








CIENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y SALUBRISTAS
ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a colonización nasofaríngea en niños vacunados con vacunas antineumocócicas. Cienfuegos 2015-16

Risk factors associated with nasopharyngeal colonization in children vaccinated with pneumococcal vaccines. Cienfuegos, 2015-16

Dunia María Chavez Amaro¹ , María Felicia Casanova González^{1,2} , Nivaldo Linares Pérez³ ,
María Eugenia Toledo Romaní⁴ , Jorge Luis Capote Padrón^{1,2} 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

²Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

³Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo

Chavez Amaro DM, Casanova González MF, Linares Pérez N, ToledoRomaní ME, Capote Padrón JL. Factores de riesgo asociados a colonización nasofaríngea en niños vacunados con vacunas antineumocócicas. Cienfuegos 2015-16. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(2):e3759. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3759>

Recibido: 04 de noviembre del 2020.
Aprobado: 11 de diciembre del 2020.

RESUMEN

Introducción: La colonización nasofaríngea por neumococo se define como el momento inicial en el que la bacteria se aloja en la nasofaringe del individuo.



Objetivo: Estimar la proporción de factores de riesgo asociados a la colonización nasofaríngea por neumococo en niños vacunados con vacunas conjugadas antineumocócicas (PCV).

Material y Métodos: Un año después de la vacunación antineumocócica mediante un ensayo clínico fase II/III, controlado, aleatorizado y doble ciego en niños de 1 a 5 años, se ejecutó un estudio de seguimiento con un diseño casos y controles, tipo caso-caso. El horizonte temporal fue desde noviembre de 2015 hasta abril de 2016. Se incluyó 50 % del total de vacunados en el estudio experimental. El universo lo constituyó los 1 135 niños vacunados en el ensayo clínico. Se siguió un muestreo aleatorio simple y se incluyeron 555 sujetos. Se realizó una encuesta y una toma de muestra de exudado nasofaríngeo. Se presentaron tablas de frecuencias. Se utilizó la

razón de prevalencia como medida de asociación. Se calcularon los intervalos de confianza a 95 % para cada proporción.

Resultados: Tener entre 2 y 5 años actúa como factor protector para la colonización nasofaríngea con respecto al niño pequeño. Convivir con personas mayores de 65 años constituye un factor de riesgo significativamente relacionado con la colonización nasofaríngea.

Conclusiones: La introducción de vacunas antineumocócicas en niños preescolares puede impactar de manera significativa la carga de colonización y en la trasmisión de la enfermedad neumocócica.

Palabras Claves: *Streptococcus pneumoniae*, factores de riesgo, colonización nasofaríngea, vacunas conjugadas antineumocócicas.

ABSTRACT

Introduction: Nasopharyngeal colonization by pneumococci is defined as the initial moment when the bacterium lodges in the nasopharynx of the person.

Objective: To estimate the proportion of risk factors associated with nasopharyngeal colonization by pneumococci in children vaccinated with conjugate pneumococcal vaccines (CPV).

Material and Methods: One year after pneumococcal vaccination, a follow-up case-case-control study was conducted in children aged 1-5 years by means of a phase II/III controlled, randomized, double-blind clinical trial. The time horizon was from November 2015 to April 2016. The study included 50 % of the

total of children vaccinated during the experimental study. The universe consisted of 1135 children who were vaccinated during the clinical trial. A simple random sampling that included 555 persons was applied. A survey was conducted and nasopharyngeal exudate samples were taken. Tables of frequencies were presented. Prevalence ratio was used as a measure of association. Also, 95 % confidence intervals were calculated for each proportion.

Results: Being between the ages of 2-5 years acts as protective factor against nasopharyngeal colonization with respect to the young child. Living with persons older than 65 years is a significantly associated risk factor with nasopharyngeal colonization.



Conclusions: The introduction of pneumococcal vaccines in pre-school children can have a significant impact on colonization burden and the transmission of pneumococcal diseases.

INTRODUCCIÓN

La colonización nasofaríngea (CNF) por neumococo se define como el momento inicial en el que la bacteria se aloja en la nasofaringe del individuo. Este evento puede ocurrir tempranamente en el primer semestre de vida y la ocurrencia subsecuente de enfermedad neumocócica estará mediada por los factores de riesgo asociados. La detección y serotipificación se realiza a partir de exudados nasofaríngeos.⁽¹⁾

Se calcula que entre 25 % y 60 % de los niños en la edad preescolar, 35 % en la edad escolar y 29% de los adultos jóvenes se colonizan por neumococo y que a su vez está relacionada en el caso de los adultos, a la convivencia con lactantes y párvulos.⁽²⁾

En una revisión sistemática publicada en 2014,⁽³⁾ se reportó el efecto indirecto de la vacunación antineumocócica en la reducción de la colonización nasofaríngea en los convivientes de los niños vacunados, así como la disminución de la prevalencia de la CNF por serotipos vacunales en niños menores de 5 años no vacunados y adultos de la comunidad.

La transmisión intrafamiliar del neumococo se ha constatado no solo entre hermanos, sino entre niños y adultos. Se describe que las cepas que colonizan a los ancianos son similares a la de los niños que conviven con ellos. Además, es importante resaltar que en cada episodio de infección respiratoria viral se incrementa

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, risk factors, nasopharyngeal colonization, conjugate pneumococcal vaccines

significativamente el riesgo de colonización nasofaríngea y, por tanto, de enfermedad neumocócica invasiva.⁽⁴⁾

En la revisión de ensayos controlados randomizados, estudios observacionales y de vigilancia desde 1994 hasta 2013 en 14 países,⁽⁵⁾ se encontraron reducciones de las tasas de CNF y ENI por serotipos vacunales. Se sugirió que el impacto de las PCV sobre la disminución en la CNF debe ser incluido como un predictor de efecto indirecto en el proceso de licenciamiento de las vacunas antineumocócicas.

El Sistema Nacional de Salud cubano a pesar de tener como máxima prioridad la vacunación contra enfermedades infecciosas y tener garantizada una elevada cobertura en la población infantil, no ha podido acceder a la vacuna antineumocócica para garantizar coberturas sostenibles en la población infantil por los altos precios de esta en el mercado.

En Cuba, son pocos los estudios poblacionales que documentan los factores de riesgo relacionados con la colonización nasofaríngea, en niños menores de 5 años vacunados con vacunas conjugadas antineumocócicas.

Esta investigación representa la oportunidad de demostrar los factores de riesgo que pueden estar asociados a la colonización nasofaríngea en niños vacunados, previo al registro e introducción de vacunas conjugadas antineumocócicas en el



esquema nacional de vacunación cubano. Teniendo en cuenta esta problemática de salud en nuestro país nos planteamos como **objetivo** estimar la prevalencia de los factores de riesgo

MATERIAL Y MÉTODOS

Un año después de la realización del estudio experimental tipo ensayo clínico de no inferioridad, fase II/III, aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la seguridad y la respuesta inmune del candidato vacunal cubano heptavalente conjugado (PCV7-TT) comparado con la vacuna comercial Prevnar13[®], en niños de 1 a 5 años en el municipio de Cienfuegos, se condujo un estudio de seguimiento anidado en el ensayo clínico, con un diseño casos y controles tipo caso-caso (*case crossover*) donde cada individuo actuó como su propio control.

El horizonte temporal del estudio fue entre noviembre de 2015 y abril de 2016 donde se realizó la toma de muestra de exudados nasofaríngeos.

El universo de estudio lo constituyó los 1 135 niños vacunados en el ensayo clínico fase II/III. Se siguió un muestreo probabilístico, tipo aleatorio simple y se calculó una muestra que representó 50% del total de vacunados, con una precisión de 5 %, nivel de significación de 95 % y un estimado de pérdidas alrededor de 20 %.

Se elaboraron dos listas de aleatorización; una, denominada lista de selección y otra lista de reemplazo. Ambas fueron generadas mediante el lenguaje S, implementación R, versión 3.1.2 o posteriores.⁽⁶⁾

Si un niño vacunado seleccionado aleatoriamente se trasladó de residencia o no cumplió con los

asociados a colonización nasofaríngea por neumococo en niños vacunados con vacunas conjugadas antineumocócicas.

criterios para la toma de muestra (salida del estudio), se procedió a su reemplazo con 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 fueron: a) niño vacunado no existente al momento de la visita (ejemplo: dirección incorrecta, mudanza), b) padres/tutores de niños vacunados con facilidades de horario para entrevista no factible (ejemplo: después de las 5:00 p.m.) y c) padre/tutor de niño vacunado ausente al momento de la visita de campo y después de dos nuevas visitas sin éxito. Se incluyeron finalmente 555 sujetos.

Se excluyeron del estudio los niños que recibieron tratamiento antibiótico siete días previos a la toma de muestra o que los padres no firmaron el consentimiento informado. Se aplicó una encuesta a los padres para determinar las características sociodemográficas y los factores asociados a los cambios en la colonización nasofaríngea en los niños vacunados.

A cada sujeto se le realizó una única toma de muestra de exudado nasofaríngeo. La recolección de la muestra de exudado nasofaríngeo fue realizada por licenciados en microbiología previamente capacitados. Se utilizaron hisopos estériles, flexibles de nylon flocado (COPAN, Italia). Los procedimientos de conservación,



transporte de muestra, aislamiento, identificación y serotipificación fueron conducidos por el Laboratorio de Inmunología del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, año 2013.⁽⁷⁾

El control de calidad de la serotipificación se realizó en el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, de Cuba.

Los encuestadores se capacitaron por la autora de la investigación y al final de cada día, todos los cuestionarios y registros fueron revisados detalladamente con el fin de asegurar la calidad de la información e identificar errores en el registro de información.

Las principales variables del estudio fueron: edad, sexo, lugar de procedencia; colonización nasofaríngea por serotipos vacunales (1,5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F) y relacionados (6A y 19A); factores de riesgo individuales (lactancia materna, enfermedades respiratorias asociadas a la infección por neumococo, hospitalización previa en el último año, uso de antibiótico, asistencia a círculos infantiles); y factores de riesgo del hogar (exposición al cigarro, número de personas en el hogar).

Se utilizó la razón de prevalencia como medida de asociación, con intervalos de confianza a 95 % para cada proporción y el nivel de significación para una $p \leq 0.05$.

En el análisis bivariado, se describieron los factores de riesgo seleccionados en niños que eliminaron el estado de portador postvacunación (cambio de CNF + a CNF-). De igual forma se realizó con los que no adquieren la CNF (cambio

de CNF-a CNF-). En este nivel analítico, se estimó la asociación de factores de riesgo para la eliminación y la no adquisición de la CNF por serotipos vacunales (SV) y por serotipos vacunales más relacionados (SV + SR) en individuos vacunados.

Se realizaron estimaciones de la fuerza de asociación entre la vacunación con PCV y la colonización nasofaríngea en dos subgrupos: cuando la CNF fue por serotipos vacunales (SV) y cuando fue por serotipos vacunales más serotipos relacionados (SV+SR). En todos los casos se obtuvo la OR-P, con sus intervalos de confianza a 95 %, ajustado por grupos de edad considerados en el estudio.

La investigación cumplió los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.⁽⁸⁾ Se cumplió con el deber médico de velar por el bienestar de cada sujeto, respetar los derechos de los niños incluidos en la investigación y se cumplieron los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Científica (CEI) del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) y de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Raúl Dorticós Torrado” de Cienfuegos.

En todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado firmado por los padres o tutores de los niños incluidos en el estudio, para la realización de la encuestas y proceder médico.

El estudio es presentado en correspondencia con las normas internacionales estandarizadas



(STROBE), para reportar estudios observacionales.⁽⁹⁾

El diseño analítico elegido para el estudio de seguimiento tiene como *limitación* la ausencia de un grupo de comparación concurrente, pues el sujeto de estudio actúa como su propio control en dos cortes transversales independientes. La evaluación de los factores de riesgo asociados a los cambio de la CNF, un año después de la vacunación, limita el conocimiento sobre la

dinámica de exposición/eliminación/adquisición de la colonización nasofaríngea. No obstante, al considerar la selección aleatoria de la submuestra y la rigurosidad en la medición del estado de exposición e implementación de la vacunación a través del ensayo clínico controlado, sugiere que no exista una subestimación de la eficacia de la intervención entre los expuestos a la vacunación.

RESULTADOS

Del total de niños elegibles (1 135 vacunados en el ensayo clínico con vacunas conjugadas antineumocócicas), se incluyeron 555 niños distribuidos en grupos de edades, 293 (52,8 %)

correspondieron al grupo de edad de 12 a 23 meses y 262 (47,2 %) al grupo de 2 a 5 años, como se observa en la Figura.

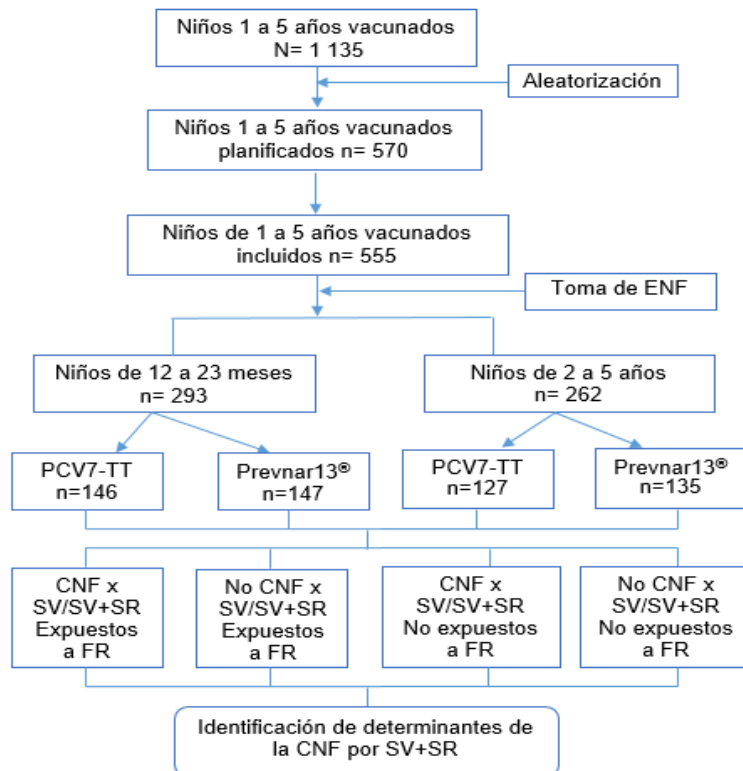


Fig. - Diagrama de flujo del estudio de los factores de riesgo asociados a la colonización nasofaríngea un año después de la administración de PCV.



Las características demográficas de los vacunados incluidos en el estudio se presentan en la Tabla 1. Existió predominio del sexo

masculino (53,5 %). Las áreas de salud I y III aportaron 55,4 % de los niños estudiados.

Tabla 1 - Distribución de los niños por grupos de edad y características demográficas

Características demográficas		1-5 años N=555		12-23 meses N=293		2-5 años N=262	
		No.	%	No.	%	No.	%
Sexo	Femenino	258	46,5	129	44	129	49,2
	Masculino	297	53,5	164	56	133	50,8
Área de salud	I	164	29,5	58	19,8	106	40,5
	III	144	25,9	45	15,4	99	37,8
	V	130	23,4	73	24,9	57	21,8
	VI	37	6,7	37	12,6	0	0
	Otras	80	14,4	80	27,3	0	0

En el análisis de los cambios en la CNF de los 555 niños estudiados (Tabla 2), se constató que en el grupo de 12 a 23 meses se eliminó la CNF en más de 70 % al año de ser vacunados con PCV. De manera similar, en el grupo de 2 a 5 años la eliminación de los serotipos vacunales y

relacionados resultó superior a 80 %, tanto para los vacunados con PCV7-TT como para los vacunados con Prevnar 13®. Es importante destacar que para ambas vacunas y edades, los niños no adquirieron la colonización por neumococo en más de 97 %.

Tabla 2 - Cambios en la colonización nasofaríngea según vacunas y serotipos vacunales y relacionados

Edad / SV-SR	Eliminación de la CNF (+ a -)						No adquiere CNF (- a -)					
	PCV7-TT			Prevnar13®			PCV7-TT			Prevnar13®		
	N1	n1	%	N1	n1	%	N2	n2	%	N2	n2	%
12-23 meses (N: 293)												
6B	4	4	100	7	7	100	142	138	97,0	140	137	97,9
14	0	0	0	3	3	100	146	143	98,0	144	143	99,3
18C	0	0	0	0	0	0	146	146	100	147	147	100
19F	8	8	100	10	7	70,0	138	135	98,0	137	131	95,6
23F	5	4	80,0	2	2	100	141	138	98,0	145	144	99,3
6A	2	2	100	7	6	85,7	144	132	92,0	140	133	95,0
19A	3	3	100	2	2	100	143	139	97,0	145	143	98,6



2-5 años (N: 262)												
6B	7	7	100	11	11	100	120	118	98,0	124	123	99,2
14	4	4	100	6	6	100	123	123	100	129	129	100
18C	1	1	100	0	0	0	126	126	100	135	135	100
19F	10	10	100	8	7	87,5	117	115	98,0	127	124	97,6
23F	2	2	100	9	8	88,9	125	123	98,0	126	125	99,2
6A	11	9	81,8	6	5	83,3	116	115	99,0	129	126	97,7
19A	6	6	100	7	6	85,7	121	119	98,0	128	128	100

Leyenda: CNF: colonización nasofaríngea; SV: Serotipos vacunales; SR: Serotipos relacionados. N1: colonizados prevacunación; n1: eliminan la colonización postvacunación; N2: no colonizados prevacunación; n2: no colonizados postvacunación.

Al evaluar los factores de riesgo asociados a la eliminación y no adquisición de los serotipos vacunales y relacionados en los niños vacunados con las PCV (Tabla 3), se encontró que la edad de

2 a 5 años estuvo significativamente relacionada a la eliminación ($p= 0,0383$) y la no adquisición ($p=0,0069$) de estos serotipos.

Tabla 3 - Factores de riesgo asociados con la eliminación y no adquisición de la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales y relacionados en niños vacunados con PCVs

Serotipos vacunales y relacionados				
Factores de riesgo	Eliminación		No adquisición	
	<i>p</i>	OR IC95%	<i>p</i>	OR IC95%
Factores individuales				
Edad (2-5 años)	0,0383	0,36 (0,13-0,96)	0,0069	0,40 (0,19-0,80)
Lactancia materna exclusiva hasta los seis meses	0,634	0,73 (0,26-1,94)	0,8816	0,91 (0,48-1,17)
Previa hospitalización en el último año	1	0,97 (0,02-9,3)	0,197	1,97 (0,55-5,86)
Uso de antibiótico en los últimos 2 meses	0,3911	0,53 (0,12-1,74)	1	1 (0,48-1,98)
Infección respiratoria en los últimos 30 días	0,5692	0,62 (0,11-2,36)	0,3595	1,46 (0,68-3)
Más de cinco episodios de infecciones respiratorias en el último año	0,463	1,55 (0,56-4,22)	0,9453	1,07 (0,56-2,02)
Factores del hogar				



Compartir la habitación con más de dos personas	0,3202	0,49 (0,11-1,62)	0,6243	0,79 (0,35-1,64)
Exposición al cigarro	0,8121	1,24 (0,44-3,37)	0,6673	0,83 (0,41-1,60)
Cohabitar con niños menores de 5 años	0,9773	1,16 (0,34-3,48)	0,2882	1,5 (0,73-2,98)
Cohabitar con mayores de 65 años	0,2281	1,95 (0,55-6,13)	0,1088	1,83 (0,86-3,72)

SV: Serotipos vacunales; SR: Serotipos relacionados

De manera general es importante destacar, que la edad entre 2 y 5 años actúa como factor protector para la colonización nasofaríngea con respecto al niño pequeño y a su vez convivir con

personas mayores de 65 años constituye un factor de riesgo relacionado con la colonización nasofaríngea.

DISCUSIÓN

Es importante resaltar que a pesar de la prevalencia de la enfermedad neumocócica invasiva, la colonización nasofaríngea por neumococo tiene mayor significación para el entorno que para el propio colonizado debido a la potencial contagiosidad.⁽¹⁰⁾

Numerosas investigaciones han demostrado una disminución de la prevalencia de enfermedad neumocócica invasiva y en la CNF por serotipos vacunales asociado al uso rutinario de vacunas conjugadas antineumocócicas,^(11,12,13) pero no existe hasta la fecha una evidencia clara del tiempo que demora la adquisición de un nuevo episodio de colonización, sobre todo por serotipos emergentes.^(14,15) Clásicamente se han asociado varios factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad neumocócica, entre ellos, las edades extremas, área geográfica, malas condiciones socioeconómicas, hacinamiento, asistencia a guarderías o círculos infantiles,

inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infecciones respiratorias previas o concomitantes (principalmente las de origen vírico), convivencia con mayores de 65 años y niños menores de 5 años de edad, estar enfermo con el virus de inmunodeficiencia humana, leucosis o linfomas. Se describen además, enfermedades respiratorias crónicas, trastornos cardíacos, renales, alcoholismo, y tabaquismo, sobre todo en los adultos.⁽¹⁶⁾

Las edades en que frecuentemente se produce la colonización nasofaríngea van desde un mes de vida hasta los 5 años y se corresponde precisamente con la mayor incidencia de la enfermedad neumocócica. Se estima que prácticamente todos los niños en algún momento de su etapa preescolar han sido colonizados por neumococo.⁽²⁾

Resulta conocida la presencia de factores que limitan la eliminación del neumococo de la nasofaringe, entre ellos se describen



hacinamiento, asistencia a círculos infantiles, exposición al humo del cigarro y uso rutinario de antibióticos, entre otros.⁽¹⁷⁾ La convivencia con mayores de 65 años se encontró como factor de riesgo asociado a la colonización nasofaríngea por neumococo. Nos gustaría resaltar que varios autores coinciden que además, el sexo, el hacinamiento, los productos de uso doméstico para cocinar y convivir con menores de 5 años son factores asociados a la CNF por neumococo.^(14,18) Abdullahi y colaboradores⁽¹⁹⁾ observaron durante dos años en 2 840 niños, de 3 a 59 meses de edad, que 1 868 estaban colonizados por neumococo (65,77 %). Describieron además, la transmisión y prevalencia de los 28 serotipos más frecuentes encontrados. Se demostró que la adquisición estaba fuertemente relacionada con la prevalencia del neumococo en la población y con los mecanismos de eliminación dependientes de la madurez inmunológica.

La transmisión intrafamiliar del neumococo se ha constatado no solo entre hermanos, sino entre

niños y adultos. Se describe que las cepas que colonizan a los ancianos son similares a la de los niños que conviven con ellos. Además, es importante resaltar que en cada episodio de infección respiratoria viral se incrementa significativamente el riesgo de colonización nasofaríngea y por tanto de enfermedad neumocócica invasiva.⁽²⁰⁾

Los resultados del contexto cubano no difieren significativamente de reportes sobre este tema en otras regiones del mundo, donde se demuestra que la colonización nasofaríngea se asocia a varios factores de riesgo como edad, zona geográfica, hacinamiento, uso de antibióticos, convivencia con ancianos, entre otros.^(21,22,23) Los autores consideran que la conducción basada en buenas prácticas clínicas y el respeto de los principios y consideraciones éticas añaden confiabilidad y robustez a los resultados que se presentan.

CONCLUSIONES

La colonización nasofaríngea por neumococo está mediada por factores de riesgo que pueden favorecer la eliminación y no adquisición de serotipos de neumococo vacunales y

relacionados. La CNF es un proceso dinámico, cambiante, prevenible y puede modificarse con las vacunas antineumocócicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos al Instituto Finlay de Vacunas para apoyar este estudio y a los equipos locales de investigación de las áreas de salud del municipio de Cienfuegos y el Hospital Pediátrico Provincial "Paquito González Cueto"; así como también al personal del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo-IPK de La Habana, por su colaboración en este trabajo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Usuf E, Badji H, Bojang A, Jarju S, Ikumapayi U, Antonio M, *et al.* Pneumococcal carriage in rural Gambia prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine: a population-based survey. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2015 Jul [Citado 15/10/2018];20(7):871-9. Disponible en: <http://doi.org.10.1111/tmi.12505>
2. Ojal J, Hammitt L, Gaiho J, Scott J, Goldblatt D. Pneumococcal conjugate vaccine induced IgG and nasopharyngeal carriage of pneumococci: Hyporesponsiveness and immune correlates of protection for carriage. *Vaccine* [Internet]. 2017 Aug [Citado 15/10/2018];35:4652-7. Disponible en: <http://doi.org.10.1016/j.vaccine.2017.05.088>
3. Loo J, Conklin L, Fleming K, Knoll M, Park D, 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* [Internet]. 2014 Jan [Citado 15/10/2018];33(Suppl.2):S161-71. Disponible en: <http://doi.org.10.1097/INF.0000000000000084>
4. Ricketson L, Conradi N, Vanderkooi O, Kellner J. Changes in the Nature and Severity of Invasive Pneumococcal Disease in Children Before and After the Seven-valent and Thirteen-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Programs in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018 Jan [Citado 15/10/2018];37(1):22-7. Disponible en: <http://doi.org.10.1097/INF.0000000000001709>
5. Davis S, Deloria M, Kassa H, O'Brien K. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine* [Internet]. 2013 Dic [Citado 15/10/2018];32(1):133-45. Disponible en: <http://doi.org.10.1016/j.vaccine.2013.05.005>
6. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, [Internet]. Vienna: Foundation for Statistical Computing; 2018 [Citado 15/10/2018]. Disponible en: <https://www.gbif.org/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
7. Satzke C, Turner P, Virolainen Julkunen A, Adriang P, Antoniah M, Harei KM, *et al.* 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* [Internet]. 2013 Dec [Citado 15/10/2018];32(1):165-79. Disponible en: <http://doi.org.10.1016/j.vaccine.2013.08.062>
8. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. [Internet]. Brasil: Asociación Médica Mundial; 2014 [Citado 15/10/2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013>
9. Elma E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gotschee P, Vandenbroucke J, *et al.* Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008; 22



(2): 144-50.

10. Watson D, Musher D, Jacobson J, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis*. 1993 Nov; 17 (5): 913-24.

11. McFarland M, Szasz T, Zhou J, Motley K, Sivapalan J, Isaacson Schmid M, *et al*. Colonization with 19F and other pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children in St. Louis, Missouri, USA. *Vaccine* [Internet]. 2017 Aug [Citado 15/10/2018];35(34):4389-95. Disponible en: <http://doi.org.10.1016/j.vaccine.2017.06.047>

12. Castañeda E, Agudelo C, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega E, *et al*. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 May [Citado 15/10/2018];12:124. Disponible en: <http://doi.org.10.1186/1471-2334-12-124>

13. Lee J, Yun K, Choi E, Kim S, Lee S, Lee H. 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* [Internet]. 2017 Sep [Citado 15/10/2018];32(9):1431-9. Disponible en: <http://doi.org.10.3346/jkms.2017.32.9.1431>

14. Kim Y, LaFon D, Nahm M. Indirect Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccines in National Immunization Programs for Children on Adult Pneumococcal Disease. *Infect Chemother* [Internet]. 2016 Dec [Citado

15/10/2018];48(4):257-66. Disponible en: <http://doi.org.10.3947/ic.2016.48.4.257>

15. Vila A, Ochoa O, Hospital I, De Diego C, Satué E, Bladé J, *et al*. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Nov; 12 (11): 2953-8.

16. Ochoa O, Hospital I, Vila A, Aragón M, Jarrod M, de Diego C, *et al*. Prevalence of high, medium and low-risk medical conditions for pneumococcal vaccination in Catalonian middle-aged and older adults: a population-based study. *BMC Public Health* [Internet]. 2017 Jun [Citado 15/10/2018];17(1):610. Disponible en: <http://doi.org http://doi.org.10.1186/s12889-017-4529-8>

17. Cohen C, Von Mollendorf C, de Gouveia L, Lengana S, Meiring S, Quan V, *et al*. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in South African children: a case-control study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2017 Mar [Citado 15/10/2018];5(3):e359-e369. Disponible en: [http://doi.org.10.1016/S2214-109X\(17\)30043-8](http://doi.org.10.1016/S2214-109X(17)30043-8)

18. Picazo J, Ruiz J, Casado J, Negreira S, Baquero F, Hernández T, *et al*. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb [Citado 15/10/2018];12(2):e0172222. Disponible en:

<http://doi.org.10.1371/journal.pone.0172222>

19. Abdullahi O, Karani A, Tigoi C, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, *et al*. Rates of acquisition and



clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynges of children in Kilifi District, Kenya. *J Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct [Citado 15/10/2018];206(7):1020-9. Disponible en:

<http://doi.org.10.1093/infdis/jis447>

20. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Pakhomov A, Kulichenko T, Ivanenko A, *et al.* Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015 Mar [Citado 15/10/2018];34(3):255-60. Disponible en:

<http://doi.org.10.1097/INF.0000000000000554>

21. Zhou J, Isaacson M, Utterson E, Todd E, McFarland M, Sivapalan J, *et al.* Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal colonization in children and antimicrobial susceptibility profiles of carriage isolates. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct [Citado 15/10/2018];39:50-2.

Disponible en:

<http://doi.org.10.1016/j.ijid.2015.08.010>

22. Menezes A, Azevedo J, Leite M, Campos L, Cunha M, Carvalho Mda G, *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in an urban setting in Brazil prior to PCV10 introduction. *Vaccine* [Internet]. 2016 Feb [Citado 15/10/2018];34(6):791-7. Disponible en:

<http://doi.org.10.1016/j.vaccine.2015.12.042>

23. Nzenze S, Madhi S, 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* [Internet]. 2017 Aug [Citado 15/10/2018];186(4):435-44. Disponible en:

<http://doi.org>

<http://doi.org.10.1093/aje/kwx048>

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. Dr.C. Dunia M Chávez Amaro, labora en la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; Dr.C. María F. Casanova González, MSc. Dr. Jorge L Capote Padrón, en el Hospital Pediátrico Universitario “Paquito Gonzalez Cueto” de Cienfuegos; Dr.C. María E. Toledo-Romaní, labora 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. Dr.C. Nivaldo Linares-Pérez, es empleado 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”.



Contribución de autoría

DMCA: Conceptualización y metodología del estudio, curación de datos, análisis formal, redacción del manuscrito original, coordinación de la investigación.

MFCG: Conceptualización y metodología del estudio, curación de datos, análisis formal, redacción del manuscrito original, coordinación de la investigación.

NLP: Conceptualización y metodología del estudio, curación de datos, análisis formal, redacción del manuscrito original.

METR: Conceptualización y metodología del estudio, curación de datos, análisis formal, redacción del manuscrito original.

JLCP: Revisión y edición del manuscrito.

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

