



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Original

Colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños prescolares cubanos: encuestas transversales antes-después de la vacunación antineumocócica



D.M. Chávez Amaro^a, N. Linares-Pérez^{b,*}, M.F. Casanova González^c, M.E. Toledo-Romaní^d, N.N. Rodríguez Valladares^e, L.M. Rodríguez Noda^f, M. Mirabal Sosa^g, M.C. Rodríguez González^g, G. Toraño Peraza^h, D. García-Rivera^b, Y. Valdés-Balbínⁱ y V. Vérez-Bencomoⁱ

^a Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

^b Dirección de Investigaciones Clínicas y Evaluación de Impacto, Instituto Finlay de Vacunas (IFV), La Habana, Cuba

^c Departamento de Neurofisiología, Hospital Pediátrico Universitario «Paquito González Cueto», Cienfuegos, Cuba

^d Departamento de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí» (IPK), La Habana, Cuba

^e Laboratorio de Microbiología, Hospital Pediátrico Universitario «Paquito González Cueto», Cienfuegos, Cuba

^f Laboratorio de Inmunología, Instituto Finlay de Vacunas (IFV), La Habana, Cuba

^g Dirección de Investigaciones Clínicas y Evaluación de Impacto, Instituto Finlay de Vacunas (IFV), La Habana, Cuba

^h Laboratorio Nacional de Referencia para Neumococo, Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí» (IPK), La Habana, Cuba

ⁱ Dirección General, Instituto Finlay de Vacunas (IFV), La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de enero de 2019

Aceptado el 2 de abril de 2019

On-line el 20 de abril de 2019

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Colonización nasofaríngea

Serotipos

Vacuna conjugada antineumocócica

Cuba

RESUMEN

Antecedentes: La colonización nasofaríngea (CNF) constituye un «endpoint» principal en la evaluación de vacunas conjugadas antineumocócicas (PCV). Un año posterior a la administración de PCV (estudio y control) en Cienfuegos, Cuba fueron evaluados los cambios en la CNF por *Streptococcus pneumoniae* en niños entre uno y 5 años incluidos en un ensayo clínico del nuevo candidato vacunal cubano PCV7-TT comparado con PCV13.

Método: Se realizó un estudio de evaluación pre-posvacunación basado en 2 encuestas transversales. La primera encuesta pre-vacunación (2014-2015) incluyó 1.135 niños. Una submuestra ($n_2 = 555$) de niños vacunados fue seleccionada a través de un muestreo aleatorizado simple en 2016. Las proporciones y los porcentajes de la diferencia de CNF global por serotipos y para cada grupo de edad fueron estimadas y comparadas antes y después de la vacunación.

Resultados: La proporción global de CNF en los niños preescolares varió del 34,0 al 26,7%, un año después de la vacunación ($p = 0,00878$). La mayor reducción se observó en el grupo entre 2 y 5 años (del 45,8 al 17,6%; [$p < 0,0001$]). En el grupo entre 12 y 23 meses la proporción global de CNF (48,1%; [$p = 0,002$]) se incrementó a expensas de serotipos no vacunales. En general se redujo en más de un 50% la CNF para los 5 de los serotipos comunes contenidos en PCV7-TT.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nlinares@finlay.edu.cu (N. Linares-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2019.04.001>

1576-9887/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones del estudio por no contar con un grupo control concurrente de no vacunados, la reducción en la CNF por serotipos vacunales sugiere que la introducción que la vacunación podría impactar significativamente la carga de CNF en la población infantil. Estudios posteriores serían necesarios para evaluar el fenómeno de reemplazo de serotipos, y su influencia en la reducción de la efectividad sobre la enfermedad neumocócica.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in Cuban preschool children: Cross-sectional surveys before-after pneumococcal vaccination

A B S T R A C T

Keywords:

Streptococcus pneumoniae
Nasopharyngeal carriage
Serotypes
Pneumococcal conjugate vaccine
Cuba

Background: Nasopharyngeal colonization (CNF) is considered a «major point» in the evaluation of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs). A year after the administration of PCVs in Cienfuegos, Cuba, we described the changes in CNF due to *Streptococcus pneumoniae* in children between 1 and 5 years included in a clinical trial of the new Cuban vaccine candidate PCV7-TT compared to PCV13.

Method: A pre-post vaccination evaluation study was conducted based on two cross-sectional surveys. The first pre vaccination survey (2014-2015) included 1135 children. A subsample ($n_2=555$) of vaccinated children was selected through a simple random sample in 2016. The proportions and percentage differences of global CNF and serotypes and for each age group were estimated and compared before and after vaccination.

Results: The overall proportion of CNF in preschool children ranged from 34.0% to 26.7%, one year after vaccination ($P=.00878$). The greatest reduction was observed in the group between 2 and 5 years (from 45.8% to 17.6; ($P<.0001$)). In the group between 12 and 23 months the overall proportion of CNF (48.1%; [$P=.002$]) increased to expenses of non-vaccine serotypes. In general, CNF was reduced by more than 50% for the five of the common serotypes contained in PCV7-TT.

Conclusions: Despite the limitations of the study due to not having a concurrent control group of unvaccinated, the reduction in CNF by vaccine serotypes suggests that the introduction of the PCV7-TT could significantly impact the burden of CNF in children and consequently reduce the rates of disease associated with pneumococcal infection. Subsequent studies would be necessary to evaluate the phenomenon of serotype replacement and its influence on the reduction of effectiveness over pneumococcal disease.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* (Sp) es hoy en día uno de los principales patógenos en las edades pediátricas en todo el mundo, siendo la gran variedad de serotipos existentes lo que explica las peculiaridades propias de este patógeno, su capacidad de colonizar y/o producir enfermedad de forma independiente¹.

La colonización nasofaríngea (CNF) es el paso previo a la enfermedad neumocócica y constituye una fuente muy importante de diseminación de microorganismos y la base para su expansión horizontal en toda la población². Sin embargo, este fenómeno varía según los serotipos, y no hay una correlación homogénea entre duración de la CNF, la capacidad invasiva y la de diseminación. Investigaciones realizadas sobre la circulación de serotipos de neumococo en casos clínicos, la carga de neumonías y meningitis bacterianas asociada a la infección por este patógeno, y más recientemente, sobre la prevalencia

de CNF en lactantes y niños prescolares en diferentes contextos y regiones del mundo, avalan esta percepción^{3,4}.

La carga de enfermedad por neumonías bacterianas y en menor grado por meningitis, particularmente por neumococo, en Cuba, es reconocida por investigadores^{5,6} y la comunidad médica nacional⁷ como un problema de salud pública entre los niños de hasta 5 años de edad. La evidencia disponible señala que la proporción global de CNF entre los lactantes a partir de los 2 meses de edad es mayor del 20%⁸, a pesar de que se reconoce una variación de la incidencia de enfermedad y de la CNF relacionada con la edad.

Desde hace más de 15 años, las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) están disponibles en el mercado para su uso en muchas partes del mundo, y son altamente efectivas en la prevención de la CNF y de la enfermedad invasiva y no invasiva en lactantes y niños; de allí la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estas sean incluidas en los programas nacionales de inmunización⁹.

Cuba no ha introducido la vacunación contra neumococo, lo que está esencialmente asociado a los altos precios de las vacunas comerciales existentes¹⁰ a pesar de poder ser adquiridas incluso a través del Fondo Rotatorio que coordina la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En respuesta, investigadores del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), en colaboración con diversas instituciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), iniciaron el desarrollo de la nueva vacuna conjugada heptavalente antineumocócica (PCV7-TT); propuesta que se reconoce como la de más elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica enfrentada por los científicos cubanos, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de 7 polisacáridos capsulares de neumococo¹¹.

La fase de evaluación clínica del candidato vacunal cubano PCV7-TT se inició en el año 2012 tras la aprobación por el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED) de Cuba de los primeros ensayos clínicos fase I en adultos jóvenes¹², en niños de 4 y 5 años¹³ y lactantes de 7 y 11 meses de edad¹⁴. Otro ensayo clínico tipo fase II-III (RPEEC00000182), pero esta vez en población preescolar entre uno y 5 años¹⁵, fue conducido entre 2014 y 2015 en Cienfuegos, pero sus resultados están siendo procesados actualmente y aún no han sido publicados.

Durante esta última evaluación clínica, como parte de la estrategia de vigilancia y evaluación de impacto de PCV7-TT¹⁶, fue posible estudiar por primera vez el comportamiento de la CNF en niños preescolares involucrados en los ensayos clínicos. Este trabajo reporta los cambios absolutos y relativos identificados en las proporciones de CNF por serotipos vacunales y no vacunales en niños de uno a 5 años antes y después de ser vacunados con vacunas antineumocócicas conjugadas entre 2014-2016 en Cienfuegos, Cuba.

Materiales y métodos

Contexto

Fue diseñado un estudio de evaluación tipo preposvacunación¹⁷ con PCV en niños preescolares involucrados en el ensayo clínico fase II-III¹⁵ que tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad en la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia protectora de PCV7-TT comparado con PCV13 con el propósito de obtener el registro del candidato vacunal cubano para su uso en la población preescolar.

Fueron conducidas 2 encuestas transversales para medir la CNF (fig. 1). La primera encuesta implementada entre mayo y junio de 2016 previa a la administración de las PVC empleadas en el ensayo clínico (momento pre). La segunda encuesta fue conducida en los mismos meses de 2017, un año después de administradas las vacunas antineumocócicas (momento post). Durante esta última encuesta y al momento de este estudio, los códigos respecto a los grupos de tratamiento por tipo de vacuna administrada no habían sido develados, así como los demás datos resultantes del ensayo clínico aún permanecían cegados.

Población de estudio

La población de estudio fue definida como los niños de uno a 5 años, de ambos sexos, participantes en el ensayo clínico fase II-III que residieron en las 8 áreas de salud del municipio Cienfuegos entre septiembre 2015 y diciembre del 2016.

Tamaño de la muestra y estrategia de muestreo

A partir del reclutamiento de niños de 1-5 años de edad del municipio Cienfuegos potencialmente invitados a participar en el ensayo clínico fase II-III ($n=9.705$), y tras la obtención del correspondiente consentimiento informado de los padres/tutores, fueron seleccionados los niños incluidos como participantes en dicho ensayo clínico ($n_1 = 1.135$). No fue seleccionado un grupo control de no vacunados dado que el objetivo del ensayo clínico fue demostrar la no inferioridad del PCV7-TT con respecto a PCV13. Para la evaluación de los cambios en la CNF se calculó una submuestra de niños vacunados ($n_2 = 555$), considerando una proporción de serotipos comunes entre el candidato vacunal PCV7-TT y la vacuna control (PCV13) de aproximadamente del 50%, considerando que la revisión de la literatura sobre CNF en población general y otros grupos de riesgo reporta cambios entre el 18 y el 50%¹⁸. La precisión estimada fue del 5% y el nivel de significación del 95%. El estimado de pérdidas se fijó en alrededor del 20%.

Para la selección de la submuestra n_2 se siguió un muestreo probabilístico tipo aleatorio simple a partir del marco de niños vacunados contenidos en el registro de vacunados del ensayo clínico. El formulario de consentimiento informado firmado de los padres/tutores para la vacunación durante el ensayo clínico, fue solicitado la conformidad y aceptación para ser incluidos en el estudio de seguimiento prospectivo posvacunación. Con base en lo anterior fueron elaboradas dos listas de aleatorización, una denominada lista de selección y otra lista de reemplazo.

En caso de que un sujeto seleccionado aleatoriamente no cumpliera las condiciones anteriormente descritas fue indicado su reemplazo siguiendo el criterio de seleccionar el primer niño no incluido en la lista aleatoria 1 (lista de selección) y contenido en la lista aleatoria 2 (lista de reemplazo). Los criterios para reemplazo considerados fueron: a) niño vacunado no localizable al momento de la visita (p. ej., dirección incorrecta, cambio de domicilio, etc.); b) padres/tutores de niños vacunados con horario para entrevista no factible (p. ej., después de 5 pm) y c) padre/tutor de niño vacunado ausente al momento de la visita y después de dos nuevas visitas sin éxito.

Toma de muestras nasofaríngeas y procesamiento de laboratorio

La toma de muestra de exudado nasofaríngeo se realizó por personal previamente entrenado. Fue empleado un mismo hisopo flexible de nylon flocado (*nylon flocked swabs*) en ambas fosas nasales.

Los procedimientos de conservación y transporte de muestras se realizaron según las recomendaciones de la OMS del

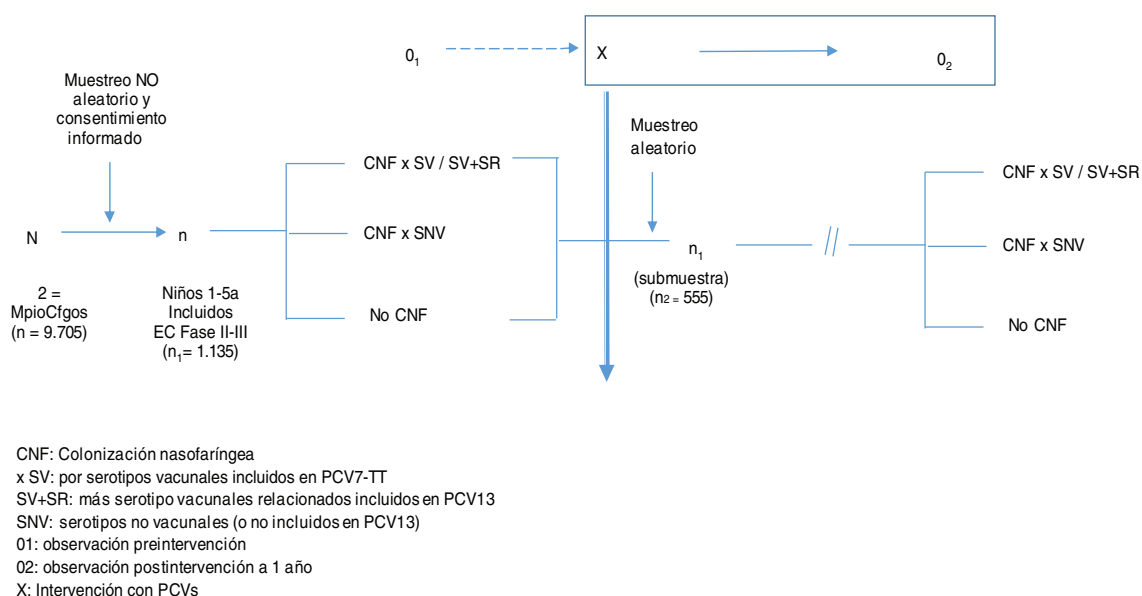


Figura 1 – Diseño general del estudio.

año 2013¹⁹. La conservación de los hisopos se hizo introduciéndolos en viales con medio *skim-milk tryptone glucose glicerol* (STGG), donde permanecieron hasta un máximo de 5 días a temperatura de -20°C .

Todos los procedimientos de aislamiento, identificación y serotipificación fueron conducidos por el Laboratorio de Inmunología del IFV, siguiendo las recomendaciones de la OMS (cultivo en agar sangre al 5% con gentamicina $5\text{ }\mu\text{g/ml}$, tinción de Gram, técnica de catalasa, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en bilis¹⁹). La serotipificación se realizó mediante el test de Quellung, utilizando los antisueros de grupo y tipo específicos obtenidos por el Staten Serum Institute, Copenhagen, Dinamarca.

El control de calidad de la serotipificación se realizó en el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí» (IPK) de Cuba.

Recolección y procesamiento de datos

Durante la primera encuesta transversal prevacunación fueron recolectados, a través de una entrevista individual a los padres/tutores, los datos relacionados con el perfil sociodemográfico, antecedentes de salud, estado de enfermedad y riesgo del niño incluido en el ensayo clínico. Un año después, durante la segunda encuesta posvacunación, de igual forma, con apoyo de un cuestionario individual, se recolectaron los datos referidos al estado de salud, riesgo y estatus de CNF de los niños seleccionados.

La captura de los datos se realizó por 2 operadores de datos previamente capacitados. Las bases de datos fueron generadas mediante una aplicación informática automatizada desarrollada para tal fin utilizando el software Epi Info[®] 7 para Windows[®].

Análisis de los datos

Las proporciones de CNF para cada categoría: global (todos los serotipos de Sp), por serotipos vacunales (serotipos 1, 5, 6 B, 14, 18C, 19F y 23F, incluidos en el candidato vacunal cubano PCV7-TT y en la PNC13), por serotipos relacionados (serotipos vacunales 6A y 19A, no incluidos en PCV7-TT, pero sí en la PNC13) y por serotipos no vacunales (no incluido en PCV7-TT y en ninguna de las PCV disponibles, excepto los serotipos 3, 4, 9V, 7F incluidos en PCV13), fueron estimadas en cada encuesta transversal. Las proporciones de niños con y sin CNF antes y después de administrada la vacunación se compararon por grupos de edad (12-23 meses y 2 a 5 años de edad), y para cada uno de los tipos de serotipos definidos.

En todos los casos se utilizó la prueba de χ^2 para proporciones para evaluar la existencia de diferencias estadísticas considerando una significación estadística de $\leq 0,05$. El porcentaje de las diferencias entre las proporciones de CNF pre y posvacunación fueron calculadas para todos los serotipos y los grupos de edad bajo estudio.

Todo el procesamiento estadístico de datos, incluido las listas de selección y el reemplazo de la submuestra n_2 fue realizado usando el lenguaje S, implementación R, versión 3.1.2 o posteriores²⁰.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio para la estimación de los cambios de la CNF antes-después de la vacunación, fue sometido para su aprobación al Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, el cual fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio; con la oportunidad de participar en calidad de observadores en

todas las etapas del mismo. Los padres/tutores de los niños participantes en cada encuesta transversal recibieron toda la información sobre los objetivos y aspectos operativos del estudio a través del equipo de investigación responsable. Al finalizar el estudio, fueron informados de los resultados de las pruebas de laboratorio practicadas.

Resultados

Un total de 1.135 niños fueron incluidos en la primera encuesta, previo a la vacunación con PCV según la asignación de los tratamientos realizada de forma aleatoria y a doble ciego durante el ensayo clínico. En la segunda encuesta fueron incluidos 555 niños seleccionados aleatoriamente entre el total de niños vacunados (fig. 1).

Las características demográficas de los niños incluidos en ambas encuestas se muestran en la tabla 1. En la encuesta prevacunación el 49,16% de los niños tenían entre 12 y 23 meses de edad y el 50,48% entre 2 y 5 años. De forma similar en la encuesta posvacunación representaban el 52,8 y el 47,2%, respectivamente, sin diferencias significativas en la distribución de los grupos de edades y sexo. Las diferencias encontradas en cuanto a raza coinciden con las reportadas para la población general en la provincia de Cienfuegos²¹. Las áreas de salud III y V aportaron el 60% de los casos encuestados durante el ensayo clínico y en el seguimiento posterior en correspondencia con la mayor proporción de nacimientos del municipio Cienfuegos para esos años.

La proporción global de CNF fue del 34,0% en la encuesta prevacunación y del 26,7% ($p=0,008$) en la segunda posvacunación (tabla 2). En el grupo entre 2 y 5 años se observó una reducción de 61,6% ($p=0,00$), de la proporción global de CNF y en el grupo entre 12 y 23 meses de edad se constató un incremento significativo de esta (48,1%; $p=0,002$) a expensas del incremento de serotipos no vacunales.

En la tabla 3 se muestran las proporciones por tipos de serotipos en los grupos de edades de 2 a 5 años que recibieron una dosis de una de las vacunas conjugadas y el de 12 a 23 meses de edad que recibieron 2 dosis, con intervalo de 8 semanas entre ellos.

El porcentaje de la diferencia de la proporción de CNF por serotipos vacunales en el grupo de niños entre 1-5 años de edad fue del -57,7% ($p<0,00$) entre la primera y la segunda encuesta. Sin embargo, en el grupo entre 2 y 5 años fue significativamente mayor (-77%). Para los serotipos relacionados (6A y 19A) se observó que el porcentaje de la diferencia de CNF entre las encuestas transversales fue del -66,7% ($p=0,00$) en el grupo entre 2 y 5 años; pero en los niños entre 12 y 23 meses se incrementó en el 85%. Respecto a los serotipos no vacunales el porcentaje de la diferencia fue del 100%; resultando significativamente mayor en el grupo de niños entre 12 y 23 meses (+225; $p=0,00$).

De forma global, la CNF para 5 de los serotipos vacunales comunes contenidos en el candidato vacunal cubano y el resto de las PCV comerciales el porcentaje de la diferencia entre las encuestas fue del -50% (tabla 4). En los niños entre 2 y 5 años, de la primera a la segunda encuesta, la CNF para los serotipos vacunales se redujo en más del 50%. Para los serotipos 14 y 18C la reducción fue del 100%; para los serotipos 19F y 23F del

60% y para el 6B fue del 84,0%. En niños entre 12 y 23 meses las diferencias porcentuales entre ambas encuestas oscilaron entre el -29,1% para el serotipo 23F (menor reducción) hasta el -35,1% para el serotipo 6B (máxima reducción). En ningún niño incluido en las encuestas se aisló los serotipos vacunales 1 y 5. En ambos grupos de edad, los serotipos no vacunales mostraron diferencias porcentuales que varían de acuerdo al serotipo que se trate, destacando los serotipos 15B (-16,9%), 15C (+180,0%), 23B (+125) y 11A (+366).

Los serotipos no vacunales 16A, 15A, 18A no fueron detectados en la encuesta prevacunación, y solo en baja frecuencia (entre uno y 3 casos) en la encuesta posvacunación, todos, en niños entre 12 y 23 meses de edad.

Discusión

El presente trabajo constituye el primer reporte de posible asociación temporal entre la administración de vacunas antineumocócicas en niños cubanos y los cambios en la CNF o estado de portador considerando un periodo de un año (efecto temprano).

A pesar de las limitaciones del estudio al no tener un grupo de comparación de no vacunados y que los cambios en la CNF pueden estar asociados a otros factores distintos a la vacunación, los resultados sugieren que probablemente el 50% de la prevalencia de CNF por serotipos vacunales en niños preescolares podría ser reducida si se introduce la vacunación antineumocócica en este grupo de edad, si consideramos que la disminución de serotipos vacunales resultó superior en niños entre 2 y 5 años que recibieron una dosis de las PCV (-61,6%) y el incremento observado en la prevalencia global en niños entre 12-23 meses (48,1%) fue debida fundamentalmente a serotipos no vacunales. Esta última evidencia en los niños de 12-23 meses debe alertar sobre una posible disminución de la efectividad y el impacto de la vacunación debido al fenómeno de reemplazo.

Si bien se considera que el 80% de los niños se han colonizado en algún momento de los primeros 18 meses de vida y que en el adulto, la incidencia del estado de portador es más baja, pero es hasta cinco veces superior si convive con niños (18-29%) que si en el domicilio solo hay adultos (6%), se sabe que la prevalencia de CNF en niños preescolares no vacunados varía significativamente entre diferentes zonas geográficas y entre los grupos de edades, alcanzando el 60% a los 2 años en los niños que acuden a la guardería²². Antes de la introducción de PCV en niños menores de cinco años, estudios tipo revisiones sistemáticas y meta-análisis mostraron proporciones mayores que las identificadas en nuestro estudio. Para los países de bajos ingresos la prevalencia combinada reportada llegó al 64,8% (IC 95%: 49,8-76,1%) y al 47,8% (IC 95%: 44,7-50,8%) en países de ingreso medio-bajo. En países desarrollados las proporciones de CNF reportadas previas a la vacunación en niños cerca de los 2 años de edad varían entre el 40 y el 50%²³. Un estudio reciente en Kenia, uno de los primeros países de África que introdujeron las PVC, previo a la vacunación, reportó proporciones de CNF del 37,7% para serotipos vacunales²⁴.

Después de la introducción de la vacuna PCV7 (Prevnar7[®]), los estudios realizados han reportado decrecimientos entre el 50 y el 45% en las tasas de portadores de CNF²⁵.

Tabla 1 – Características sociodemográficas de la población de estudio incluida en las encuestas transversales pre y posvacunación con PCV. Cienfuegos 2014-2016

Característica		Encuesta pre vacunación						Encuesta posvacunación					
		Población de estudio (n ₁ = 1.135)		12-23 meses (n ₁ = 558; 49,16%)		2-5 años (n ₁ = 573; 50,48%)		Población de estudio (n ₂ = 555)		12-23 meses (n ₂ = 293; 52,8%)		2-5 años (n ₂ = 262; 47,2%)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo	Femenino	513	45,4	248	44,4	265	46,3	258	46,5	129	44	129	49,2
	Masculino	618	54,6	310	55,6	308	53,7	297	53,5	164	56	133	50,8
Color de la piel	Blanco	738	65,2	362	64,9	376	65,6	356	64,1	188	64,2	168	64,1
	Negro	149	13,2	64	11,5	85	14,8	71	12,8	34	11,6	37	14,1
	Mestizo	244	21,6	132	23,7	112	19,5	128	23,1	71	24,2	57	21,8
Área de salud	I	278	24,6	131	23,5	147	25,7	164	29,5	58	19,8	106	40,5
	III	367	32,4	108	19,3	259	45,2	144	25,9	45	15,4	99	37,8
	V	313	27,7	149	26,7	164	28,6	130	23,4	73	24,9	57	21,8
	VI	50	4,4	50	9,0	—	—	37	6,7	37	12,6	0	0
	VII	18	1,6	18	3,2	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cruces	105	9,8	102	18,3	3	0,52	80	14,4	80	27,3	—	—

PCV: vacunas antineumocócicas conjugadas.

Tabla 2 – Proporción global de colonización nasofaríngea en niños prescolares antes y después de la vacunación con PCV. Cienfuegos 2014-2016

Grupos de edad; n (%)	Proporción global de la colonización nasofaríngea por serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Sp)		
	Pre n (%)	Post n (%)	%Dif ^a (p)
12-23 meses; n = 293 (53%)	69 (23,5)	102 (34,8)	48,1 (0,00239)
2-5 años; n = 262 (47%)	120 (45,8)	46 (17,6)	–61,6 (<0,0001)
Total (1-5 años); n = 555	189 (34,0)	148 (26,7)	–21,5 (0,00878)

PCV: vacunas antineumocócicas conjugadas.

^a Porcentaje de la diferencia entre las proporciones pre y posvacunación.**Tabla 3 – Proporción de la colonización nasofaríngea por tipo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (Sp) en niños vacunados con PCV según grupo de edad. Cienfuegos 2014-2016**

Grupos de Edad	Proporción de colonización nasofaríngea											
	Por serotipos vacunales (SV)				Por serotipos relacionados (SR)				Por serotipos no vacunales (SNV)			
	Pren (%)	Postn (%)	%Dif ^a	(p)	Pren (%)	Postn (%)	%Dif	(p)	Pren (%)	Postn (%)	%Dif	(p)
12-23 meses n = 293; 53%	39 (13,3)	28 (9,6)	−27, 8 (0,1447)		14 (4,8)	26 (8,9)	+85, 4 (0,0667)		13 (4,4)	42 (14,3)	+225 (0,00016)	
2-5 años n = 262; 47%	58 (22,1)	13 (5,0)	−77,4 (< 0,0001)		30 (11,4)	10 (3,8)	−66,7 (0,0008)		18 (6,9)	20 (7,6)	+11,1 (0,8676)	
Total (1-5 años) n = 555	97 (17,5)	41 (7,4)	−57,7 (< 0,0001)		44 (7,9)	36 (6,5)	−17,7 0,396		31 (5,6)	62 (11,2)	+100 (0,00166)	

PCV: vacunas antineumocócicas conjugadas; SNV: serotipos no vacunales (incluye los Sp que están en PCV13 y no están en PCV7-TT); SV: serotipos vacunales incluidos en PCV7-TT; SVR: serotipos vacunales relacionados: 6A, 19A no incluidos en PCV7-TT.

^a Porcentaje de la diferencia entre las proporciones pre y posvacunación.

En Colombia en 2013 se reportó que la proporción de CNF neumocócica disminuyó del 55,7 al 44,2% ($p=0,01$) en niños vacunados con PCV7 (Prevna7[®]). La proporción de niños con serotipos vacunales cambió del 23,6 al 7,6% ($p<0,001$), pero esto fue contrarrestada por un aumento en la proporción de serotipos no vacunales, pasando del 24,0% entre los niños no vacunados al 34,0% en los niños vacunados ($p=0,002$). Los más

frecuentes entre los serotipos emergentes fueron 15A, 15B, 15C, 11A y 35B²⁶.

En Suiza, un cambio sustancial en la CNF y la epidemiología de los serotipos de Sp sugirieron un impacto de PCV13 (OR ajustado: 0,65; IC 95%: 0,45-0,94) sobre la otitis media aguda (OMA) neumocócica y una disminución significativa de los serotipos vacunales, con excepción del serotipo 3. Dentro de

Tabla 4 – Diferencias pre-posvacunación por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños vacunados con PCV según grupos de edad. Cienfuegos 2014-2016

Serotipos	1-5 años n = 555					12-23 meses n = 293					2-5 años n = 262				
	Pre		Post		%Dif ^a	Pre		Post		%Dif	Pre		Post		%Dif
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Serotipos vacunales															
14	13	2,3	4	0,7	−69,6	3	1,0	4	1,4	+40,0	10	3,8	0	0	−100
18C	1	0,2	0	0	−100	—	—	—	—	—	1	0,4	0	0	−100
6B	29	5,2	10	1,8	−65,4	11	3,7	7	2,4	−35,1	18	6,9	3	1,1	−84,0
19F	36	6,5	18	3,2	−50	18	6,1	12	4,1	−32,7	18	6,9	6	2,3	−66,7
23F	18	3,2	9	1,6	−50	7	2,4	5	1,7	−29,1	11	4,2	4	1,5	−64,2
Serotipos relacionados															
6A	26	4,7	27	4,9	+4,3	9	3,1	20	6,8	+119	17	6,5	7	2,7	−58,5
19A	18	3,2	9	1,6	−50	5	1,7	6	2	+17,6	13	5,0	3	1,1	−78,0
Serotipos no vacunales															
10A	1	0,2	0	0	−100	—	—	—	—	—	1	0,4	0	0	−100
10C	1	0,2	0	0	−100	—	—	—	—	—	1	0,4	0	0	−100
11A	2	0,3	8	1,4	+366	1	0,3	5	1,7	+466	1	0,4	3	1,1	+175
15B	7	1,3	6	1,08	−16,9	3	1,0	5	1,7	+70,0	4	1,5	1	0,4	−73,3
15C	3	0,5	8	1,4	+180	2	0,7	3	1,0	+42,8	1	0,4	5	1,9	+375
19C	2	0,4	2	0,4	0	1	0,3	2	0,7	+133	1	0,4	0	0	−100
23A	2	0,4	4	0,7	+75	1	0,3	2	0,7	+133	1	0,4	2	0,8	+100
23B	2	0,4	5	0,9	+125	0	0	5	1,7	—	2	0,8	0	0	−100
29	2	0,4	3	0,5	+25	0	0	2	0,7	—	2	0,8	1	0,4	−50
3	2	0,4	1	0,2	−50	1	0,3	0	0	−100	1	0,4	1	0,4	0
6C	2	0,4	2	0,4	0	1	0,3	2	0,7	+133	1	0,4	0	0	−100
Sin serotipar	17	3,1	9	1,6	−48,4	3	1,0	6	2,0	+100	14	5,3	3	1,1	−79,2

PCVC: vacunas antineumocólicas conjugadas; SNV: serotipos no vacunales (incluye los Sp que están en PCV13 y no están en PCV7-TT); SV: serotipos vacunales incluidos en PCV7-TT; SVR: serotipos vacunales relacionados: 6A, 19A no incluidos en PCV7-TT.

^a Porcentaje de la diferencia entre las proporciones pre y posvacunación.

los serotipos no vacunales se observó un aumento de los serogrupos 11, 15 y 23²⁷. En Brasil, los efectos del uso universal de PCV10 sobre la CNF en la población infantil fueron evidentes, con la casi eliminación de serotipos incluidos en PCV10 (2,5%) cuatro años posteriores a su introducción²⁸. En Sudáfrica, después de la introducción de PCV, se observaron reducciones en la CNF por serotipos vacunales entre niños de 3 meses a 5 años y mujeres de 18 a 45 años de edad infectadas con VIH, tanto en la era PCV7 en 2010, como en la era de PCV13 en 2012²⁹.

Nuestro estudio, si bien se propuso identificar los cambios pre-posvacunación de la CNF, no constituye una evaluación de la eficacia de la vacunación para la protección contra la CNF por *Streptococcus pneumoniae*. Estas y otras preguntas están siendo actualmente investigadas en Cuba a través de diferentes estudios clínico-epidemiológicos en curso.

Si tenemos en cuenta que en la población cubana los niños preescolares constituyen el principal reservorio de la CNF favoreciendo la transmisión a nivel de instituciones escolares y en los propios hogares, los hallazgos de este estudio, aunque por su diseño no permiten atribuir una asociación causal, avalarían la toma de decisiones sobre la necesidad y los beneficios de introducir en Cuba la vacunación antineumocócica para impactar a nivel poblacional sobre la carga de enfermedad invasiva y no invasiva en las edades extremas de la vida por el efecto de inmunidad de rebaño.

No obstante, esta hipótesis deberá ser comprobada en estudios de evaluación de efectividad e impacto planeados en la estrategia cubana. Nuevas investigaciones que exploren la dinámica de transmisión que se establece en los hogares y otros sitios de convivencia, constituyen una alternativa para responder preguntas sobre cuáles serían las mejores estrategias para la reducción sostenida de la enfermedad neumocócica ante el riesgo diario de la reemergencia de serotipos no vacunales.

Conclusiones

Los resultados de este estudio basado en encuestas transversales pre y posvacunación, a pesar de las ya referidas limitaciones de diseño, indican que los niños preescolares cubanos entre 1-5 años vacunados con PCV muestran reducciones superiores al 50% en la frecuencia del estado de portador por serotipos vacunales de Sp. Este hallazgo sugiere que la introducción de la vacunación antineumocócica en Cuba a través del uso de PCV7-TT podría reducir significativamente la carga de CNF en esta población y consecuentemente, la incidencia de enfermedad neumocócica en la población infantil. No deberá perderse de vista a partir de lo observado

en el grupo de 12-23 meses el peligro del reemplazo y su repercusión en la efectividad e impacto de la vacunación.

Financiación

Esta investigación fue financiada por el Instituto Finlay de Vacunas perteneciente al Grupo BioCubaFarma (ID: 600830/2018) y el Fondo para la Investigación, la Ciencia y la Innovación del Ministerio de Ciencias, Tecnología y Medio Ambiente (ID: 0501195-27/2018), ambas de la República de Cuba, con el apoyo técnico-financiero de las instituciones provinciales y nacionales del Sistema Nacional de Salud participantes.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran que no existen conflictos de intereses teniendo en cuenta la no participación en los procesos de investigación básica, preclínica y desarrollo farmacéutico del producto. Dunia M Chávez Amaro, MSc, labora en la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, María F Casanova González, PhD y Nancy N Rodríguez Valladares, en el Hospital Pediátrico Universitario «Paquito Gonzalez Cueto» de Cienfuegos; María E. Toledo-Romaní, PhD, Gilda Toraño Peraza, PhD, trabajan en el Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí» (IPK) de La Habana, todos, perteneciente al Sistema Nacional de Salud. Ninguno de ellos, tiene vínculo contractual, ni recibe financiamiento del centro productor de la vacuna. Nivaldo Linares-Pérez, PhD, Laura M Rodríguez, BsC, Meiby C. Rodríguez, MSc Mayelín Mirabal, MSc, Dagmar García-Rivera, PhD, Yuri Valdés-Balbín, BsC, y Vicente Vérez-Bencomo, son empleados del IFV, centro productor de la vacuna cubana y coordinador de las estrategias relacionadas con el diseño e implementación de las investigaciones clínicas, los estudios de vigilancia y evaluación de impacto del «Proyecto Neumococo».

Agradecimientos

Los autores de este trabajo desean agradecer a todos los científicos, profesionales y especialistas del IFV y del SNS que participan en el «Proyecto Neumococo». Al IFV por apoyar este estudio, y a los equipos locales de investigación de las áreas de salud del municipio de Cienfuegos y el Hospital Pediátrico Universitario «Paquito González Cueto» de Cienfuegos. También los autores agradecen al personal del Laboratorio de Inmunología del IFV y de Referencia Nacional para neumococo del IPK, por su colaboración en el estudio. Especialmente agradecer a:

Grupo de Investigaciones Clínicas, Vigilancia y Evaluación de Impacto del Proyecto Neumococo del Instituto Finlay de Vacunas

Beatriz Paredes, Marlene Armesto, Raúl Mujica, Isabel P. Luis González, Iván Cuevas y Anais Linen

Grupo de Trabajo del Laboratorio de Inmunología Clínica del Instituto Finlay de Vacunas

Amarilis Pérez Baños, Rocmira Pérez Nicado, Aniurka Garcés Hechavarría, Dayana L. Castellanos Almaguer, Yamilka Soroa Millán y Dayle Martínez Bedoya

Grupo de Trabajo de Investigación y Desarrollo del Proyecto Neumococo del Instituto Finlay de Vacunas

Darielys Santana, Marisel Martínez, Ubel Ramirez, Jessy Pedroso, Felix Cardoso, Annette Villar y Humberto González

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:93-104.
2. Gray RM, Converse GM II, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis. 1980;142:923-33.
3. Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jiménez E, Jiménez A, Ramcharran D, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. Acta Méd Costarric. 2012;54:252-61.
4. O'Brien K, Nohynek H, The Who Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:e1-11.
5. Borroto S, Linares N, Toledo M, Mirabal M, Reyes A, Abreu G, et al. Carga hospitalaria y poblacional de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños menores de 5 años. Rev Cubana Pediatr. 2017;89 Supl 1 [consultado 3 Dic 2018] Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/issue/view/7>.
6. Dickinson F, Rodríguez M, Toraño G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. Pediatrics Research International Journal. 2015. Article ID 596251, DOI: 10.5171/2015. 596251 [consultado 28 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.ibimapublishing.com/journals/PRIJ/PRIJ.html>.
7. MINSAP. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pediatría. Ministerio de Salud Pública. La Habana, 2013.
8. Toledo M, Casanova M, Linares N, García D, Toraño G, Barcos I, et al. Prevalence of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Among Children 2-18 Months of Age: Baseline Study Pre Introduction of Pneumococcal Vaccination in Cuba. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:e22-8.
9. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. Vaccine. 2012;30:4717-8.
10. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020; WHO, 2016 [consultado 6 Nov 2018] Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
11. Linares N, Toledo M, Santana D, García A, García D, Valdés Y, et al. From individual to herd protection with pneumococcal vaccines: The contribution of the Cuban pneumococcal conjugate vaccine implementation strategy. Int J Infect Dis. 2017;60:98-102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.011>.
12. González N, Paredes B, Pérez S, Mirabal M, Rivero I, González C, et al. Safety and Immunogenicity of Cuban Antipneumococcal Conjugate Vaccine PCV7-TT in Healthy Adults. MEDICC Rev. 2015;17:32-7.
13. Dotres C, Puga R, Ricardo Y, Broño C, Paredes B, Echemendía V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. Vaccine. 2014;32:5266-70.
14. Dotres C, Linares N, Toledo M, Puga R, Ricardo Y, 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. *Vaccine*. 2018;36:4944-51.
15. Centro de Química Biomolecular. Evaluación de la inmunogenicidad y eficacia del candidato vacunal heptavalente contra neumococos en niños preescolares. FaseII/III (ESCANI). Protocolo de Ensayo Clínico CQB/NEU/14/EC-II/III/03. Centro de Química Biomolecular. La Habana, julio del 2014 [consultado 11 Nov 2018] Disponible en: <http://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000182-Sp>.
 16. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, Valdés-Balbin Y. La vigilancia y la evaluación de impacto como estrategias de salud pública: aportes para la introducción de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae*. *Vacunas*. 2018;19:44-51.
 17. López M, Dell'Olmo M, Pérez A, Nebot M. Diseños evaluativos en salud pública: aspectos metodológicos. *Gac Sanit*. 2011;25 Supl 1:S9-16.
 18. O'Brien K, Nohynek H, The Who Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:e1-11.
 19. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adriani PV, Antoniah M, Harezi KM, et al., on behalf of the WHO Pneumococcal Carriage Working Group. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*. 2014;32:165-79.
 20. R Development Core Team. R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria. 2014. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>.
 21. Cueto Eduardo I. Anuario estadístico. Medisur. 2016;14 [consultado 12 Nov 2018] Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/350>.
 22. Arteaga Valdés B, Selín Ganén M. Colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños como factor indispensable para desarrollar una enfermedad neumocócica: algo para tener en cuenta. *Medisur*. 2015;13:342-3.
 23. Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, Roca A, Usuf E, Hoet B, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and Other Respiratory Bacterial Pathogens in Low and Lower-Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e103293.
 24. Kobayashi M, Conklin LM, Bigogo G, Jagero G, Hampton L, Fleming-Dutra K, et al. Pneumococcal carriage and antibiotic susceptibility patterns from two cross-sectional colonization surveys among children aged <5 years prior to the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine - Kenya, 2009-2010. *BMC Infect Dis*. 2017;17:25, 10.1186/s12879-016-2103-0.
 25. O'Brien KL, Dagan R, Makela HP. Nasopharyngeal carriage. En: Siber GR, Klugman KP, Makela PH, editores. *Pneumococcal Vaccines*. 1st ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2008.
 26. Parra EL, de la Hoz F, Díaz PL, Sanabria O, Realpe ME, Moreno J. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in invasive disease and nasopharyngeal carriage after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2013;31:4033-8.
 27. Allemann A, Frey PM, Brugger SD, Hilty M. Pneumococcal carriage and serotype variation before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccines in patients with acute otitis media in Switzerland. *Vaccine*. 2017;35:1946-53.
 28. Neves FP, Cardoso NT, Snyder RE, Marlow MA, Cardoso CA, Teixeira LM, et al. Pneumococcal carriage among children after four years of routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil: The emergence of multidrug resistant serotype 6C. *Vaccine*. 2017;35:2794-800.
 29. Nzenze SA, Madhi AM, Shiri T, Klugman K, de Gouveia L, Moore D, et al. Imputing the Direct and Indirect Effectiveness of Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Pneumococcal Disease by Surveying Temporal Changes in Nasopharyngeal Pneumococcal Colonization. *Am J Epidemiol*. 2017;186:435-44, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwx048>.