Sensible (n; %)	Intermedio (n; %)	Resistente (n; %)
Penicilina	40; 74.1	2; 3.7	12; 22.2	21; 70	6; 20	3; 10	5; 71.4	0; 0	2; 28.6	6; 100	0; 0	0; 0
Ceftriaxona	53; 98.1	1; 1.9	0; 0	29	1; 3.3	0; 0	6; 85.7	0; 0	1; 14.3	6; 100	0; 0	0; 0
TMT/SMX	34; 63	3; 5.6	17; 31.5	12	1; 3.3	17; 56.7	6; 85.7	0; 0	1; 14.3	4; 66.7	2; 33.3	0; 0
Cloranfenicol	41; 75.9	0; 0	13; 24.1	28	0; 0	2; 6.7	5; 71.4	0; 0	2; 28.6	6; 100	0; 0	0; 0
Eritromicina	9; 16.7	2; 3.7	43; 79.6	7	1; 3.3	22; 73.3	4; 57.1	0; 0	3; 42.9	3; 50	0; 0	3; 50

n: número de aislamientos invasivos

%: porcentaje del total del aislamientos sensible, intermedio o resistente para el periodo 2009-2019

*serotipos vacunales incluidos en PCV7-TT (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F)

** Serotipos vacunales relacionados (6A y 19A)

*** Serotipos vacunales adicionales en PCV13 (3, 4, 7F, 9V)

***serotipos no incluidos en ninguna de las vacunas conjugadas (PCVs)

£No se reportó resistencia a la vancomicina.

Tabla 13. Estimación de la razón de riesgo para las proporciones hospitalizaciones y las tasas de incidencia acumulada por ENI pre-post Vacunación. Cienfuegos, 2009-2019

Grupos de edades	Periodo pre (2009-2015)		Periodo post (2018-2019) ^{&}		RR Hosp IC95%	p	RR poblacion IC95%	p
	Casos / Hosp [§] IC95%	Tasa x 10 ⁴ IC95%	Casos / Hosp [§] IC95%	Tasax 10 ⁴ IC95%				
Menor de 1 año	1.01 (0.64;1.6)	5.91 (3.74;9.34)	0.78 (0.25;1.82)	5.49 (0.68;10.30)	0.77 (0.29;2.02)	0.602	0.93 (0.35;2.50)	0.884
De 1-4 años	4.3 (3.39;5.46)	5.46 (4.3;6.94)	1.59 (0.63;2.56)	3.35 (1.45;5.24)	0.37 (0.20;0.68)	0.001	0.61 (0.33;1.13)	0.114
Mas de 5 años	0.4 (0.2;0.8)	0.16 (0.08;0.33)	0.09 (0;0.52)	0.08 (0;0.23)	0.23 (0.03;1.84)	0.131	0.48 (0.06;3.82)	0.476
Total	1.75 (1.43;2.14)	1.46 (1.19;1.78)	0.73 (0.37;1.09)	0.29 (0.04;0.55)	0.42 (0.25;0.69)	<0.0001	0.20 (0.08;0.49)	<0.0001

[&]Cobertura (90.24%)

[§] sobre el total de hospitalizaciones por 1000 del grupo de edad.

Tabla 14. Estimación de la razón de riesgo para las proporciones hospitalizaciones y las tasas de incidencia acumulada para ENI según serotipos vacunales en PCV7-TT pre-post vacunación. Cienfuegos, 2009-2019

Grupos de edades	Periodo pre (2009-2015)		Periodo post (2018-2019) ^{&}		RR Hosp IC95%	p	RR poblacion IC95%	p
	Casos / Hosp [§] IC95%	Tasa x 10 ⁴ IC95%	Casos / Hosp [§] IC95%	Tasax 10 ⁴ IC95%				
Menor de 1 año	0.39 (0.1;0.69)	2.3 (0.6;4)	0.16 (0;0.46)	1.1 (0;3.25)	0.40 (0.05;3.21)	0.368	0.48 (0.06;3.88)	0.480
De 1-4 años	2.82 (1.99;3.66)	3.59 (2.53;4.65)	0.66 (0.08;1.24)	1.39 (0.17;2.62)	0.23 (0.09;0.59)	0.001	0.38 (0.15;0.98)	0.038
Mas de 5 años	0.15 (0;0.32)	0.06 (0;0.13)	0.09 (0;0.28)	0.08 (0;0.23)	0.62 (0.06;5.91)	0.670	1.27 (0.02;11.94)	0.834
Total	1.02 (0.75;1.29)	0.85 (0.62;1.07)	0.28 (0.07;0.49)	0.41 (0.11;0.71)	0.28 (0.13;0.61)	0.001	0.48 (0.22;1.06)	0.062

[&]Cobertura (90.24%)

[§] sobre el total de hospitalizaciones según grupo de edad por 1000

Tabla 15. Estimación del impacto sobre las hospitalizaciones y poblacional por ENI según formas clínicas para serotipos vacúnales en PCV7-TT pre-post vacunación en el grupo de intervención (1 a 4 años). Cienfuegos, 2009-2019

	Periodo pre (2009-2015)	Periodo post (2018-2019) ^{&}	RR (IC95%)	p	Impacto [£]
Hospitalizaciones	H [*] =15583	H=7536			
Meningitis	11	0	0.09 (0.01-1.44)	0.021	91%
Neumonía	32	5	0.32 (0.13-0.83)	0.013	68%
ENI	44	5	0.23 (0.09-0.59)	0.001	77%
Carga Poblacional	N ^{**} =122669	N=35853			
Meningitis	11	0	0.14 (0.01-2.38)	0.07	86%
Neumonía	32	5	0.54 (0.21-1.37)	0.186	46%
ENI	44	5	0.38 (0.15-0.98)	0.038	62%

[&]Cobertura (90.24%)

[£] Impacto= 1-RR

* Hospitalizaciones de 1 a 4 años de la provincia de Cienfuegos

** Población de 1 a 4 años de la provincia de Cienfuegos