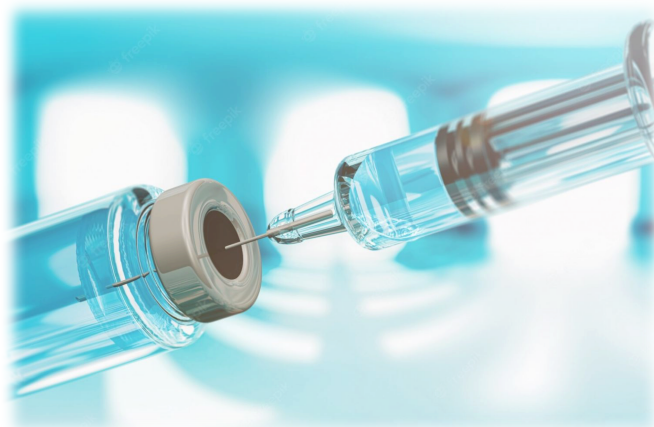


**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL
“PEDRO KOURÍ”**



**Estimación del impacto poblacional de la introducción de
la vacuna antineumocócica cubana PCV7-TT en niños
preescolares en China continental. 2010-2020**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor
en Ciencias Médicas**

Autora: Xu Han

La Habana, 2022

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL
“PEDRO KOURÍ”

**Estimación del impacto poblacional de la introducción de
la vacuna antineumocócica cubana PCV7-TT en niños
preescolares de China continental. 2010-2020**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas

Autora: Dra. Xu Han

Tutora: Dra. María Eugenia Toledo Romaní, Dr.C

La Habana, 2022

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar agradeciendo a mi tutora Maria Eugenia Toledo Romani, por guiarme de manera incondicional en mi camino de la ciencia, por sus consejos, su apoyo constante y su dedicación.

Gracias a los miembros del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo en nuestro Instituto, al personal del Instituto Finlay de Vacunas, a los equipos locales de investigación de las áreas de salud del municipio de Cienfuegos, y a la profesora Patricia Lorenzo Luaces del Centro de Inmunología Molecular, por sus colaboraciones en este estudio.

Gracias a los profesores del departamento de Epidemiología, quien me brindan ayudas en mi formación profesional durante todos estos años. Al profesor Waldemar por su apoyo en el análisis estadístico de los resultados, y a la doctora Niurka por la revisión de estos documentos. A todo el personal docente, en especial a la profesora Martica, Maribel y Malelys, porque siempre me brindan el respaldo necesario.

Gracias a mi buen amigo Xiang Kong y sus familiares por irradiarme paz en todo momento. Por último, quiero expresar mis agradecimientos a mis padres quien me apoyan en espiritualidad y economía en el camino de la investigación científica, a mi esposo Haiyang Yu por apoyarme en los momentos más difíciles, para poder cumplir este sueño que espero hoy se haga realidad.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

AMC	Amoxicilina-ácido clavulánico
AMX	Amoxicilina
CHL	Cloranfenicol
CLI	Clindamicina
CNF	Colonización nasofaríngea
CRO	Ceftriaxona
CTX	Cefotaxima
CXM	Cefuroxima
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
ENNI	Enfermedad neumocócica no invasiva
ERI	Eritromicina
E-test	Epsilomer test
IPM	Imipenem
IRA	Infección respiratoria aguda
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LZD	Linezolid
LVX	Levofloxacin
MEM	Meropenem
MBE	Medicina basada en la evidencia
MP-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa múltiple
OMA	Otitis media aguda
OXA	Oxacilina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCVs	Vacunas antineumocócicas conjugadas
PCV7	Vacuna antineumocócica heptavalente conjugada
PCV7-TT	Vacuna antineumocócica heptavalente conjugada al toxoide tetánico
PCV10	Vacuna antineumocócica 10-valente conjugada
PCV13	Vacuna antineumocócica 13-valente conjugada
PEN	Penicilina

PNI	Programa nacional de inmunizaciones
SIREVA	Sistema Regional de Vacunas
SXT	Trimetoprima-sulfametoxazol
TCY	Tetraciclina
VAN	Vancomicina

SÍNTESIS

S.pneumoniae es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, la OMS recomienda la inclusión de las PCVs a nivel global. Debido a su elevado precio, no están incluidas en el PNI de China. La introducción de la vacuna cubana PCV7-TT podría ser una alternativa costo-efectiva. **Objetivo:** Estimar el impacto poblacional de la introducción de la PCV7-TT en niños preescolares de China continental a partir de resultados de estudios conducidos en la provincia de Cienfuegos. **Metodología:** Se realizó una investigación de síntesis y análisis de evidencias con horizonte temporal de 2019-2022. Se combinan la revisión narrativa, la revisión de alcance, el metaanálisis y la estimación del impacto basado en modelos validados para otras vacunas. **Resultados:** La prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* y la carga de incidencia y mortalidad de ENI en niños menores de cinco años resultan comparable en Cuba y China. La PCV7-TT alcanza un 70% de cobertura en las cepas invasivas de los niños menores de cinco años, y resultaría en más de 128,795 casos evitados. **Conclusión:** El impacto poblacional la introducción de PCV7-TT en niños menores de cinco años con elevadas coberturas resultaría incluso superior al de Cuba.

TABLA DE CONTENIDOS	Pág
INTRODUCCIÓN.....	1
Problema científico	4
Hipótesis.....	4
Objetivos	5
Novedad científica	5
Valor metodológico	6
Valor práctico.....	6
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	7
I.1. Streptococcus pneumoniae (neumococo)	7
I.1.1. Patogénesis.....	7
I.1.2. Colonización nasofaríngea por neumococo en niños.....	8
I.1.3. Epidemiología de la enfermedad neumocócica.....	9
I.1.4. Métodos de identificación en el laboratorio	16
I.2. Carga mundial de las enfermedades neumocócicas.....	18
I.3. Perfil de circulación de serotipos de neumococo	19
I.4. Resistencia antimicrobiana de neumococo	22
I.5. Sistema de salud de China.....	24
I.6. Vacunas y vacunación antineumocócica	27
I.7. Estimación de impacto de la vacunación	32
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
II.1. Diseño general	35
II.2. Técnicas y procedimientos	35
II.2.1. Para dar salida al objetivo 1	35
II.2.2. Para dar salida al objetivo 2	36
II.2.3. Para dar salida al objetivo 3	38
II.2.3.1. Prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en niños de China continental	38
II.2.3.2. Estimación de impacto de programa de vacunación con PCV7-TT en niños menores de 5 años en China continental a partir de los datos de Cuba.....	41

II.3. Consideraciones éticas	45
II.4. Limitaciones	46
CAPÍTULO III. RESULTADOS	48
III.1. Colonización nasofaríngea por <i>S.pneumoniae</i> carga de incidencia y mortalidad de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de cinco años en China y Cuba	48
III.1.1. Colonización nasofaríngea por <i>S.pneumoniae</i>	48
III.1.2. Enfermedad neumocócica invasiva	50
III.2. Distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de <i>S.pneumoniae</i> en la población pediátrica de China.	53
III.3. Impacto poblacional de la introducción de la vacuna antineumocócica cubana PCV7-TT en China continental	64
III.3.1. Prevalencia de serotipos vacunales causantes de ENI en niños de China y Cuba.....	64
III.3.2. Estimación del impacto de la introducción de PCV7-TT en China continental a partir de los datos de Cuba.....	71
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	79
CONCLUSIONES.....	93
RECOMENDACIONES	94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS	124

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (*S.pneumoniae*) es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, es el agente causal más común de neumonía bacteriana en niños. De los más de 100 serotipos de *S.pneumoniae*, las vacunas antineumocócicas disponibles se dirigen a los serotipos más prevalentes a nivel mundial.⁽¹⁾ Actualmente, están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas: las conjugadas de uso en la población pediátrica y las de polisacáridos que son más eficaces en adultos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCVs) en los programas de inmunización infantil a nivel global.⁽²⁾ En 2000 se otorgó la autorización oficial a una vacuna para niños que protege contra siete serotipos de *S.pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), llamada PCV7. Esta vacuna es conjugada; se expandió en 2010 para proteger contra 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y cambió su nombre a PCV13.

Se ha demostrado que las PCVs son herramientas poderosas para reducir no solo la morbilidad por *S.pneumoniae* sino también la resistencia antimicrobiana.⁽³⁾ La resistencia de *S.pneumoniae* a los medicamentos antimicrobianos se ha elevado dramáticamente a nivel mundial con el uso generalizado de los antibióticos en las últimas tres décadas.⁽⁴⁾ Sin embargo, las cepas resistentes se han reducido debido a la introducción de las vacunas

antineumocócicas. En muchos países, la resistencia antimicrobiana sigue siendo muy grave por el abuso de antibióticos y la aplicación limitada de las vacunas.

La enfermedad neumocócica es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en niños de China.⁽⁵⁾ En el período del 2010 a 2015, murieron cada año 350,000 niños menores de cinco años por neumonía.⁽⁶⁾ Por otro lado, se informó que el problema de la resistencia a múltiples fármacos de *S.pneumoniae* era grave en los niños chinos, con una incidencia que alcanzaba el 46,1% en enfermedad neumocócica invasiva (ENI).⁽⁷⁾

En el contexto de países como China, las vacunas se dividen en las que deben ser vacunadas y proporcionadas de forma gratuita por el Estado (vacunas de Clase I) y las que se vacunan por cuenta propia (vacunas de Clase II), según los deseos de los ciudadanos. La PCV7 fue autorizada en 2008 para su uso en China continental. Debido a su alto precio de importación, esta vacuna no se incluye en el programa nacional de inmunizaciones (PNI). En general, las tasas de cobertura de esta vacuna son bajas, alcanzando en 2016 el 10% de los niños.⁽⁸⁾ La PCV13 fue autorizada para su uso en China continental desde noviembre de 2016, pero tampoco se ha incluido en el PNI por el elevado precio en el mercado.

En 2020, 146 (63%) países habían introducido las PCVs en su PNI, El 55%

de los lactantes del mundo no están recibiendo las PCVs,⁽⁹⁾ incluyendo a Cuba la cual tampoco ha iniciado la vacunación antineumocócica, en respuesta a restricciones financieras. Desde el año 2006, investigadores del Instituto Finlay de Vacunas (IFV) en colaboración con diversas instituciones del Sistema Nacional de Salud como Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), iniciaron el “Proyecto Neumococo”, consistente en la concepción y desarrollo de la PCV7-TT que incluye los serotipos 1, 5, 6B, 14, 18C y 23F. Los serotipos 4 y 9V no se incluyeron, porque registran una prevalencia inferior a 1 y 5 a nivel mundial. Además, se espera obtener protección cruzada para los serotipos 6A y 19A.⁽¹⁰⁾

La estrategia cubana propone introducir la PCV7-TT a un menor precio, menor número de dosis con una alta cobertura y al menos con la misma eficacia, efectividad e impacto en salud, respecto a las vacunas existentes.⁽¹¹⁾ Esta vacuna ha sido diseñada para ser utilizada en Cuba y otros países por su composición; conteniendo serotipos con elevada frecuencia a nivel mundial.

La toma de decisiones sobre la introducción de una vacuna requiere de estudios con un rigor elevado para sintetizar las evidencias disponibles y que permitan realizar estimaciones del impacto poblacional; empleando el marco propuesto por Halloran que es el marco más utilizado internacionalmente y recomendado para estimación del impacto de programa de vacunación.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Además se necesita de las consideraciones relativas al costo efectividad y las

definiciones de la población meta. De esta manera es posible valorar el efecto en términos de casos por enfermedad neumocócica y muerte evitada en niños por la introducción de la vacuna en una región; considerando la cobertura de serotipos y la cobertura de vacunación.

Problema científico

¿Son comparables la colonización nasofaríngea (CNF) y la carga de incidencia y mortalidad de ENI en niños menores de cinco años en China y Cuba?

¿Cómo es la distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en la población pediátrica de China en 2010-2020?

¿Qué impacto podría tener la introducción de la PCV7-TT en China en forma de campaña, en diferentes escenarios de cobertura, sobre la carga poblacional de la ENI en niños menores de cinco años?

Hipótesis

La introducción de la PCV7-TT en los niños menores de cinco años en China producirá una reducción de la ENI por serotipos vacunales similar a la reportada en Cuba, si se consideran las distribuciones de serotipos de *S.pneumoniae* detectadas en la población pediátrica de ambos países en el periodo 2010-2020.

Objetivos

General

Evaluar el impacto poblacional de la introducción de vacuna antineumocócica cubana PCV7-TT en niños preescolares en China continental.

Específicos

1. Comparar la CNF y la carga de incidencia y mortalidad de ENI en niños menores de cinco años en China y Cuba.
2. Explorar la distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en la población pediátrica de China.
3. Estimar el impacto poblacional de la introducción de PCV7-TT en China continental a partir de resultados de estudios conducidos en la provincia de Cienfuegos.

Novedad científica

- Se sintetizan apartir de estudios publicados de las primeras evidencias en China continental sobre la CNF, la carga de incidencia y mortalidad de ENI, la distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en la población pediátrica.
- Se realiza el primer análisis de cobertura de serotipos en China para considerar la introducción de la vacuna cubana PCV7-TT.
- Se realizan las primeras estimaciones de impacto poblacional de una vacuna antineumocócica en China continental considerando no

solamente la cobertura de serotipos, sino también la cobertura de vacunación.

Valor metodológico

- Se utiliza diseño de intervenciones complejo (estudios híbridos) para arribar a conclusiones válidas sobre las decisiones en salud pública de introducción de vacunas.
- Se utiliza el marco de medicina basada en evidencia para arribar a conclusiones válidas y rigurosas sobre la distribución de serotipos de *S.pneumoniae* en niños menores de cinco años de China continental.

Valor práctico

III. La metodología de estudio puede ser utilizada por estudiantes y tomadores de decisiones para definir estrategia en salud pública.

IV. Los resultados constituirán evidencias para la decisión de introducir la vacunación antineumocócica en niños menores de cinco años en China.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

I.1. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

Es un diplococo Gram-positivo encapsulado, suele colonizar la nasofaringe humana, y se transmite principalmente a través de gotículas respiratorias. El *S.pneumoniae* es un microorganismo responsable de infecciones graves en la edad pediátrica, produciendo un espectro de enfermedades que van desde infecciones de buen pronóstico y manejo sencillo como otitis media aguda y sinusitis hasta infecciones invasivas como bacteremia, meningitis y neumonía así como complicaciones derivadas de estas.⁽¹⁵⁾

Existen varios factores que contribuyen a su virulencia, dentro de ellos la cápsula polisacárida es un factor esencial. La cápsula es una estructura externa a la pared celular, de naturaleza polisacárida compleja que protege a la bacteria de los mecanismos de defensa inmune del huésped, evitando la fagocitosis de la bacteria.⁽¹⁶⁾ El polisacárido de alto peso molecular de la cápsula es la diana de las actuales vacunas preventivas.⁽¹⁷⁾

I.1.1. Patogénesis

La patogénesis de *S.pneumoniae* incluye adhesión, respuesta inflamatoria y efectos citotóxicos de productos bacterianos. La presencia de determinados factores de virulencia en el microorganismo, destacándose la cápsula, la toxina neumolisina, la neuraminidasa, las glicoproteínas y las adhesinas de la pared celular, que ayudan a evadir los sistemas de protección del individuo y

desencadenan potente respuesta inflamatoria, al interactuar con determinados receptores de patogénicos en las células del hospedero.⁽¹⁸⁾

La cápsula polisacáridica es su factor de virulencia más importante y, en función de sus características inmunoquímicas. La cápsula es la principal resistencia a la fagocitosis. Una fagocitosis eficaz y la destrucción in vivo suelen requerir anticuerpos (frente a los polisacáridos capsulares), además de complemento y fagocitos (neutrófilos y macrófagos). La neumolisina es la toxina primaria formadora de poros que se une al colesterol, causando daño tanto epitelial como endotelial y alterando la actividad del complemento.⁽¹⁹⁾

El proceso de colonización y el desarrollo de la enfermedad dependen de múltiples factores que implican al microorganismo y el hospedero. Tales como los diferentes serotipos de *S.pneumoniae* y la competencia inmune, la integridad de las barreras de resistencia o el estado de funcionalidad de los sistemas depuradores del hospedero. El neumococo es un importante patógeno oportunista ubicado en la nasofaringe, se replica localmente o se disemina a senos paranasales, trompa de eustaquio, bronquios y alveólos, provocando neumonía, sinusitis, otitis media y bronquitis. También invade el torrente sanguíneo o linfático, causar meningitis, peritonitis, artritis séptica o endocarditis.⁽²⁰⁾

I.1.2. Colonización nasofaríngea por neumococo en niños

El primer paso en la patogénesis de las infecciones neumocócicas consiste

en la CNF, el único reservorio natural de *S.pneumoniae* es la nasofaringe humana, desde donde se transmite a otras personas por gotitas respiratorias. Se observan tres posibilidades en relación a la colonización: los sujetos que eliminan naturalmente el patógeno después de la colonización nasofaríngea, los portadores asintomáticos y los enfermos; la mayoría de las personas colonizadas son portadoras asintomáticas.⁽²¹⁾

Varios estudios han demostrado que los niños con aislados nasofaríngeos positivos, tenían como características: poseer más de un hermano, convivir con ancianos, tener antecedentes de infecciones del tracto respiratorio y el uso de antibióticos.⁽²²⁻²⁴⁾ Existe evidencia epidemiológica de la relación entre la CNF y las enfermedades neumocócicas, la CNF emerge como un factor predisponente y un primer paso en el mecanismo patogénico, pero no existe una evidencia clara del tiempo que demora la adquisición de un nuevo episodio de colonización, sobre todo por serotipos emergentes.⁽²⁵⁾ La mayoría de los serotipos causan otitis media aguda (OMA) con una frecuencia proporcional a su prevalencia en la CNF,⁽²⁶⁾ además, el acceso combinado de la CNF y la enfermedad invasiva, forma parte de la estrategia para limitar la transmisión a nivel poblacional.⁽²⁷⁾

I.1.3. Epidemiología de la enfermedad neumocócica

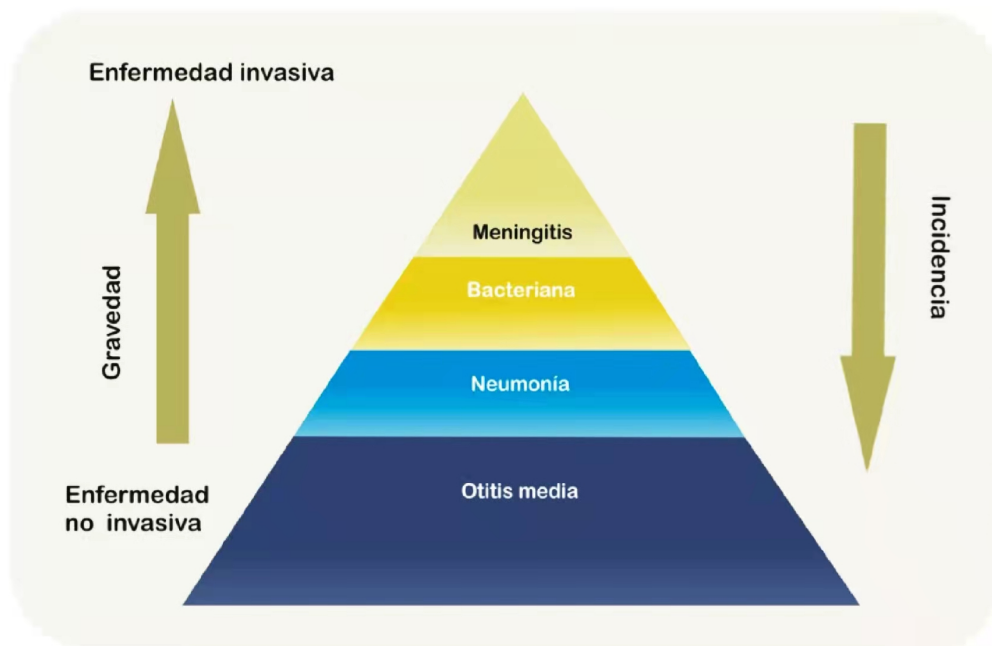
La enfermedad neumocócica afecta prioritariamente las edades extremas de la vida, es uno de los problemas más graves de salud pública en todo el

mundo, la ENI es una carga para la salud pública, con tasas de incidencia y mortalidad mayores en los niños menores de dos años y los adultos mayores de 65 años.⁽²⁸⁾ El *S.pneumoniae* se distribuye ampliamente en el entorno, y los seres humanos son el único huésped. El estado de portador desempeña un papel importante en la transmisión de la bacteria que se transmite de persona a persona por aerosoles infectados, procedentes de individuos afectados por enfermedad neumocócica y de portadores nasofaríngeos asintomáticos. Prácticamente todos los niños en algún momento de su etapa preescolar han sido colonizados por neumococo.⁽²⁹⁾ La CNF puede ocurrir tempranamente en el primer semestre de vida, y tiene un pico hacia el segundo o tercer año de edad.⁽³⁰⁾ La duración del estado de portador depende de la edad y del serotipo, usualmente unos tres a cuatro meses, pero puede durar hasta 17 meses, con una tendencia a disminuir con cada adquisición.^{(31,}
³²⁾ Se han asociado varios factores de riesgo para padecer la enfermedad neumocócica en niños^(33, 34): que sean menores de cinco años, prematuros, con bajo peso al nacer, desnutridos, falta de lactancia materna, con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, con infecciones respiratorias previas o concomitantes, que se encuentren en instituciones cuidador menor y en lugares con hacinamiento o contaminación del aire.

El *S.pneumoniae* produce infección del oído medio, los senos, la tráquea, los bronquios y los pulmones por siembra directa de microorganismos desde un

área de colonización orofaríngea, y causa empiema por extensión directa al espacio pleural desde los pulmones. Las infecciones de las válvulas cardíacas, los huesos y las articulaciones se inician por siembra hematógica, y las del sistema nervioso central y la cavidad peritoneal, por cualquiera de las dos vías.⁽¹⁹⁾

De acuerdo con los diferentes sitios de infección de *S.pneumoniae*, se dividen en dos tipos: ENI y enfermedad neumocócica no invasiva (ENNI). La ENNI se refiere a las infecciones causadas por *S.pneumoniae* en las partes que se vinculan con el ambiente externo, y presenta cuadros clínicos de otitis, sinusitis y bronquitis recurrente; generalmente autolimitada a días o semanas. La ENI se refiere a las infecciones causadas por la invasión de *S.pneumoniae* en las partes estériles, como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido pleural.⁽³⁵⁾ La incidencia de ENI se utiliza a menudo como medida de la incidencia de enfermedad neumocócica grave en general.



Fuente: Lineamientos neumococo 2011. Ministerio de Salud de la República Argentina.

Figura 1. Resumen de enfermedades neumocócicas.

Las formas invasivas de la enfermedad están asociadas con alta tasa de mortalidad y elevados costos de hospitalización y tratamientos, se manifiesta con mayor frecuencia como neumonía, meningitis, bacteriemia primaria y, en menor frecuencia, con ENI inusual que registra endocarditis, artritis, peritonitis bacteriana espontánea, entre otras.⁽³⁶⁾ La OMA es el efecto de mayor incidencia, seguido por la neumonía, bacteriemia y finalmente, la meningitis.⁽³⁷⁾

Las definiciones de una posible ENNI se describen como:

La OMA se caracteriza por otorrea aguda con presencia de exudado mucopurulento, otalgia, abombamiento de la membrana timpánica, cambios de su coloración hacia una tonalidad amarillenta e hiperemia. Suele favorecerse por la disfunción de la trompa de Eustaquio, como consecuencia de procesos infecciosos de las vías aéreas superiores como el catarro común

o la faringoamigdalitis aguda.⁽³⁸⁾ La OMA con sospecha de posible causa neumocócica generalmente precedida de una infección respiratoria aguda (IRA) viral, en quien se constate un criterio mayor y dos menores de los siguientes: criterio mayor (alteraciones en la otoscopia) y criterios menores (fiebre superior a 38°C, otalgia, antecedentes inmediatos de IRA).⁽³⁹⁾

La sinusitis aguda bacteriana es más frecuente durante la edad adulta, es una complicación usual después de una infección vírica del tracto respiratorio superior. La obstrucción de los orificios por infecciones víricas, contaminantes atmosféricos o alérgenos, junto con la acumulación de líquido en las cavidades de los senos paranasales, incluso durante resfriados comunes; proporciona un medio para la proliferación bacteriana y la subsiguiente infección aguda de los senos. La sinusitis bacteriana aguda, en general, se diferencia de las causas víricas por la persistencia de los síntomas (10 o más días), la gravedad de los síntomas y los signos (temperatura igual o superior a 39°C, secreción purulenta o dolor durante más de tres días) y el empeoramiento de los síntomas (fiebre, cefalea, rinorrea en aumento) tras la mejoría inicial después de una infección común de las vías respiratorias superiores.⁽¹⁹⁾

Los signos y síntomas para la sospecha clínica de una neumonía neumocócica no invasiva en el niño incluyen al menos tres de los signos siguientes: dolor torácico o abdominal, estertores húmedos finos focalizados,

catarro previo sin mejoría y prolongado, fiebre superior a 39°C o bifásica, dificultad respiratoria y tiraje. Al examen de laboratorio no se identificó o se cultivó bacteria en la sangre o en líquido pleural.⁽⁴⁰⁾

Las definiciones de una posible ENI se describen como:

La meningitis puede ser el resultado de una siembra hematológica o de la extensión directa desde los senos o el oído medio. Ningún rasgo distintivo permite diferenciar entre la meningitis por *S.pneumoniae* y la causada por otras bacterias: fiebre, vómitos, cefalea, alteración del nivel de conciencia y signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Brudzinsky y Kernig). Los menores de un año suelen presentar algunos síntomas inespecíficos como disminución del apetito y vómitos. Los niños de un año o más y los adultos también presentan algún síntoma inespecífico, como fotofobia y dolor de cabeza.⁽⁴¹⁾

El LCR se caracteriza por presentar un aspecto turbio, con la glucorraquia disminuida (menos de 40 mg/dl) e hiperproteíorraquia (más de 100 mg/dl). Además, la celularidad también está elevada, con predominio de leucocitos polimorfonucleares (más del 80%). El examen de una tinción de Gram del LCR proporciona el diagnóstico correcto en una gran parte de los casos; su presencia en la tinción de Gram de cocos grampositivos dispuestos en parejas o cadenas cortas es sugestivo de meningitis neumocócica es de gran utilidad dada la rapidez con la que puede efectuarse, lo que permite un ajuste de la

antibioterapia de forma precoz, y la sensibilidad puede alcanzar cifras entre el 60%-70%. Los hemocultivos son de gran utilidad en esta infección invasora, pues son positivos hasta en el 50% de los casos. La detección de antígeno bacteriano en LCR generalmente no añade más información a la aportada por la tinción de Gram, aunque puede ser útil en pacientes tratados previamente con antibióticos.⁽⁴²⁾

La bacteriemia es considerada como el aislamiento de bacterias en sangre, demostrada por hemocultivo, puede presentar síntomas o no. En cambio, la sepsis se define en pediatría como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección manifiesta por signos y síntomas clínicos compatibles con el síndrome de respuesta inflamatoria.⁽⁴³⁾

La neumonía neumocócica es considerada invasiva en todo paciente hospitalizado con confirmación de neumonía bacteriana, y en el cual se identificó o cultivó *S.pneumoniae* en sangre o líquido pleural.⁽⁴⁴⁾ La exploración física puede mostrar matidez a la percusión en la mitad de los casos. Los crepitantes u otros ruidos anormales se oyen en la auscultación detenida casi siempre. El aumento de las vibraciones vocales durante la palpación es muy útil para detectar la consolidación. Se puede oír un soplo tubárico si está presente una consolidación densa. La matidez a la percusión en la base pulmonar y una disminución de las vibraciones vocales sugieren la presencia de derrame pleural. El hallazgo de un soplo cardíaco nuevo nos

debe hacer sospechar endocarditis, una complicación rara pero grave. La presencia de fiebre con cefalea, confusión, obnubilación o rigidez de nuca sugiere la presencia de meningitis. La tríada de neumonía, meningitis y endocarditis neumocócica es conocida como síndrome de Austrian, el cual cursa con una elevada mortalidad. Ante la sospecha clínica por anamnesis y la exploración física debemos realizar una radiografía de tórax.⁽⁴²⁾

La endocarditis se trata de una entidad rara en la actualidad (0,6%-1,2%), probablemente como efecto de los programas de vacunación. Suele comportarse de manera agresiva, con alteraciones valvulares importantes. La mortalidad es elevada. La adquisición suele ser comunitaria y, en la mayoría de las ocasiones, se desarrolla sobre una válvula nativa, preferentemente la aórtica.⁽⁴⁵⁾

I.1.4. Métodos de identificación en el laboratorio

El diagnóstico de enfermedad neumocócica está basado principalmente en el aislamiento de neumococo de la parte de infección. La identificación a partir de un cultivo se logra por la observación de dos aspectos de la bacteria: Su morfología (lanceolada, diplococo o cocos en cadena) y por cuatro características fenotípicas principales (hemólisis alfa en agar sangre, catalasa negativa, susceptibilidad a optoquina y solubilidad en bilis).⁽³¹⁾

Cuando neumococos de un cierto tipo se mezclan sobre un portaobjetos de microscopio con suero antipolisacárido específico del mismo tipo, o con

antisuero polivalente, la cápsula sufre una tumefacción notable (reacción Quellung). Esta reacción es útil para identificar y tipificar los microorganismos en esputo o cultivo, es el “estándar de oro” para la serotipificación *S.pneumoniae*,⁽⁴⁶⁾ pero la operación es complicada, la observación morfológica bajo el microscopio está sujeta a un cierto grado y los requisitos técnicos del operador son relativamente altos.

Un sistema de detección rápido basado en inmunocromatografía de orina ha resultado ser eficiente en pacientes adultos con neumonía, sin embargo, no es muy específico en niños. En los últimos años, la tecnología de la biología molecular se ha desarrollado rápidamente; los métodos moleculares para serotipificación son variados, tales como la tipificación multilocus de secuencias, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la línea de hibridación de transferencia inversa y la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción. Estos métodos de biología molecular han mostrado buenas perspectivas de aplicación en la detección de serotipos, y cada uno tiene sus propias ventajas y desventajas. Las técnicas basadas en la amplificación de ADN, como la PCR tienen cada vez más importancia como herramientas diagnósticas. Sus ventajas son que pueden detectar mínimas cantidades de ADN de patógenos microbianos, no dependen de la viabilidad microbiana, se afectan menos por el uso previo de antibióticos y proporcionan resultados en poco tiempo.⁽⁴⁷⁾

La técnica de PCR puede ser cualitativa y cuantitativa, la OMS recomienda la PCR cuantitativa que mide la cantidad de patógenos en la muestra en casos sospechosos de meningitis bacteriana.⁽⁴⁸⁾ La determinación de PCR en sangre o en líquido pleural son los métodos de elección en niños para el diagnóstico microbiológico de la enfermedad neumocócica en niños ingresados, con enfermedad grave o derrame.

I.2. Carga mundial de las enfermedades neumocócicas

El *S.pneumoniae* es causa importante de morbilidad y mortalidad de niños, es el segundo agente que causa las neumonías adquiridas en la comunidad que requiere hospitalización, después del virus sincicial respiratorio. Más de 95% de todos los episodios de neumonía clínica y más de 99% de muertes por neumonía que sufren los niños menores de cinco años en todo el mundo se producen en los países de bajos y medios ingresos.⁽⁴⁹⁾ Por lo tanto, la OMS recomienda la inclusión de las PCVs en los programas de inmunización infantil.⁽¹⁾

En el año 2010, se estimó que 411,000 muertes fueron causadas por la infección por la enfermedad neumocócica. En el año 2017, se estimó que 380,900 muertes fueron causadas por la infección por *S.pneumoniae*.⁽⁵⁰⁾ La tasa de incidencia notificada en Canadá es aproximadamente la misma que en los Estados Unidos, con una tasa de incidencia relativamente baja en los niños más pequeños y la tasa de incidencia más alta en los niños de seis a 17

meses.⁽⁵¹⁾ En países europeos muestran que del 50% al 90% de las bacteriemias son causadas por *S.pneumoniae*,⁽⁵²⁾ la incidencia de ENI se situaba en 6,4/100 000 en 2018, con una tendencia creciente desde 2014.⁽⁴²⁾

La incidencia en los países en desarrollo es aún más alta, con una incidencia anual estimada de ENI entre los niños de África de 62,6/100 000.⁽⁵³⁾

Los resultados del estudio de carga global de enfermedad muestran que la enfermedad neumocócica es una de las principales causas de la infección respiratoria de vías bajas y meningitis.⁽⁵⁴⁾ La OMS⁽⁵⁵⁾ estimó que, en 2017, la infección respiratoria de vías bajas resultó en 106 millones de años de vida ajustados por discapacidad, lo que representa el 4,24 % de la carga total, los de meningitis fueron 20,4 millones, lo que representa el 0,82 % de la carga total a nivel mundial. Por supuesto, la carga de enfermedad va acompañada de pérdida de salud y productividad que llevan cargas económicas directas e indirectas.

I.3. Perfil de circulación de serotipos de neumococo

La serotipificación de neumococo se realiza de acuerdo a la estructura química y antigénica de su polisacárido, hay al menos 100 serotipos conocidos de neumococos,⁽⁵⁶⁾ entre 15 y 20 de estos serotipos se encuentran los causantes de la mayoría de las enfermedades neumocócicas a nivel mundial.^(57, 58)

Los estudios epidemiológicos regionales que estiman la proporción de ENI en

niños menores de cinco años demuestran que un limitado número de serotipos causan la mayoría de las ENI a nivel mundial. El número de serotipos que causa más del 70% de la ENI fue determinado en: seis serotipos en América del Norte, nueve en África y 11 en Asia. Siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) fueron los más comunes mundialmente asociados a incidencia de ENI.⁽⁵⁹⁾ Desde 1993, la importancia de las neumonías y meningitis bacterianas impulsó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a implementar un programa regional de vigilancia basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, conocida inicialmente como red SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) y ahora como SIREVA II, en la que participan 19 países. De 2000 a 2005, en América Latina y el Caribe, resultó que en las 17,303 cepas de *S.pneumoniae*, el serotipo 14 fue el más frecuentemente aislado, especialmente en niños menores de seis años, la cobertura potencial de la PCV13 fue del 85,9%.⁽⁶⁰⁾ En el 2018, los serotipos más frecuentes de *S.pneumoniae* notificados por la red SIREVA II fueron 19A, 3 y 14.⁽²⁴⁾

La distribución de los serotipos patógenos varía a lo largo del tiempo y en función de la edad, la enfermedad, su gravedad y la región geográfica. Además, la reducción de la enfermedad causada por los serotipos incluidos en la vacuna (serotipos vacunales) y un posterior aumento de la incidencia de las enfermedades causadas por otros serotipos (serotipos no vacunales), este

fenómeno se denomina "sustitución/reemplazo de serotipos". Con la introducción de las PCVs se ha visto el reemplazo de serotipos.⁽⁶¹⁾

Se recolectaron 12,269 aislamientos de ENI de niños menores de 5 años entre 2006 y 2017. Los serotipos más frecuentes que causaron ENI en países sin PCV durante el período de vigilancia fueron los serotipos 14, 19A, 6B, 6A y 19F en Cuba (2007–17); fueron los serotipos 19A, 14, 6B, 19F y 5 en Venezuela (2006-2017). En los países con PCV10, se observó un aumento significativo para los tipos no vacunales, además, se observó una tendencia decreciente significativa para el serotipo 1 (Colombia, Paraguay, Brasil y Chile), serotipo 5 (Chile, Colombia y Paraguay), serotipo 6B (Brasil, Chile y Colombia) y serotipo 14 (Brasil, Chile, Paraguay y Colombia). Con respecto a los países con PCV13, se observó una tendencia decreciente significativa para los serotipos 14 en Argentina, México y Uruguay, el serotipo 1 en Uruguay y el serotipo 5 en Argentina y Uruguay.⁽⁶²⁾

Un metaanálisis⁽⁶³⁾ en el que se incluyeron 20 estudios de 24 países que habían introducido la PCV10 o PCV13, se encontró que el 42,2% de los casos a escala global fueron episodios de ENI por serotipos no incluidos en la PCV13. Sin embargo, se observaron diferencias significativas de acuerdo con la región: el 57,8% en América del Norte, el 71,9% en Europa, el 45,9% en el Pacífico oeste, el 28,5% en Latinoamérica, el 42,7% en un país africano y el 9,2% en un país del este del mediterráneo. Los serotipos predominantes

fueron los siguientes: 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B, 10A y 38.

I.4. Resistencia antimicrobiana de neumococo

La consideración principal en el tratamiento clínico de la enfermedad neumocócica es la selección de antibióticos sensibles, antes de comenzar el tratamiento con antibióticos, es mejor que tome muestra de sangre para hacer el examen de patógenos. Sin embargo, el *S.pneumoniae* puede producir resistencia a los antibióticos.⁽⁶⁴⁾

Los antimicrobianos más utilizados en la infección por *S.pneumoniae* principalmente interfieren con la síntesis del peptidoglucano (betalactámicos, glucopéptidos), inhiben la síntesis proteica (macrólidos, azálidos, oxazolidonas), bloquean la síntesis de ADN (fluroquinolonas, rifamicinas), o interfieren en la síntesis de folatos (cotrimoxazol). En la neumonía neumocócica grave se recomienda la terapia combinada de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con un macrólido (azitromicina o claritromicina) o una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino).⁽⁶⁵⁾

La versatilidad adaptativa del microorganismo le ha permitido crear mecanismos capaces de sobreponerse a cualquiera de estas agresiones terapéuticas con un grado variable de eficacia.⁽⁶⁶⁾ El principio más importante es que el antimicrobiano indicado debe lograr en el sitio de infección las concentraciones necesarias para inhibir o destruir el microorganismo. Cuando

no se cumple, o sea el germen tiene una concentración mínima inhibitoria no alcanzable por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos, el microorganismo es considerado resistente.

En las últimas tres décadas la resistencia antimicrobiana del *S.pneumoniae* se ha elevado dramáticamente a nivel mundial.⁽⁴⁾ Antes de que apareciera la primera cepa de *S.pneumoniae* resistente a la penicilina en 1967, no portaba el gen de resistencia a la penicilina, pero adquirió resistencia a la penicilina mediante la recombinación del gen de resistencia de *Streptococcus mitis*.⁽⁶⁷⁾ A principios de la década de 1980 se disemina la resistencia en Europa y Asia, mientras que el continente americano es afectado a finales de esta década y principios de la década de los 90.⁽⁴⁾

Los macrólidos se han incluido como una opción terapéutica de primera línea para pacientes ambulatorios con infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad en las guías de tratamiento en todo el mundo, lo que ha dado como resultado el uso generalizado de estos agentes. Sin embargo, los altos niveles de resistencia neumocócica a los antibióticos macrólidos han generado preocupaciones sobre la eficacia clínica continua de estos agentes.⁽⁶⁸⁾ Las cepas de *S.pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos han aparecido en varios países durante las últimas décadas, la tasa de resistencia a la eritromicina (96,4%) y la resistencia a múltiples fármacos (83,3%) de las cepas de *S.pneumoniae* en China eran las más altas entre 11 países asiáticos, lo

que subraya la necesidad urgente para prevenir la enfermedad neumocócica y controlar la resistencia antimicrobiana.⁽⁶⁹⁾

La utilización juiciosa de los agentes antimicrobianos, actualmente disponibles, es la principal arma contra la proliferación y diseminación de cepas resistentes y multirresistentes de *S.pneumoniae*. No obstante, la inmunización con vacunas conjugadas también ha modificado la resistencia antimicrobiana. La prevalencia de no susceptibilidad de los serotipos vacunales de PCV13 a la penicilina, ceftriaxona, imipenem, levofloxacina fue más alta que la de los serotipos no vacunales.⁽⁷⁰⁾ En Corea, disminuyó la resistencia a penicilina de las cepas incluidas en la PCV13: del 80,8% en 2010 al 21,1% en 2014. Por el contrario, la resistencia de las cepas no incluidas en la vacuna incrementó del 19,2% en 2010 al 78,9% en 2014.⁽⁷¹⁾ Es importante la vigilancia continua de los datos de resistencia de los aislamientos clínicos, así como la implementación de políticas estrictas de control de infecciones.

I.5. Sistema de salud de China

China pasó por grandes cambios desde el inicio de la reforma económica que comenzó en 1978, que tenía como objetivo superar el atraso del país y hacerlo crecer a partir de la transición hacia un sistema de mercado. La política de protección social, por otro lado, quedó marginada, dado que el gobierno priorizó los objetivos de reducción de costos. Los resultados económicos fueron impresionantes. A pesar de ello, el sistema de seguro social de salud,

como parte del sistema de protección social, sufrió un gran retroceso al iniciarse las reformas económicas.⁽⁷²⁾

A partir de 1985, con el fin de reducir la carga impuesta al presupuesto del Estado, el gobierno introdujo reformas en los servicios de salud y concedió una mayor autonomía a los hospitales, lo que condujo a un grado considerable de privatización. Un resultado de la reforma del servicio público de salud fue la expansión de los grandes hospitales urbanos, mientras que los centros de salud para los servicios de salud primaria y preventiva se cerraron debido a la falta de apoyo financiero estatal. Tras la crisis del síndrome respiratorio agudo severo en 2003, la reforma del sistema de salud se cuestionó cada vez más, y se instó al gobierno a asumir la responsabilidad de la financiación y mantenimiento del sistema de salud. Desde 2006 se ha prestado creciente apoyo financiero a los servicios públicos.⁽⁷³⁾

La decisión adoptada en 2006 de conformidad con el sistema de salud debería incluir seguros como: el seguro de salud básico para los trabajadores urbanos (UEBMI), el nuevo seguro médico cooperativo rural (NCMS), el seguro básico de salud para los residentes urbanos (URBMI), y la asistencia médica financiera (MFA). Además, debería incluir intervenciones públicas en materia de salud, que abarquen la prevención de enfermedades, la cobertura al tratamiento de enfermedades infecciosas y epidemias, el mantenimiento de la higiene, y servicios de salud para madres e hijos.⁽⁷²⁾

El gobierno está creando una red de servicios médicos públicos con todos los centros médicos que serán coordinados y administrados por las autoridades de salud locales. Como primer nivel, se garantiza a todos los ciudadanos unos servicios médicos básicos mediante un servicio de salud normalizado financiado con fondos provenientes de los impuestos. El segundo nivel ofrece un seguro de salud obligatorio para enfermedades graves, concebido para los trabajadores, y está financiado conjuntamente por los trabajadores, los empleadores, y ofrece además una cobertura a los familiares de los trabajadores asegurados. Por último, el tercer nivel incluye un seguro complementario de salud.

En la actualidad, las vacunas en China se dividen en dos tipos: las que deben ser administradas y proporcionadas de forma gratuita por el Estado (vacunas de Clase I) y las que se vacunan por cuenta propia (vacunas de Clase II). La cobertura de las vacunas incluidas en PNI (vacunas de Clase I) en China garantiza una elevada cobertura (2019: 97%) de inmunización contra 13 enfermedades a la población infantil, pero la cobertura de las vacunas de Clase II sigue siendo baja (2019: 10%).⁽⁵⁾

Debido a la gran ayuda financiera proporcionada por la administración central, se puede anticipar que el objetivo de mejorar el sistema de salud se logrará en un futuro previsible. Sin embargo, el desarrollo sostenible del sistema de salud no puede garantizarse únicamente con el apoyo financiero, sino que

también se requiere un fundamento teórico y un plan exhaustivo de reforma. Estos elementos no sólo afectan a la reforma del sistema de salud, sino que también tienen efectos en la reforma ulterior del sistema financiero y en el desarrollo de la economía de mercado socialista. Combatir esta situación seguirá siendo un desafío al que se enfrentará el gobierno en los próximos años.

I.6. Vacunas y vacunación antineumocócica

La vacunación antineumocócica es la herramienta más eficaz para prevenir la CNF y la enfermedad neumocócica. Constituye un paso importante para la prevención y control de enfermedades invasivas y no invasivas, y de los síndromes de enfermedad asociados a la infección por neumococo (neumonía, meningitis, otitis media aguda).⁽¹⁰⁾

Actualmente, están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas: las conjugadas de uso en la población pediátrica y las de polisacáridos que son más eficaces en adultos. En 1977 se autorizó el uso de una vacuna (PPSV14) de polisacáridos contra los 14 serotipos más prevalentes de *S.pneumoniae*, la cual proporcionaba protección contra el 80% de cepas invasoras aisladas en Estados Unidos.

En 1983 se le agregaron otros nueve serotipos para un total de 23 (PPSV23), esta vacuna 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. Pero este tipo de vacunación tiene como limitación que los serotipos asociados con la producción de enfermedad son inmunógenos deficientes hasta que los niños alcanzan la edad de aproximadamente cinco años. Además, 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 CNF, por lo que tiene un escaso beneficio en niños menores de cinco años.⁽⁷⁴⁾

Para conseguir protección en las edades en las que el riesgo de enfermedad es mayor, se siguió el mismo enfoque de formulación 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. 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.⁽⁷⁵⁾

La primera PCV fue PCV7 la cual se aprobó en el año 2000, ofreciendo protección contra siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Para 2015, PCV7 había sido reemplazada por PCV10 (PCV7 + los serotipos 1, 5, y 7F) o PCV13 (PCV10 + los serotipos 3, 6A, y 19A) en más de 130 países alrededor del mundo.⁽⁷⁶⁾ De los tres productos (Pevnar7[®], Synflorix10[®] y Pevnar13[®]) sólo los dos últimos permanecían comercialmente disponibles. Ya a finales de 2019, Pneumosil[®] (PCV10) de Serum Institute de India se une a las vacunas antineumocócicas conjugadas con licencia que existen en el mercado.⁽⁷⁷⁾

Estas vacunas conjugadas se desarrollaron principalmente para tratar los serotipos responsables de la ENI, que incluye meningitis, neumonía bacteriana y empiema.⁽⁷⁸⁾ Una revisión sistemática y metaanálisis de los datos sobre los serotipos causantes de ENI en menores de cinco años durante el periodo 1980-2007, es decir, antes de la introducción nacional de la PCV7, reveló que los serotipos incluidos en la PCV7 eran responsables del 49% o más de las ENI en cada una de las regiones geográficas, aunque había variaciones regionales considerables; la mayor cobertura de serotipos correspondió a Norteamérica y Europa. La cobertura estimada de los serotipos incluidos en la PCV10 y la PCV13 fue del 70% o más de las ENI en todas las regiones. La introducción de PCV13 ha reducido la incidencia global de ENI, principalmente debido a la disminución serotipos de PCV13, la incidencia de serotipos distintos de PCV13 aumentó un 13,0%, principalmente

debido a los serotipos 22F, 24F, 8, 6C y 12F.⁽⁷⁹⁾

En un estudio de cohortes⁽⁸⁰⁾ de Finlandia en niños de menores de seis años y medio se demostró que hubo un impacto del 79% de reducción sobre la incidencia de la ENI global, con un 94% de reducción en la incidencia de los serotipos incluidos en la vacuna. En el año 2018, en un breve informe belga se indicaba que, tras el cambio de PCV13 a PCV10, la incidencia de ENI relacionada con el serotipo 19A se había multiplicado por 10 entre los niños menores de dos años.⁽⁸¹⁾ En España un estudio mostró un impacto del 26,2% de reducción sobre la ENI global en el período de uso de PCV13 con una cobertura de vacunación intermedia en niños menores de dos años (64%). El mayor impacto de reducción fue observado en los niños de dos a cuatro años de edad(44,5%).⁽⁸²⁾ Un estudio realizado en Inglaterra,⁽⁸³⁾ en el que se utilizaron los datos de todos los ingresos hospitalarios, se comparó la incidencia de las variables de la enfermedad neumocócica específica en un período de 24 meses previo a la PCV7 (2004-2006) frente al período posterior a la PCV13 (2013-2015). Se observaron reducciones relativas de la neumonía neumocócica en todos los grupos etarios, con independencia de la presencia de factores de riesgo. En el caso de la neumonía de causa no especificada, se registraron descensos entre los niños menores de 15 años y el impacto máximo del 34% de reducción se dio en los niños menores de dos años.

Synflorix10[®] (Glaxo Smith Kline, Bélgica) está compuesta por los

polisacáridos capsulares purificados a partir de 10 serotipos. 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 (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 una o dos dosis.⁽⁵³⁾ Pevnar13[®] (Pfizer, EE.UU.) contiene antígenos polisacáridos de 13 serotipos capsulares neumocócicos, conjugados individualmente con un CRM 197 (material de reacción cruzada 197) no toxico de difteria. La vacuna contiene fosfato de aluminio como adyuvante, está disponible en jeringuillas precargadas de dosis única que no contienen látex y en viales de dosis única.⁽⁸⁴⁾

En la actualidad, los países que utilizan las PCVs en el PNI eligen entre diferentes esquemas de administración: 2p+0 (dos dosis primarias sin dosis de refuerzo); 3p+0 (tres dosis primarias sin dosis de refuerzo); 2p+1 (dos dosis primarias con una dosis de refuerzo) y 3p+1 (tres dosis primarias con refuerzo). Diversos estudios realizados evalúan las diferencias existentes entre el uso de los esquemas, su relación con la respuesta inmune, la reducción de la ENI, el estado de portador nasofaríngeo por serotipos vacúnales, así como de los efectos indirectos de estos esquemas sobre la enfermedad neumocócica y la

CNF en las poblaciones no vacunadas. Si bien aquellos del tipo 3p+1 inicialmente eran los más recomendados, nuevas evidencias sustentan también el uso de esquemas con solo dos administraciones.⁽⁸⁵⁾

Vacuna antineumocócica cubana

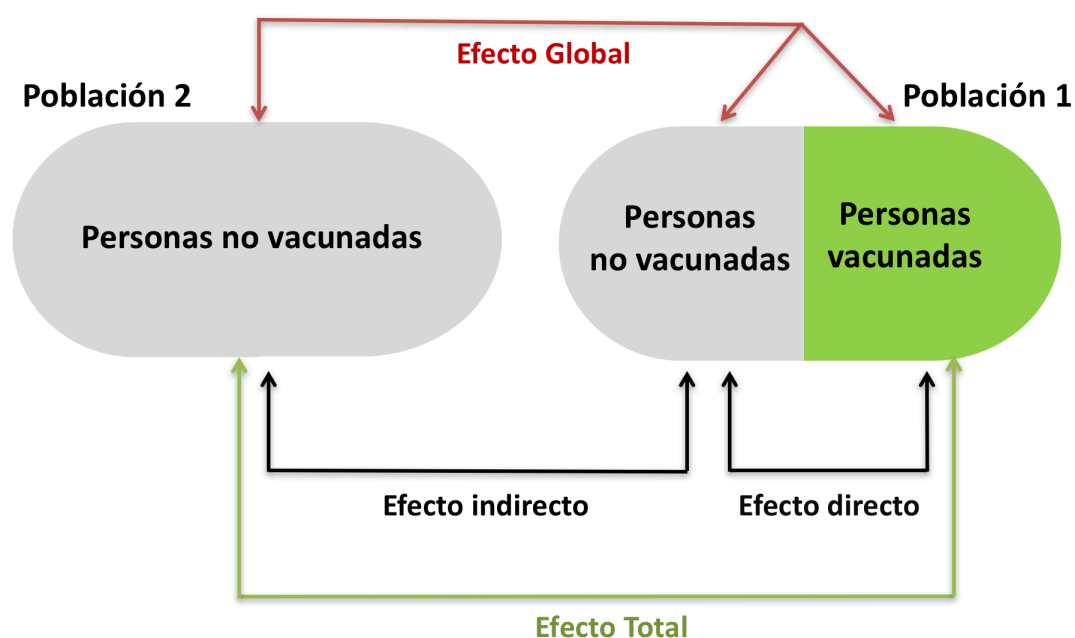
En el año 2012, se iniciaron los primeros ensayos clínicos fase I en adultos jóvenes, en niños de cuatro y cinco años y lactantes de siete y 11 meses de edad. La PCV7-TT mostró perfil de seguridad no inferior a las PCVs disponibles en mercado.⁽⁸⁶⁾ La estrategia de implementación de PCV7-TT se propone por fases:

1. Alcanzar inicialmente población infantil entre uno y cinco años, con elevadas coberturas (superiores al 90%) en espacio breve de tiempo (campaña de vacunación), para impactar sobre la circulación de serotipos vacunales y generar un efecto poblacional de rebaño en los lactantes. Se emplearán dos dosis en niños entre uno y dos años y una dosis entre dos y cinco años de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos controlados realizados.
2. Introducir en el esquema de inmunizaciones la vacunación del lactante proponiendo esquemas de dosis reducidas tipo 2p+1, previa funcionalidad demostrada en ensayos clínicos de eficacia protectora.⁽¹⁰⁾

I.7. Estimación de impacto de la vacunación

El marco teórico propuesto por Halloran y colaboradores.⁽⁸⁷⁾ Ellos

distinguieron cuatro tipos de efectos de las vacunas y los programas de vacunación. El efecto directo se mide comparando personas vacunadas y no vacunadas pertenecientes a la misma población y expuestas al mismo programa de vacunación para anular el efecto específico del programa. En el efecto indirecto, el efecto total y el efecto global, la exposición es el programa de vacunación. Estos efectos se miden comparando dos poblaciones, la



población expuesta al programa y una población de referencia sin programa de vacunación. La estimación debe basarse en que todos los factores relevantes son similares en las dos poblaciones.

Fuente: Halloran ME y cols. (1997)

Figura 2. Medición de efectos de vacuna y programa de vacunación.

Las poblaciones vacunadas y no vacunadas no deben tener interacción en

cuanto a la dinámica de transmisión, este supuesto se respeta automáticamente en los estudios previos y posteriores a la vacunación.⁽⁸⁷⁾ El efecto global se denomina la fracción poblacional prevenida en epidemiología, es una medida del impacto de los programas de vacunación en la población. La OMS⁽⁸⁸⁾ aboga por la necesidad de evaluar el impacto de los programas de vacunación en la aparición de enfermedades. Se demostró que la efectividad de vacuna en la población puede ser inferior a la eficacia de vacuna en los ensayos clínicos, si la cobertura de vacunación es baja o se administra inadecuadamente. Por las mismas razones, cuando la cobertura de vacunación es alta, se administra adecuadamente y la protección indirecta es prominente, la efectividad puede ser incluso superior a la eficacia. El número de casos potencialmente evitados por la introducción de vacunas antineumocócicas se estima empleando el modelo de impacto propuesto por la OMS.⁽⁸⁹⁾

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1. Diseño general

Se realizó una investigación de síntesis y análisis de evidencias con un horizonte temporal de 2019-2022, utilizando el marco teórico de medicina basada en la evidencia (MBE). Se combinan la revisión narrativa, la revisión de alcance, el metaanálisis y la estimación de impacto para cumplimentar los objetivos propuestos.

II.2. Técnicas y procedimientos

II.2.1. Para dar salida al objetivo 1

Se utilizó la revisión narrativa⁽⁹⁰⁾ para acumular evidencias sobre la carga de ENI en Cuba y en China a partir de recursos disponibles en PubMed/MedLine, SciELO y National Knowledge Infrastructure (CNKI) y WanFang Data. Se consultaron artículos publicados en los últimos 10 años, escritos en idioma inglés, español y chino. Solo se incluyeron estudios con texto completo, para garantizar la obtención de toda la información necesaria para el estudio.

Se utilizaron las palabras claves [DeCS Terms] “neumococo/*Streptococcus pneumoniae*, colonización nasofaríngea, incidencia, mortalidad, niño, Cuba y China” para encontrar artículos sobre la carga de incidencia y mortalidad de enfermedad invasiva y la CNF por *S.pneumoniae* en niños menores de 5 años en China y Cuba antes de la introducción de las PCVs en el PNI. Los artículos

incluidos aparecen como referencias al final de este trabajo.

II.2.2. Para dar salida al objetivo 2

Se utilizó una revisión de alcance (scoping review),⁽⁹¹⁾ consistente en un proceso de “mapeo” de la literatura y de la evidencia científica, con el objetivo de resumir resultados de investigación sobre un tema concreto según el estándar PRISMA-ScR.⁽⁹²⁾

La búsqueda se realizó durante los meses de noviembre y diciembre de 2021, a partir de PubMed/MedLine y las bases de datos de China: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang Data. Se consideraron los informes de la OMS y la Red de Vigilancia Antimicrobiana de China (CHINET, por sus siglas de inglés). En las bases de datos en lengua inglesa se introdujo la siguiente cadena de búsqueda: (serotype OR drug resistance [MeSH Terms]) AND (*streptococcus pneumoniae* [MeSH Terms]) AND (children [MeSH Terms]) AND (China). En las que aceptan el chino, el algoritmo fue (serotype OR antibiotic resistance) AND (*streptococcus pneumoniae*) AND (children) AND (China).

Criterios de inclusión

- Los artículos que analizan distribución de los serotipos o resistencia a antimicrobianos de *S.pneumoniae*;
- Los sujetos de estudio son niños menores de 18 años en China o son

cepas de *S.pneumoniae* aisladas de niños menores de 18 años en China;

- Los artículos publicados desde enero de 2016 hasta diciembre de 2021;
- Los artículos redactados en inglés o en chino.

Criterios de exclusión

- Los artículos de revisión;
- Los artículos que contienen los datos de adultos y no se puede extraer los datos de niños menores de 18 años.

Los artículos se revisaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Se retiraron las publicaciones duplicadas y se incluyeron los artículos mediante el análisis del título, el resumen y palabras clave. A los artículos que superaron este filtro se les sometió a un nuevo proceso de cribado con la lectura completa de los textos. Se realizó un análisis en común de los participantes y mediante discusión y consenso, se solventaron las diferencias.

Se extrajeron las siguientes informaciones de los estudios incluidos: nombre del primer autor y año de publicación, tipo de estudio, periodo de estudio, localización geográfica, técnica de serotipificación, pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y los resultados obtenidos de distribución de serotipos y resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae*. Los datos se resumen en tablas y gráficos.

II.2.3. Para dar salida al objetivo 3

De acuerdo con los resultados del objetivo 2, seleccionamos China continental como la región del estudio para el objetivo 3. Para estimar el impacto poblacional de la introducción de la vacuna cubana en China, dividimos el proceso en cuatro pasos.

1. Se estimó la prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en niños de China.
2. Se comparó la prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) de ENI en niños de China y Cuba.
3. Se realizó una revisión documental de los datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública, se estiman la razón de tasas y la fracción prevenida que sería la carga hipotética total de la enfermedad prevenida con la vacunación en la población.
4. Se realizó la estimación de número de casos potencialmente evitados por la introducción de la PCV7-TT en niños menores de cinco años en China continental, utilizando el modelo de impacto propuesto por la OMS.

II.2.3.1. Prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en niños de China continental

Se realizó una revisión sistemática (Systematic Review),⁽⁹¹⁾ de estudios sobre

la distribución de los serotipos de *S.pneumoniae* en niños de China continental entre los años 2010-2020, ajustada a las recomendaciones contenidas en la guía PRISMA.⁽⁹³⁾

La búsqueda se realizó durante los meses de marzo/abril de 2022, a partir de PubMed/MedLine y las bases de datos de China: CNKI y WanFang Data. En las bases de datos en lengua inglesa se introdujo la siguiente cadena de búsqueda: (((("serotype"[All Fields]) OR ("serotyping"[MeSH Terms])) AND ("*streptococcus pneumoniae*"[MeSH Terms])) AND (("pediatric population"[All Fields]) OR ("children"[All Fields]))) AND ("china"[All Fields]). En las que aceptan el chino, el algoritmo fue (serotype) AND (*streptococcus pneumoniae*) AND (children) AND (China). Se incluyeron aquellos estudios que tenían las siguientes características:

- Analizaron la distribución de los serotipos de *S.pneumoniae* en China continental;
- Aislaron las cepas de *S.pneumoniae* de niños;
- Realizaron entre los años 2010-2020;
- Redactaron en inglés y chino.

Asimismo, se excluyeron aquellos estudios que tenían una o más de las siguientes características:

- Incluyeron los serotipos de *S.pneumoniae* distribuidos en las regiones administrativas especiales de China;
- Contienen los datos de adultos pero no se puede extraer los datos de niños;
- Artículos de revisión y resúmenes de congresos.

Se evaluaron la calidad de los estudios incluidos por dos investigadores mediante la herramienta "JBI critical Appraisal tools for Prevalence Studies".⁽⁹⁴⁾

La herramienta para los estudios de prevalencia incluye 9 ítems, cada ítem se calificó como "Sí" cuando cumplió el requisito, como "No" cuando no se cumplió el requisito. Los estudios se consideraron de alta calidad cuando el marcador era igual o mayor de 8 ítems con "Sí", de calidad media cuando el marcador oscilaba entre 6-7 ítems con "Sí", y de baja calidad cuando era menor de 6 ítems con "Sí". La gestión de las referencias analizadas durante este proceso se realizó mediante Endnote X9 y Excel.

Finalmente se extrajeron las siguientes informaciones de los estudios incluidos: nombre del primer autor y año de publicación, tipo de estudio, localización geográfica, técnica de serotipificación y los resultados obtenidos de distribución de serotipos de *S.pneumoniae* en niños.

Se realizó un metaanálisis empleando la librería "metaprop" y el programa estadístico Stata[®] versión 15, obteniéndose una estimación de la prevalencia

de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en niños de China continental, con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) que se representaron en los correspondientes gráficos de bosque.

Se utilizaron modelos de efectos fijos o de efectos aleatorios en función de la heterogeneidad estadística entre los estudios, evaluándose esta mediante el estadístico I^2 de Cochran (el I^2 toma valor de 0% que indica no hay heterogeneidad; porcentajes de 25%, 50% y 75% se considera como de baja, media y alta heterogeneidad, respectivamente). Para evaluar el sesgo de publicación, se utilizó la prueba de regresión lineal ponderada de Egger combinada junto con un gráfico de embudo (funnel plot). Se consideró que no existía sesgo de publicación cuando la recta de regresión tenía su origen en el origen de eje de ordenadas (Y), mientras que cuando la recta más se alejase del cero, había una mayor evidencia de sesgo de publicación. Se consideró el nivel de significación estadística para el modelo de regresión ponderada igual a 0,1 y no 0,05 como suele ser habitual.

II.2.3.2. Estimación de impacto de programa de vacunación con PCV7-TT en niños menores de 5 años en China continental a partir de los datos de Cuba

Se utilizó el marco teórico propuesto por Halloran y colaboradores⁽⁸⁷⁾ para estimar el impacto de programa de vacunación con PCV7-TT en niños

menores de cinco años en China continental a partir de los datos de Cuba.

Se utilizaron los datos provenientes de la evaluación de efectividad de la vacunación antineumocócica en Cienfuegos⁽⁸⁵⁾ que administró la vacunación en forma de campaña en niños entre uno y cinco años. Se revisó el estudio sobre la carga hospitalaria y poblacional de ENI y otros síndromes clínicos relacionados en niños, 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 IFV). Este estudio está dividido en tres períodos: el periodo antes (2009-2015), el periodo de intervención (2016-2017) y el periodo después (2018-2019). Al cierre de la campaña (2016-2017) de vacunación con PCV7-TT en el ensayo comunitario de intervención (RPCEC00000255), alcanzó una cobertura de vacunación de un 90,24% de niños entre uno-cinco años en la provincia de Cienfuegos.

Además, se realizó una revisión documental de:

- Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos.
- La información estadística de aislamientos proveniente del sistema de redes de vigilancia (SIREVA II) de los agentes responsables de ENI (neumonías, meningitis y bacteriemia) para Cuba.

- Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

Se calcularon las tasas de incidencia (TI) de ENI y su intervalo de confianza al 95%, en cada año y grupo de edad y las tasas de incidencia acumulada en el período pre-vacunación y en el período pos-vacunación. Para explorar la variación entre antes y después del programa de vacunación se estiman las siguientes medidas de asociación:

Razón de tasas: Señalan la relación entre las incidencias de ambos grupos.

$$RR = \frac{\text{TI acumulada en población vacunada}}{\text{TI acumulada en población no vacunada}}$$

Fracción Poblacional prevenida (FPprevenida): Cuando el factor que se evalúa es un factor protector como el caso de la vacunación, la fracción prevenida es la proporción de la carga hipotética total de la enfermedad en la población que se ha prevenido con la vacunación. Se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$FPprevenida = \frac{\text{TI acumulada en población no vacunada} - \text{TI acumulada en población vacunada}}{\text{TI acumulada en población no vacunada}}$$

$$FPprevenida = 1 - RR$$

Esta medida nos muestra la proporción de nuevos casos potenciales que se han prevenido por la exposición a la vacunación. Los resultados obtenidos

tienen que interpretarse con cuidado, dado que parte o la totalidad del aparente efecto protector pueden deberse a otros factores asociados a éste. Además, se realizó la prueba de hipótesis Chi cuadrado de asociación de la vacunación con la incidencia de la enfermedad. Los cálculos fueron realizados en EPIDAT 3.1.

Modelo de estimación de número de casos potencialmente evitados por la introducción de vacuna en una región

Eficacia o efectividad esperada de la vacuna	Cobertura de vacunación esperada	Número estimado de casos causados por serotipos vacunales	Número de casos potencialmente evitados
A	B	C	=A*B*C
Impacto estimado de programa de vacunación con PCV7-TT	La cobertura de vacunación con PCV7-TT en niños menores de 5 años	Número estimado de casos de ENI causados por serotipos de PCV7-TT en niños menores de 5 años	

Se realizó la estimación de número de casos potencialmente evitados por la introducción de la vacuna en una región, empleando el modelo de impacto propuesto por la OMS.⁽⁸⁹⁾

II.3. 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 datos publicados en literaturas y las informaciones de aislamientos proveniente del SIREVA II actualizadas por el laboratorio nacional de referencia para neumococo. 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, tampoco se requiere aprobación por comité de ética.

II.4. Limitaciones

Las limitaciones de este estudio están dados por las que aparecen para el propio diseño incluido, por ejemplo, la revisión narrativa según la jerarquización de la evidencia, se encuentra en el último eslabón de la pirámide.⁽⁹⁵⁾ No obstante, en la complementariedad de utilizar varios diseños mejora el nivel de evidencia, la apreciación crítica de los estudios incluidos en revisión de alcance y revisión sistemática siguen pasos rigurosos que permiten garantizar la capacidad de repetir el proceso. La revisión narrativa y la revisión de alcance usualmente no consideran la posibilidad de una síntesis cuantitativa de la información obtenida de los estudios revisados. Pero la revisión sistemática, a menudo incluye una síntesis cualitativa o cuantitativa (metaanálisis).⁽⁹⁶⁾

Adicionalmente consideramos entre las limitaciones:

- No se cuenta con datos de China de fuentes primarias, sin embargo, la revisión por pares de los estudios publicados se convierte en una fortaleza para la síntesis de evidencia en este estudio.
- No cuenta datos de eficacia a partir de los estudios controlados con placebos, sin embargo se cuenta con datos de efectividad y datos

robustos de vigilancia de casos hospitalizados.

- La estimación del impacto se realizó basada en la medición de la población diana antes y después de la vacunación, porque no se compara con otra población a partir de la introducción de una vacuna en condiciones reales del programa.
- Dado la diferencia en la población cubana y china en término no solo de la genética sino de los hábitos y condiciones de vida, se necesitaría conducir estudios de evaluación de impacto en China a partir de la introducción de la vacuna cubana para medir el impacto en condiciones reales.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

CAPÍTULO III. RESULTADOS

III.1. Colonización nasofaríngea por *S.pneumoniae* carga de incidencia y mortalidad de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de cinco años en China y Cuba

III.1.1. Colonización nasofaríngea por *S.pneumoniae*

Como la tabla 1 presenta, hay pocos estudios publicados sobre la prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* en niños menores de cinco años en Cuba y China. Entre los años 2010 y 2015, se encontraron tres estudios de Cuba y dos estudios de China; entre los años 2016 y 2020, se encontraron un estudio de Cuba y dos estudios de China.

Tabla 1. Prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* en niños menores de cinco años en Cuba y China. 2010-2020

País	Número de estudio	2010-2015	Número de estudio	2016-2020
Cuba*	3	21,6% (212/980)	1	26,7% (148/555)
		31,0% (352/1135)		
		34,0% (189/555)		
China**	2	21,8% (103/472)	2	73,7% (129/175)
		32,8% (103/315)		18,9% (188/998)

*Fuente: SciELO y PubMed/MedLine.

**Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

La prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* en niños de círculos infantiles en Beijing fue del 21,8% en los años 2012-2013.⁽⁹⁷⁾ Otro estudio realizado en 2014⁽⁹⁸⁾ en los círculos infantiles de Dongguan, reportó una prevalencia de 32,8%. En el año 2018, Xie y colaboradores desarrollaron un estudio⁽⁹⁹⁾ en círculos infantiles de la región autónoma Uygur de Xinjiang, la prevalencia fue de 73,7%. En el año 2020, Zhao y colaboradores⁽¹⁰⁰⁾ estudiaron la prevalencia de CNF en lactantes de Wuhan, el 18,9% se encontraron positivas.

En Cuba, Toledo y colaboradores⁽¹⁰¹⁾ desarrollaron dos encuestas transversales en el municipio de Cienfuegos, en los periodos comprendidos entre octubre y diciembre de 2013, y junio de 2014 a noviembre de 2015. En la etapa I del estudio, el 21,6% se encontraron positivas para *S.pneumoniae*, en la etapa II, el 31,0% resultaron positivas. Un estudio⁽¹⁰²⁾ basado en encuestas transversales pre (2016) y posvacunación (2017) reportó un cambio en la prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* de 34,0% a 26,7% un año posterior a la vacunación. En los niños entre uno y cinco años, de la primera a la segunda encuesta, la CNF por los serotipos vacunales se redujo en más del 50%.

Entre 2008-2015, las prevalencias de CNF por *S.pneumoniae* en niños menores de 5 años son similares en Cuba (21,6-34,0%) y China (21,8-32,8%). Pero entre 2016-2021, la prevalencia mayor de China(73,7%) es mucho más alta que la de Cuba(26,7%).

III.1.2. Enfermedad neumocócica invasiva

Tabla 2. Estimaciones de incidencia y mortalidad por ENI en niños menores de cinco años en Cuba y China. 2010-2020

Año	País	Neumonía neumocócica invasiva				Meningitis neumocócica				Bacteriemia neumocócica			
		Casos No. (IC95%)	Muertes No. (IC95%)	Incidencia X 10 ⁵ hab No. (IC95%)	Mortalidad X 10 ⁵ hab No. (IC95%)	Casos No. (IC95%)	Muertes No. (IC95%)	Incidencia X 10 ⁵ hab No. (IC95%)	Mortalidad X 10 ⁵ hab No. (IC95%)	Casos No. (IC95%)	Muertes No. (IC95%)	Incidencia X 10 ⁵ hab No. (IC95%)	Mortalidad X 10 ⁵ hab No. (IC95%)
2015	Cuba*	862 (646-983)	22 (16-23)	149 (11-170)	4 (3-4)	51 (22-105)	9 (4-19)	9 (4-18)	2 (1-3)	58 (25-120)	8 (3-17)	10 (4-21)	1 (0-3)
2017	China**	202762 (151908-231270)	6253 (4434-6517)	249 (187-284)	8 (5-8)	7225 (4510-9793)	929 (582-1267)	9 (6-12)	1 (1-2)	8206 (5123-11123)	827 (519-1128)	10 (6-14)	1 (1-1)
2018	China**	197574 (148021-225352)	5418 (3842-5646)	247 (185-282)	7 (5-7)	6206 (3817-8377)	802 (491-1087)	8 (5-10)	1 (1-1)	7049 (4335-9515)	714 (437-968)	9 (5-12)	1 (1-1)
2019	China**	187384 (140387-213730)	4622 (3277-4817)	230 (172-263)	6 (4-6)	5241 (3272-7105)	675 (423-920)	6 (4-9)	1 (1-1)	5953 (3716-8070)	601 (376-819)	7 (5-10)	1 (1-0)

*Fuente: SciELO y PubMed/MedLine.

**Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

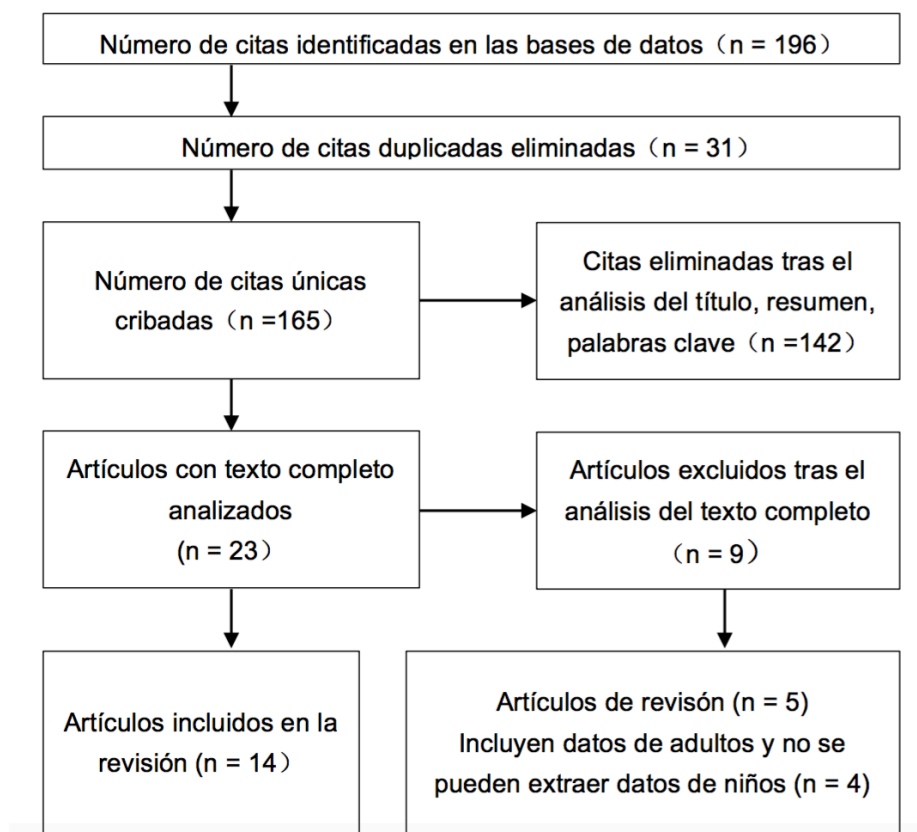
Como la tabla 2 presenta, según los estudios publicados en los últimos 10 años, las incidencias y las mortalidades estimadas de neumonía neumocócica invasiva en niños menores de cinco años en China (2017, 2018 y 2019) son superiores a las de Cuba (2015). Las incidencias y las mortalidades estimadas de meningitis neumocócica y bacteriemia neumocócica en niños menores de cinco años son similares en Cuba y China. Se observa que la carga de incidencia y mortalidad de ENI en niños menores de cinco años resultan comparable en Cuba y China.

Con respecto a la ENI en China, en el año 2010, un estudio de Sun y colaboradores⁽¹⁰³⁾ indicó que la incidencia de meningitis neumocócica en lactantes de China fue de 9,2/100 000, la incidencia en niños entre uno a cuatro años fue de 5,6/100 000. En Cuba, Caluff y colaboradores⁽¹⁰⁴⁾ desarrollaron un estudio en menores de cinco años que estuvieron hospitalizados en el Hospital Infantil Norte "Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira", de Santiago de Cuba, durante el período 2011-2015. En dicho estudio, el 87,5% presentó una ENI y el 12,5% una ENNI. La meningitis neumocócica sigue siendo la causa principal de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en niños cubanos. Un estudio realizado en China⁽¹⁰⁵⁾ también indicó que el *S.pneumoniae* fue el patógeno más común de

la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en niños, y representa aproximadamente el 10%-30% de todos los casos de meningitis bacteriana.

La neumonía es otra enfermedad común e importante causada por *S.pneumoniae*. El Anuario Estadístico de Salud y Sanidad de China⁽¹⁰⁶⁾ mostró que alrededor de 3,592,000 casos de neumonía fueron dados de alta en los hospitales de China en 2017, y los niños menores de cinco años representaron el 60,7% de los casos. En el Hospital Infantil de Beijing, se aislaron un total de 26,630 cepas entre 2010 y 2015, el 14,3% (3,810) fueron *S.pneumoniae*, fue el patógeno más común.⁽¹⁰⁷⁾ De 2012 a 2018, la tasa de detección de *S.pneumoniae* fue del 10,1% (9,193/90,807), también estaba en el primer lugar. La tasa de aislamiento de la sangre y del líquido cefalorraquídeo fue del 0,3% (97/33,838) y del 0,5% (7/1,553), respectivamente, que fue el patógeno más frecuentemente aislado de las muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo en el Hospital de Salud Materno Infantil de Shenzhen.⁽¹⁰⁸⁾

III.2. Distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en la población pediátrica de China.



Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión de alcance.

Como se expone en la Figura 3, de 196 artículos recogidos en las bases de datos, se retiraron las publicaciones duplicadas y se incluyeron 23 trabajos mediante el análisis del título, el resumen y palabras clave. A los artículos que superaron este filtro se les sometió a un nuevo proceso de cribado con la lectura completa de los textos. Se realizó un análisis en común de los participantes y mediante discusión y consenso, se solventaron las diferencias finalmente se incluyeron 14 artículos en esta revisión.⁽¹⁰⁹⁻¹²²⁾

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión de alcance (2016-2021)

Autor y año de publicación	Localización geográfica	Tipo de estudio	Periodo de estudio	Técnica de Serotipificación	Pruebas de susceptibilidad
Wang y cols. ⁽¹⁰⁸⁾ (2020)	Hospital Pediátrico de Beijing	Estudio de corte transversal	2013-2019	Reacción de Quellung	ND
Shi y cols. ⁽¹⁰⁹⁾ (2019)	2 hospitales pediátricos de Beijing	Estudio de corte transversal	2012-2017	Reacción de Quellung	E-test y K-B disk diffusion susceptibility
Zhao y cols. ⁽¹¹⁰⁾ (2019)	Hospital Pediátrico de Shanghai	Estudio retrospectivo	2018	MP-PCR	E-test y K-B disk diffusion susceptibility
Wang y cols. ⁽¹¹¹⁾ (2020)	Centro Médico Infantil de Shanghai	Estudio de corte transversal	2016-2018	MP-PCR	E-test y K-B disk diffusion susceptibility
Tang y cols. ⁽¹¹²⁾ (2020)	Hanzhong Central Hospital, Shanxi	Estudio retrospectivo	2012-2017	ND	E-test
Kang y cols. ⁽¹¹³⁾ (2016)	Hospital Pediátrico de la Universidad Médica de	Estudio de corte transversal	2010-2013	MP-PCR	El sistema automatizado BD Ph
Chen y cols. ⁽¹¹⁴⁾ (2021)	Hospital Pediátrico de la Universidad de Soochow, Suzhou	Estudio de corte transversal	2010-2017	Reacción de Quellung o MP-PCR	ND

Autor y año de publicación	Localización geográfica	Tipo de estudio	Periodo de estudio	Técnica de Serotipificación	Pruebas de susceptibilidad
Wang y cols. ⁽¹¹⁵⁾ (2016)	Hospital Materno Infantil de Wenling, Zhejiang	Estudio de corte transversal	2011-2014	Reacción de Quellung	E-test, K-B disk diffusion susceptibility test y el sistema
Ma y cols. ⁽¹¹⁶⁾ (2021)	Hospital Pediátrico de Kunming, Yunnan	Estudio de corte transversal	2016-2017	Reacción de Quellung o MP-PCR	E-test
Liang y cols. ⁽¹¹⁷⁾ (2021)	2 hospitales terciarios de Liuzhou	Estudio retrospectivo	2015-2017	MP-PCR	E-test y el sistema automatizado VITEK
Bao y cols. ⁽¹¹⁸⁾ (2019)	Hospital Pediátrico de Shenzhen	Estudio de corte transversal	2013-2017	Reacción de Quellung	E-test
Chan y cols. ⁽¹¹⁹⁾ (2016)	11 centros de salud materno-infantil de Hong Kong	Estudio de corte transversal	2013-2014	MP-PCR	Micro-dilución
Hon y cols. ⁽¹²⁰⁾ (2017)	Prince of Wales Hospital, Hong Kong	Estudio retrospectivo	2007-2016	MP-PCR	E-test y K-B disk diffusion susceptibility
Li y cols. ⁽¹²¹⁾ (2020)	27 hospitales terciarios de China	Estudio ambispectivo	2012-2015	Reacción de Quellung	ND

ND: No detectado; Reacción de Quellung: Método de hinchamiento capsular; MP-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa múltiple; E-test: Epsilomer test; K-B disk diffusion susceptibility test: Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

En la tabla 3 se observaron que los diseños de todos los estudios incluidos son observacionales, hay nueve cortes transversales, cuatro retrospectivos y un ambispectivo. La serotipificación de *S.pneumoniae* se realizaron por el método de hinchamiento capsular o la reacción en cadena de la polimerasa múltiple. Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos de *S.pneumoniae* en laboratorio fueron Micro-dilución, E-test, K-B disk difusion susceptibility test, el sistema automatizado BD Phoenix, el sistema automatizado VITEK 2 y VITEK-32.

Tabla 4. Resumen de resultados de los estudios incluidos en la revisión de alcance (2016-2021)

Estudio	Número de aislados	Edad	Tipos de diagnóstico	Serotipos más comunes	Resistencia de los aislados a los antimicrobianos
Qing Wang y cols. ⁽¹⁰⁸⁾	N =903	<15 años	ENI y ENNI	19F, 19A, 23F, 14, 6A, 6B	ND
Wei Shi y cols. ⁽¹⁰⁹⁾	N =111	<14 años	ENI	19F, 19A, 14, 23F y 6B	Meningitis (PEN: 95,7%) No meningitis (PEN: 0%) CHL: 0,9%, SXT: 73,9%, CXM: 75,7% TCY: 96,4%, ERI: 99,1% LVX, VAN, IPM LZD y AMC: 0%
Wantong Zhao y cols. ⁽¹¹⁰⁾	N = 287	<18 años	Neumonía	19F, 6A, 19A, 23F, 14, 6B, 34, 15B/C y 15A	PEN: 31,7%, ERI y CLI: 95%, SXT: 76,7%
Xing Wang y cols. ⁽¹¹¹⁾	N = 73	<18 años	ENI y ENNI	19F, 19A, 6A, 14, 6B, 23F y 15B/C	ERI y CLI: 100%, OXA: 98,6% LVX, VAN y LZD: 0%.
Jin Tang y cols. ⁽¹¹²⁾	N = 527	<5 años	ENI y ENNI	N/D	PEN: 1.33%, ERI: 99,6%, CLI: 93,9%, SXT 90,1%, TCY: 89,5%

Estudio	Número de aislados	Edad	Tipos de diagnóstico	Serotipos más comunes	Resistencia de los aislados a los antimicrobianos
Lihua Kang y cols. ⁽¹¹³⁾	N = 83	<11 años	CNF y ENI	19A, 6A/B, 19F, 14 y 23F	ENI (PEN: 58,8%, ERI: 100%, CLI: 94,1%, TCY: 84,3 %, SXT: 62,8%, MEM: 78,4%, CTX: 35,3% AMX: 31%) CNF (PEN:7,2 %, ERI: 71,4%, TCY: 100% CLI: 71,4%, SXT: 64,3%, MEM: 42,9%, AMX: 7,1% CTX: 0%)
Kaile Chen y cols. ⁽¹¹⁴⁾	N = 74	<5 años	ENI	6B, 14, 19A, 19F, 23F, 20, 9V y 15B/C	ND
Junrong Wang y cols. ⁽¹¹⁵⁾	N = 217	<18 años	ENI y ENNI	19F, 19A, 23F y 6A	CLI: 97,8 %, TCY: 85,9%, SXT:84,5%, LVX y VAN:0%
Mingbiao Ma y cols. ⁽¹¹⁶⁾	N = 140	4 meses – 9 años	ENI y ENNI	19F, 19A y 6B	PEN, LVX, VAN y CRO: 0%, ERI: 100% MEM: 5%
Zhuoxin Liang y cols. ⁽¹¹⁷⁾	N =419	<5 años	Neumonía	19F, 6B, 23F y 19A	PEN: 1,5%, CLI: 94,7%, ERI: 94,3%, TCY 87,8%, SXT: 88,1%

Estudio	Número de aislados	Edad	Tipos de diagnóstico	Serotipos más comunes	Resistencia de los aislados a los antimicrobianos
Yanmin Bao y cols. ⁽¹¹⁸⁾	N = 94	< 14 años	ENI	19F, 19A, 14, 23F y 6B	Meningitis (PEN: 80%, CRO: 20%) No meningitis (PEN: 0%, CRO: 2%) ERI: 95,7%
Kate Ching Ching Chan, y cols. ⁽¹¹⁹⁾	N = 84	< 18 meses	CNF	15B/C, 15A/F, 6C y 23A	PEN: 7,3%, ERI: 79,3%, CTX: 13,4%
Kam Lun Hon y cols. ⁽¹²⁰⁾	N = 29	< 14 años	ENI	2007-2011: 6 y 19 2012-2016: 3	PEN: 6%, VAN y CTX: 0%
Ma Chao Li y cols. ⁽¹²¹⁾	N = 148	< 18 años	ENI	19A, 23F, 19F, 14 y 6B	ND

Antibióticos y sus siglas según WHONET: Amoxicilina (AMX); Amoxicilina-ácido clavulánico (AMC); Cloranfenicol (CHL); Clindamicina (CLI); Cefuroxima (CXM); Cefotaxima (CTX); Ceftriaxona (CRO); Eritromicina (ERI); Imipenem (IPM); Levofloxacina (LVX); Linezolid (LZD); Meropenem (MEM); Oxacilina (OXA); Penicilina (PEN); Trimetoprima-sulfametoxazol (SXT); Tetraciclina (TCY); Vancomicina (VAN).

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

En la tabla 4 se observaron que la distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en la población pediátrica de China en los estudios publicados incluidos en la revisión de alcance.

De los estudios incluidos, dos fueron conducidos en Beijing. En el estudio de Wang,⁽¹⁰⁹⁾ los serotipos más comunes fueron: 19F (36,0%), 19A (13,6%), 23F (9,4%), 14 (8,9%), 6A (6,9%) y 6B (5,3%). El estudio de Shi,⁽¹¹⁰⁾ los serotipos más frecuentes fueron: 19F (22,5%), 19A (17,1%), 14 (16,2%), 23F (13,5%) y 6B (9,0%). La mayoría de los aislados fueron sensibles a vancomicina, levofloxacina, amoxicilina-ácido clavulánico, linezolid y cloranfenicol. El 96,4% fueron resistentes a tetraciclina y el 100% fueron resistentes a eritromicina. El 89,2 % de los aislados se definieron como bacterias multidroga-resistentes.

Otros dos estudios fueron conducidos en Shanghai. En el estudio de Zhao,⁽¹¹¹⁾ los serotipos más frecuentes fueron: 19F (33,4%), 6A (11,8%), 19A (9,8%), 23F (8,4%), 14 (8,4%), 6B (8,0%), 34 (2,8%), 15B/C (2,4%) y 15A (2,1%). La prevalencia de no susceptibles a la penicilina (PNSP) fue del 31,7%. Más del 95% de los aislamientos mostraron una alta resistencia a eritromicina y clindamicina. El 74.9% de los aislamientos se definieron como bacterias multidroga-resistentes. Y el estudio de Wang⁽¹¹²⁾ reportó que los serotipos más detectados fueron: 19F (39.7%), 19A (16.4%), 6A (11.0%), 14 (9.6%), 6B (8.2%), 23F (6.8%) y 15B/C (1.4%). Todas las cepas mostraron resistencia a eritromicina y clindamicina, pero susceptibles a levofloxacina, moxifloxacina,

vancomicina y linezolid.

En el estudio de Tang,⁽¹¹³⁾ la prevalencia de PNSP fue del 1,33%, la mayoría de los aislados fueron muy resistentes a eritromicina, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. En el estudio de Kang,⁽¹¹⁴⁾ los serotipos más comunes fueron: 19A (20,4%), 6A/B (20,4%), 19F (15,7%), 14 (14,5%) y 23F (10,8%). Todos los aislados fueron sensibles a vancomicina, linezolid, levofloxacin y moxifloxacin. En el estudio de Chen,⁽¹¹⁵⁾ los serotipos más comunes fueron: 6B (28,4%), 14 (18,9%), 19A (18,9%), 19F (12,2%), 23F (10,8%), 20 (4,1%), 9V (4,1%) y 15B/C (2,7%). En el estudio de Wang,⁽¹¹⁶⁾ los serotipos más comunes fueron: 19F (31,3%), 19A (15,2%), 23F (11,5%) y 6A (10,1%). Los aislados fueron sensibles a vancomicina y levofloxacin, la mayoría de los aislados fueron muy resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclina y clindamicina. El 98,2 % de los aislados se definieron como multidrogrresistentes.

En el estudio de Ma,⁽¹¹⁷⁾ los serotipos más comunes fueron 19F (28,0%), 19A (22,4%) y 6B (14,6%) en niños < dos años. En niños ≥ dos años, los serotipos más comunes fueron: 19F (39,2%), 19A (17,6%) y 6B (13,7%). No se encontró ningún aislado resistente a penicilina, ceftriaxona, levofloxacin o vancomicina. La prevalencia de resistencia a meropenem y eritromicina fue del 5 % y 100 %, respectivamente. En el estudio de Liang,⁽¹¹⁸⁾ los serotipos más prevalentes fueron 19F (46,8%), 6B (11,5%), 23F (9,5%) y 19A (9,3%).

La mayoría de los aislados de *S.pneumoniae* fueron resistentes a eritromicina, tetraciclina, clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. En el estudio de Bao ⁽¹¹⁹⁾ del Hospital Pediátrico de Shenzhen, se obtuvieron un total de 94 aislados, los serotipos mayormente detectados fueron 19F (25,5%), 19A (19%), 14 (17%), 23F (7,5%) y 6B (9,6%). La mayoría de los aislados fueron resistentes a eritromicina.

Hong Kong limita con Shenzhen, es una región administrativa especial de China. En noviembre de 2011 el gobierno local importó e incluyó la PCV13 en el PNI, la tasa de vacunas del PNI es superior al 95% en Hong Kong.⁽¹²³⁾ La investigación de Chan⁽¹²⁰⁾ se llevó a cabo entre 2013 y 2014. Los serotipos más prevalentes fueron: 15 (15B/C: 16,7%; 15A/F: 9,5%), 6C (15,5%) y 23A (13,1%). La prevalencia de PNSP fue de 7,3%. La prevalencia de resistencia a cefotaxima y eritromicina fue de 13,4% y 79,3%, respectivamente.

Hon⁽¹²¹⁾ en su estudio realizado en Hong Kong, analizó que los serotipos mayormente detectados fueron: 6 (50%) y 19 (50%), entre los años 2012-2016 fue el serotipo 3 (57,1%). La prevalencia de PNSP fue del 6% y todos fueron sensibles a cefotaxima y vancomicina. Un estudio observacional multicéntrico⁽¹²²⁾ recolectó aislados de *S.pneumoniae* de ENI en sujetos pediátricos y adultos de 27 hospitales terciarios en China continental. En el grupo pediátrico se recogieron 102 aislados en la fase retrospectiva, se obtuvieron 46 aislados en la fase prospectiva, los serotipos más comunes

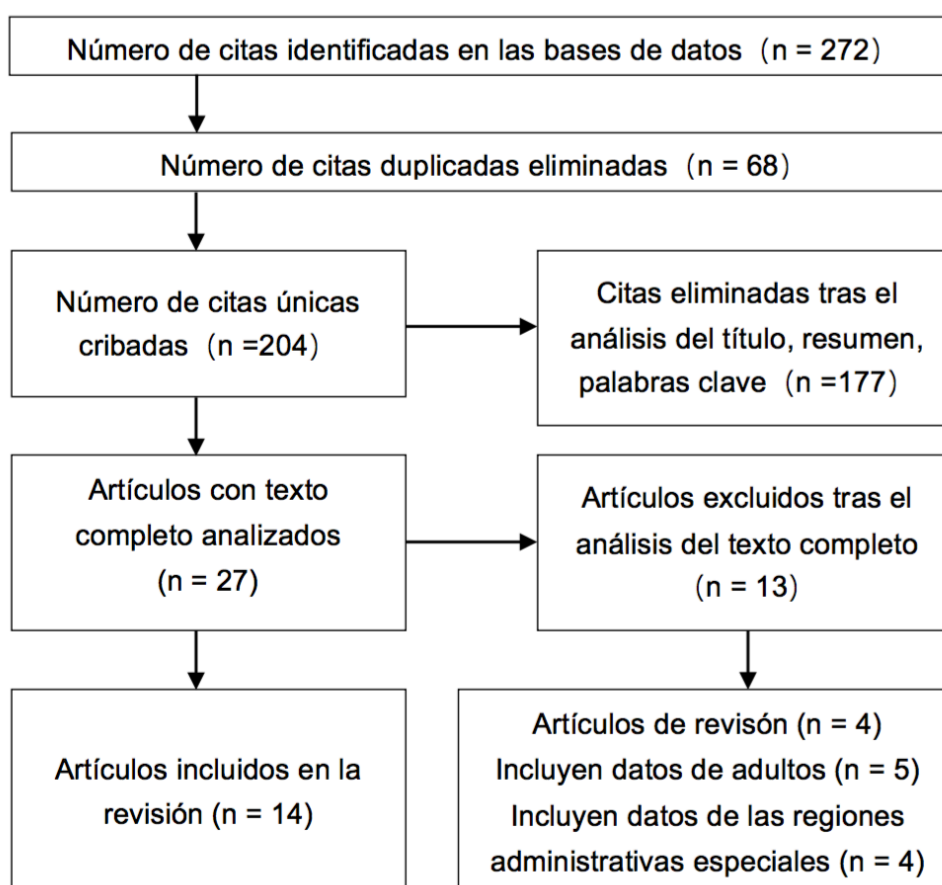
fueron 19A (20,9%), 23F (20,3%), 19F (19,6%), 14(8.1%) y 6B (6.1%).

Hay 13 artículos que analizan la distribución de serotipos de *S.pneumoniae*, los serotipos más frecuentemente registrados son los siguientes con sus rangos entre paréntesis: 19F (12,2%-46,8%), 19A (9,3%-22,4%), 23F (6,8%-20,3%), 14 (8,4%-18,9%) y 6B (5,3%-28,4%). Hay 11 artículos que analizan la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae*, la prevalencia de PNSP se encuentran en el rango de 0% a 95,7%. Los aislados presentaron alta resistencia a eritromicina (71,4-100%), clindamicina (71,4-100%), tetraciclina (84,3-100%) y trimetoprima-sulfametoxazol (62,8-90,1%); fueron resistentes a penicilina (80,0-95,7%) en meningitis neumocócica pero son sensibles a penicilina(0,0-7,3%) en otras enfermedades neumocócicas; y resultaron sensibles a levofloxacina (0,0%), vancomicina (0,0%) y Linezolid (0,0%).

III.3. Impacto poblacional de la introducción de la vacuna antineumocócica cubana PCV7-TT en China continental

III.3.1. Prevalencia de serotipos vacunales causantes de ENI en niños de China y Cuba

Como se expone en la Figura 4, de 272 artículos recogidos en las bases de datos, se retiraron las publicaciones duplicadas y se incluyeron 27 trabajos mediante el análisis del título, el resumen y palabras clave. A los artículos que superaron este filtro se les sometió a un nuevo proceso de cribado con la lectura completa de los textos.



Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

Figura 4. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tabla 5. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática (2010-2020)

Estudio	Muestra fue apropiada para abordar la población objetivo	Muestra del estudio se tomó con método adecuado	Tamaño de la muestra fue adecuado	Participantes y contexto se describen en detalle	Se realizó el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra	Se utilizaron métodos efectivos para identificar enfermedades o problemas de salud	Se midió por métodos estándar y confiable	Hubo un análisis estadístico apropiado	Tasa de respuesta fue adecuada
Qing Wang y cols. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Wei Shi y cols. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Wantong Zhao y cols. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Xing Wang y cols. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lihua Kang y cols. (2016)	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Estudio	Muestra fue apropiada para abordar la población objetivo	Muestra del estudio se tomó con método adecuado	Tamaño de la muestra fue adecuado	Participantes y contexto se describen en detalle	Se realizó el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra	Se utilizaron métodos efectivos para identificar enfermedades o problemas de salud	Se midió por métodos estándar y confiable	Hubo un análisis estadístico apropiado	Tasa de respuesta fue adecuada
Kaile Chen y cols. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Junrong Wang y cols. (2016)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mingbiao Ma y cols. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhuoxin Liang y cols. (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Yanmin Bao y cols. (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ma Chao Li y cols. (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Estudio	Muestra fue apropiada para abordar la población objetivo	Muestra del estudio se tomó con método adecuado	Tamaño de la muestra fue adecuado	Participantes y contexto se describen en detalle	Se realizó el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra	Se utilizaron métodos efectivos para identificar enfermedades o problemas de salud	Se midió por métodos estándar y confiable	Hubo un análisis estadístico apropiado	Tasa de respuesta fue adecuada
Lin Zhou y cols. (2011)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fen Pan y cols. (2015)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Qian Geng y cols. (2014)	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Sí: ● No: ●

Se realizó un análisis en común de los participantes y mediante discusión y consenso, se solventaron las diferencias finalmente se incluyeron 14 artículos en esta revisión. Como la tabla 5 presenta, sólo el estudio de Wang (2020) se consideró de media calidad, los demás fueron de alta calidad.

Tabla 6. Prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en población pediátrica de China continental. 2010-2020

Periodo	Número de estudio	n/N	Prevalencia (IC95%)	Heterogenidad test, I ² (%)	Heterogenidad test, p-valor	Egger's test P> t
2010-2015	6	563/1015	0,54 (0,45-0,64)	89,32	0,00	0,48
2016-2020	3	290/500	0,58 (0,54-0,62)	0,00	0,37	0,72
2010-2020	14	1884/3116	0,59 (0,54-0,64)	86,24	0,00	0,30

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

Como la tabla 6 presenta, la vacuna PCV7-TT cubre 59% (IC95%: 54-64%) de los serotipos invasivos de *S.pneumoniae* en la población pediátrica de China continental entre los años 2010-2020. De los 14 estudios incluidos, seis fueron conducidos entre los años 2010-2015, el 54% (IC95%: 45-64%) de los aislamientos en niños con ENI correspondía a los serotipos de la PCV7-TT; tres estudios fueron conducidos entre los años 2016-2020, la prevalencia fue 58% (IC95%: 54-62%). No se constata variación significativa entre los periodos de estudio.

Tabla 7. Prevalencia de serotipos vacunales causantes de ENI en niños menores de cinco años en Cuba y China continental. 2010-2020

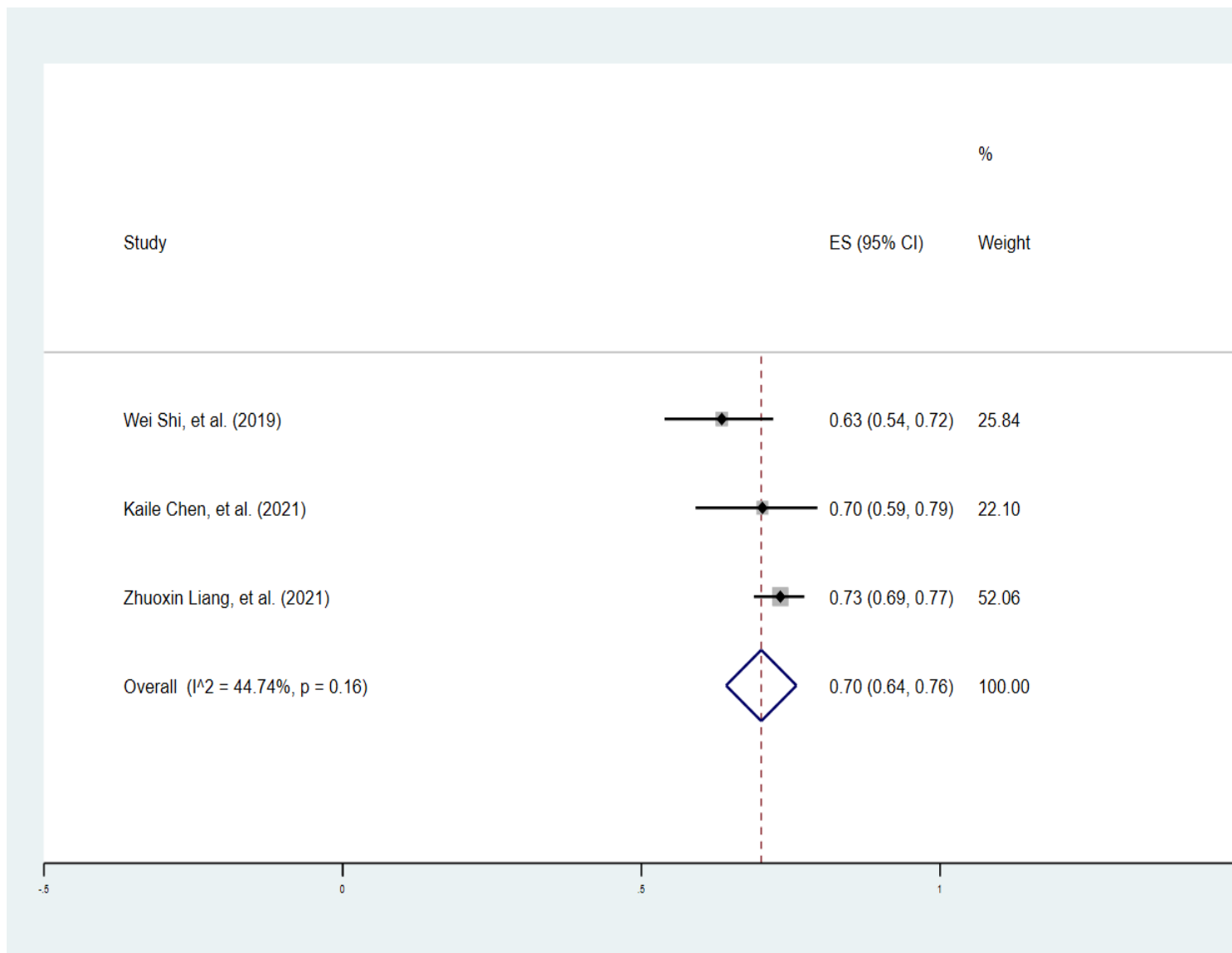
Serotipos	China continental*		Cuba**	
	n/N	Prevalencia (IC95%)	n/N	Prevalencia
1	1/597	0,00	0	0,00
3	3/597	0,00	12/417	0,03
4	1/597	0,00	6/417	0,01
5	3/597	0,00	0	0,00
6A	19/597	0,02 (0,00-0,06)	41/417	0,10
6B	79/597	0,15 (0,07-0,25)	42/417	0,10
7F	0/597	0,00	3/417	0,01
9V	8/597	0,02 (0,00-0,07)	4/417	0,01
14	52/597	0,12 (0,03-0,26)	154/417	0,37
18C	1/597	0,00	9/417	0,02
19A	70/597	0,14 (0,08-0,21)	84/417	0,20
19F	228/597	0,26 (0,08-0,50)	24/417	0,06
23F	61/597	0,10 (0,08-0,13)	9/417	0,02
otros	71/597	0,11 (0,07-0,15)	29/417	0,07
Serotipos	425/597	0,70 (0,64-0,76)	238/417	0,57

*Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

**Fuente: SIREVA II.

Como la tabla 7 presenta, en la red SIREVA II se registró el 57% de los aislamientos en niños menores de cinco años de Cuba con ENI correspondía

a los serotipos de la PCV7-TT entre los años 2010-2020. En el mismo periodo, la vacuna PCV7-TT alcanzó un 70% (IC95%: 64-76%) (Figura 5) de cobertura en las cepas invasivas de los niños menores de cinco años de China



continental que fue superior a la en Cuba.

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

Figura 5. Prevalencia de serotipos vacunales (PCV7-TT) causantes de ENI en niños menores de cinco años de China continental

Debido a la pandemia de COVID-19, el año 2019 es el año más actualizado con datos de carga de enfermedad neumocócica. Como la tabla 8 presenta, el número de casos de ENI causados por serotipos de PCV7-TT en niños menores de cinco años de China continental se estimó por la carga total estimada de ENI en 2019 publicada por The Lancet Regional Health⁽¹²⁴⁾: 511,093 (IC95%: 440,982-607,546) que multiplicó con la prevalencia estimadas de serotipos de PCV7-TT causantes de ENI: 70% (IC95%: 64-76%). Se resultó 357,765 casos en 2019, con IC95% de 282,228 al 461,735 casos.

Tabla 8. Número de casos estimado de ENI causados por serotipos de PCV7-TT en niños menores de cinco años en China continental. 2019

Estimación	Carga total estimada de ENI	Prevalencia estimada de serotipos de PCV7-TT causantes de ENI	Casos estimado de ENI causados por serotipos vacunales
Número de casos estimados	511,093	0,7	357,765
Límite inferior del IC95%	440,982	0,64	282,228
Límite superior del IC95%	607,546	0,76	461,735

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

III.3.2. Estimación del impacto de la introducción de PCV7-TT en China continental a partir de los datos de Cuba

En la tabla 9 se muestra que las tasas de incidencia fueron mayores en el

grupo de menores de cinco años. La tasa de incidencia acumulada en el grupo de menores de cinco años disminuyó de 55,1 por cada 100 000 habitantes antes de la vacunación a 30,8 por cada 100 000 habitantes después. En el grupo de cinco a 19 años era 1,8 por cada 100 000 habitantes entre 2010-2015 y después de la vacunación fue de 0,5 por cada 100 000 habitantes.

Tabla 9. Tasa poblacional de niños hospitalizados con ENI. Cienfuegos.

2010-2020

Período	Año	< 5 años			5-19 años		
		Casos	Tasa*	(IC95%)	Casos	Tasa*	(IC95%)
Pre- vacunación	2010	17	78,43	(39-118)	2	2,66	(0-10)
	2011	9	40,37	(12-69)	0	0	(0-5)
	2012	14	64,06	(28-100)	2	2,78	(0-10)
	2013	2	8,87	(1-32)	1	1,39	(0-8)
	2014	21	94,35	(52-137)	1	1,41	(0-8)
	2015	10	45,73	(15-76)	2	2,83	(0-10)
	Subtotal	73	55,11	(42-68)	8	1,85	(0-3)
Post- vacunación	2018	15	70,96	(33-109)	1	1,47	(0-8)
	2019	2	9,71	(1-35)	0	0	(0-6)
	2020	2	10,07	(1-36)	0	0	(0-6)
	Subtotal	19	30,85	(2-21)	1	0,49	(0-3)

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y

Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

*Incidencia acumulada por 100 000 habitantes por año.

Tabla 10. Estimación del impacto de programa de vacunación con PCV7-

TT en ENI. Cienfuegos. 2010-2020

Periodo	Grupos de Edad	< 5 anos	5-19 anos
Pre-vacunación (2010-2015)	Casos/habitantes	73/ 132,462	8/ 433,548
	Tasa x 10 ⁵	55,1	1,8
	IC95%	43,2-69,3	0,8-3,6
Post-vacunación (2018-2020)	Casos/habitantes	19/ 61,596	1/ 201,718
	Tasa x 10 ⁵	30,8	0,5
	IC95%	18,6-48,2	0-2,8
Razón de tasas post/pre	Razón de tasas	0,56	0,27
	IC95%	0,34-0,93	0,01-2,00
	P valor	0,03	0,23
Fracción Poblacional prevenida		0,44 (0,07-0,66)	0,73 (-1,00-0,99)

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

En el grupo de los menores de cinco años vacunados, la razón de tasa de incidencia (0,56) entre los vacunados y los no vacunados fue estadísticamente significativa ($p=0,03$). Se previno el 44% de los ENI que hubieran surgido entre los vacunados en caso de no haber sido vacunados.

En el grupo de cinco a 19 años aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa, la razón de tasa de incidencia entre los vacunados y los no vacunados fue 0,27. Se previno el 73% de los ENI que hubieran surgido entre los vacunados en caso de no haber sido vacunados.

En la tabla 11 se muestran las tasas de incidencia de ENI por serotipos incluidos en PCV7-TT y serotipos relacionados en los niños menores de cinco años en Cienfuegos.

La tasa de incidencia acumulada de ENI por serotipos incluidos en PCV7-TT disminuye de 24,5 por cada 100 000 habitantes antes de la vacunación a 9,7 por cada 100 000 habitantes después. La tasa de incidencia acumulada de ENI por serotipos relacionados con PCV7-TT (6A y 19A) era 12,0 por cada 100 000 habitantes entre 2010-2015 y después de la vacunación fue de 13,0 por cada 100 000 habitantes.

Tabla 11. Tasa poblacional de niños hospitalizados con ENI por serotipos incluidos en PCV7-TT y serotipos relacionados. Cienfuegos. 2010-2020

Serotipos	Período	Año	< 5 años			
			Casos	Tasa *	(IC95%)	
Serotipos incluidos en PCV7-TT	Pre-vacunación	2010	14	64,59	(28-101)	
		2011	7	31,41	(6-57)	
		2012	12	54,91	(22-88)	
		2013	1	4,44	(0-25)	
		2014	6	26,95	(3-51)	
		2015	3	13,72	(3-40)	
		Subtotal	43	24,51	(17-32)	
	Post-vacunación	2018	5	23,66	(6-60)	
		2019	1	4,85	(0-27)	
		2020	0	0	(0-19)	
		Subtotal	6	9,74	(3-23)	
	Serotipos relacionados (6A y 19A)	Pre-vacunación	2010	1	4,61	(0-26)
			2011	2	8,97	(1-32)
			2012	4	18,30	(5-47)
2013			0	0,00	(0-16)	
2014			11	49,42	(18-81)	
2015			3	13,72	(3-40)	
Subtotal			21	11,97	(7-17)	
Post-vacunación		2018	6	28,39	(3-53)	
		2019	0	0,00	(0-18)	
		2020	2	10,07	(1-36)	
		Subtotal	8	12,98	(3-23)	

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

*Incidencia acumulada por 100 000 habitantes por año

Tabla 12. Estimación del impacto de programa de vacunación en ENI por serotipos incluidos en PCV7-TT. Cienfuegos. 2010-2020

Periodo	Grupos de Edad	< 5 años
Pre-vacunación (2010-2015)	Casos/habitantes	43
	Tasa x 10 ⁵	24,51
	IC95%	(17-32)
Post-vacunación (2018-2020)	Casos/habitantes	6
	Tasa x 10 ⁵	9,74
	IC95%	(3-23)
Razón de tasas post/pre	Razón de tasas	0,40
	IC95%	(0,17-0,93)
	P valor	0,04
Fracción Poblacional prevenida		0,60 (0,07-0,83)

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

Como la tabla 12 presenta, en los niños menores de cinco años vacunados en Cienfuegos, la razón de tasa de incidencia de ENI (0,40) por serotipos incluidos en PCV7-TT fue estadísticamente significativa ($p=0,04$) entre los vacunados y los no vacunados. Se previno el 60% de los ENI que hubieran surgido entre los vacunados en caso de no haber sido vacunados.

Tabla 13. Estimación del impacto de programa de vacunación en ENI por serotipos relacionados con PCV7-TT. Cienfuegos. 2010-2020

Periodo	Grupos de Edad	< 5 años
Pre-vacunación (2010-2015)	Casos/habitantes	21
	Tasa x 10 ⁵	11,97
	IC95%	(7-17)
Post-vacunación (2018-2020)	Casos/habitantes	8
	Tasa x 10 ⁵	12,98
	IC95%	(2-21)
Razón de tasas post/pre	Razón de tasas	1,08
	IC95%	(0,48-2,44)
	P valor	0,98
Fracción Poblacional prevenida		0,08 (-1,08-0,59)

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

La tabla 13 muestra que la razón de tasa de incidencia de ENI por serotipos relacionados con PCV7-TT (6A y 19A) entre los vacunados y los no vacunados fue 1,08, no hubo disminución significativa ($p=0,98$), mantiene la tasa de incidencia similar antes y después de programa de vacunación.

Tabla 14. Estimación de los casos de ENI potencialmente evitados causados por serotipos de PCV7-TT en niños menores de 5 años de China continental. 2019

A*	B	C**	A*B*C
Impacto estimado de programa de vacunación con PCV7-TT	Cobertura de vacunación con PCV7-TT	Número estimado de casos de ENI causados por serotipos de PCV7-TT en niños menores de 5 años (IC95%)	Número estimado de casos de ENI potencialmente evitados (IC95%)
60% (7%;83%)	60%	357,765 (282,228-461,735)	128,795 (11,854-229,944)
60% (7%;83%)	80%	357,765 (282,228-461,735)	171,727 (15,805-306,592)
60% (7%;83%)	97%	357,765 (282,228-461,735)	208,219 (19,163-371,743)

*Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos y Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública. ** Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

En la tabla 14, se estimaron los casos de ENI evitados causados por serotipos incluidos en PCV7-TT en niños menores de cinco años de China continental, con cobertura de la vacunación al 60%, al 80% y a la cobertura del PNI. En 2019, la cobertura de las vacunas incluidas en el PNI alcanzó el 97% en China.⁽¹²⁵⁾ Entonces, en el primer escenario, se estimó 128,795 casos evitados; en el segundo escenario se estimó 171,727 casos evitados; en el tercer escenario, alcanzó 208,219 casos evitados de ENI en China continental.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En Cuba y China, entre los años 2010-2015 la prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* en niños menores de cinco años resultan comparable, pero en el período de 2016-2020 la prevalencia de China es muy superior. La carga de incidencia y mortalidad de ENI resultan comparables en ambos países durante todo el periodo del estudio. La vacuna cubana incluye los serotipos más comunes en China continental, que además presentan alta resistencia a eritromicina, clindamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol. En artículos publicados en los años 2010-2020, la cobertura de la PCV7-TT en las cepas invasivas de China continental será superior a la en Cuba, producirá una reducción de la ENI en los niños menores de cinco años por serotipos incluidos en esta vacuna similar a la reportada en Cuba.

En este estudio, no se cuenta con datos de China de fuentes primarias, sin embargo, la revisión por pares de los estudios publicados se convierte en una fortaleza para la síntesis de evidencia en este estudio. Para estimar la prevalencia de serotipos vacunales causantes de ENI en niños de China, se realizó el metaanálisis que es una técnica estadística que combina y resume los resultados de varios estudios individuales. Las comparaciones con los datos de CNF de Cuba provienen de estudios transversales realizados en la provincia de Cienfuegos, ya que no se disponen de otros datos publicados en el país.

Al combinar varios estudios se produce un aumento del tamaño de la muestra, lo cual lleva a obtener más fácilmente un resultado estadísticamente significativo y más preciso. Aunque los aislamientos de ENI es una de las fuentes de serotipos de *S.pneumoniae* más fácilmente disponibles, los casos causados por los serotipos vacunales pueden estar infradiagnosticados debido a las diferencias en la toma de muestra para hemocultivos.⁽¹²⁶⁾ Un estudio en Burkina Faso⁽¹²⁷⁾ sugiere una prueba de detección de antígeno urinario específica de serotipo que puede funcionar en niños como se ha demostrado en adultos, pero se necesitan estudios adicionales.

Para estimar el impacto de programa de vacunación con PCV7-TT en ENI a partir de los datos de Cuba, no se cuenta con datos de eficacia a partir de los estudios controlados con placebos, sin embargo, se cuenta con datos de efectividad y datos robustos de vigilancia de casos hospitalizados. Teniendo en cuenta que no se compara con otra población a partir de la introducción de una vacuna en condiciones reales del programa, se realizó la estimación del impacto basada en la medición de la población diana antes y después de la vacunación.

La CNF por *S.pneumoniae* es un proceso dinámico, cambiante, prevenible y puede modificarse con las vacunas antineumocócicas.⁽¹²⁸⁾ Al comparar los resultados de artículos encontrados en nuestra revisión con las prevalencias estimadas en un metaanálisis realizado en el año 2016 en China,⁽¹²⁹⁾ la

prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* fue del 11,7% (IC95%: 9,1-14,2%) en niños menores de dos años, el resultado de Zhao⁽¹⁰⁰⁾ estaba fuera de su rango y fue un poco más alta. En niños entre 2 a 5 años, la prevalencia fue del 24,5% (IC95%: 19,7-29,3%), el resultado de Lv⁽⁹⁷⁾ fue similar, y estaba en el rango. Los resultados de Xie⁽⁹⁹⁾ y Kuang⁽⁹⁸⁾ fueron significativamente más altos que las prevalencias estimadas en el año 2016. Podemos decir que los artículos publicados entre los años 2010 y 2020 mostraron las prevalencias mayores que los resultados publicados antes del año 2016 en China. En la revisión narrativa, el estudio conducido en Xinjiang resultó más alta en niños menores de cinco años (73,7%). También resultó alta prevalencia de CNF en todos los participantes que fueron de 2 meses a 53 años (70,4%). Ninguno de los sujetos incluidos estaban vacunados con vacuna antineumocócica. Se ha demostrado que la CNF en poblaciones sanas varía del 27% en los países desarrollados al 85 % en otros países en desarrollo.⁽²⁾ La diferencia puede ser porque la CNF está relacionada con variables genéticas, pero sobre todo con condiciones socioeconómicas (vivienda y servicios médicos), condiciones de hacinamiento y número de hermanos.⁽¹³⁰⁾

Debido a las dificultades en el diagnóstico etiológico, a la dinámica epidemiológica cambiante, la aplicación de vacunas y la limitación de los sistemas de vigilancia, la mayoría de los países carecen de información sobre la carga de enfermedades neumocócicas. La OMS⁽³⁴⁾ estima la carga mundial

principalmente a través de datos de los países desarrollados y de modelos matemáticos, en el año 2015, se produjeron más de 210,000 casos graves de enfermedad neumocócica y alrededor de 7,000 muertes entre los niños menores de cinco años en China. Entre ellos, hubo casi 200,000 casos de neumonía neumocócica con la mortalidad de 6,4/100 000 que fue similar a los resultados de nuestra revisión. Más de 8,000 casos de meningitis neumocócica con la mortalidad de 1,4/100 000 y casi 10,000 casos de bacteriemia neumocócica con la mortalidad de 1,2/100 000 que también coincidieron con los resultados de nuestra revisión.

Sin embargo, Ning y colaboradores⁽¹³¹⁾ reportaron que en China la tasa de detección de *S.pneumoniae* en niños menores de cinco años con neumonía osciló entre 5,2% y 11,0%, que fue inferior a la media mundial del 17%. En Estados Unidos, aproximadamente el 70% de los casos de ENI en niños menores de dos años son bacteriémicos, y la neumonía bacteriémica representa el 12-16% de las neumonías.⁽¹³²⁾ Los estudios relacionados con la bacteriemia son escasos en China, y no existe un sistema de vigilancia específico, lo que puede subestimar la carga de bacteriemia neumocócica. Según un estudio multicéntrico.⁽³⁴⁾ conducido entre 2006 y 2009, la incidencia oscilaba entre 6,9/100 000 y 22,3/100 000. Es decir que China sigue teniendo una alta morbilidad y una mortalidad no despreciable por enfermedades neumocócicas.

En Cuba, el estudio encontrado en la revisión basado en encuestas transversales pre (2016) y posvacunación (2017) reportó una disminución de la prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* un año posterior a la vacunación.⁽¹⁰¹⁾ Otro estudio también reportó que las PCVs reducen la CNF en los niños vacunados, así como la prevalencia de la CNF por serotipos vacunales en niños menores de cinco años no vacunados y adultos de la comunidad.⁽¹³³⁾ Los efectos del uso universal de PCV10 sobre la CNF en la población infantil fueron evidentes en Brasil, con la casi eliminación de serotipos incluidos en PCV10 (2,5%) cuatro años posteriores a su introducción.⁽¹³⁴⁾ Japón incluyó las PCVs en su PNI desde el año 2011. Chang y colaboradores⁽¹³⁵⁾ indicaron que la prevalencia de CNF fue del 25,5% en niños menores de dos años, las prevalencias de los serotipos vacunales de PCV7 (3,0%) y de PCV13 (9,9%) fueron significativamente más bajas que las reportadas antes de la introducción de las PCVs.

A pesar de las limitaciones del estudio en Cienfuegos 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 la mitad de CNF por serotipos vacunales en niños preescolares podría ser reducida si se introduce la vacunación antineumocócica en este grupo de edad. Las evidencias muestran que la disminución de serotipos vacunales resultó superior en niños entre dos y cinco

años que recibieron una dosis de las PCVs. 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 y la mortalidad de ENI en la población infantil.

La neumonía se incluye en las primeras cinco causas de muerte en los niños menores de cinco años en Cuba.⁽¹³⁶⁾ Un estudio⁽¹¹⁾ estimó alrededor de 11,000 hospitalizaciones y 300 muertes por enfermedad neumocócica en niños menores de cinco años en Cuba entre 2020 y 2029. La ENI es considerado un problema de salud para la población pediátrica china y cubana, por lo que es necesario insistir en la vacunación antineumocócica y fortalecer la vigilancia clínica-epidemiológica sobre *S.pneumoniae*. Coincidiendo con este estudio hay investigaciones^(71, 137, 138) que han demostrado una disminución de la prevalencia de la CNF y la incidencia de ENI por serotipos vacunales asociado al uso rutinario de las PCVs.

Además, la neumonía neumocócica es una de las causas más importantes de exacerbación y muerte en pacientes con influenza.⁽¹³⁹⁾ Durante la pandemia de COVID-19, las enfermedades neumocócicas constituyeron las causas importantes del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la muerte de pacientes con COVID-19.⁽¹⁴⁰⁾ Por lo tanto, la vacunación antineumocócica es muy importante para la prevención de estas enfermedades.

La introducción de la vacunación antineumocócica debe tener en cuenta la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* en China. Existen las diferencias significativas en los serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en diferentes regiones.⁽¹⁴¹⁾ Una revisión sistemática mostró que los serotipos más comunes en todo el mundo son 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F.⁽⁵⁹⁾ Según un metaanálisis publicado en el año 2018 (no incluido en nuestra revisión) hay un predominio de serotipos vacunales. Los serotipos dominantes en China continental fueron 19F, 19A, 23F, 14 y 6B.⁽¹⁴²⁾ Similar ocurre en otros países asiáticos como Malasia e India, donde las PCVs no se han incluido en el PNI. En Malasia, la distribución de serotipos más comunes son 14, 6B, 19A, 6A y 19F.⁽¹⁴³⁾ En India, los serotipos más frecuentes que causan ENI en los niños de cinco años son 14, 1, 19F, 6B, 5, 6A, 9V y 23F.⁽¹⁴⁴⁾

La distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* no solo varían según la geografía, sino también por el diagnóstico de los pacientes. La OMS publicó en 2017 una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, PNSP se incluye en las 12 bacterias más peligrosas para la salud humana.⁽¹⁴⁵⁾ En el estudio de Shi⁽¹¹⁰⁾ la prevalencia de PNSP en los aislados de meningitis fue del 95,7%, sin embargo, los aislados de ENI no meningitis mostraron 0% de PNSP. Los aislados no meningitis fueron sensibles a penicilina y ceftriaxona. Sin embargo, los aislados de meningitis mostraron alta resistencia a penicilina y ceftriaxona⁽¹¹⁹⁾.

Además, las prevalencias de los aislados de ENI no susceptibles a eritromicina, penicilina, meropenem, cefotaxima y clindamicina fueron significativamente más altas que las de los aislados de CNF.⁽¹¹⁴⁾

En la revisión de alcance, los artículos incluidos indicaron que los aislados de *S.pneumoniae* siguen siendo muy resistentes a eritromicina, clindamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol, pero son muy sensibles a levofloxacina, vancomicina y Linezolid, que coincide con los resultados de la CHINET en 2017 y 2019.^(146, 147) Según los resultados del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY⁽¹⁴⁸⁾ la susceptibilidad de *S.pneumoniae* a muchos antibióticos aumentó en todas las regiones en los últimos años, y estos podrían estar relacionados con la inmunización de las PCVs. Un estudio de China⁽¹⁴⁹⁾ estimó el impacto de la PCV13 en la resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* en dos escenarios:

1. Aumento de la cobertura de la PCV13 al 99% en cinco años.
2. Aumento acelerado de la cobertura al 85% en dos años seguido de tres años para alcanzar el 99% de cobertura.

La resistencia antimicrobiana de *S.pneumoniae* a la penicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas de tercera generación se redujo en 1,8%, 19,2% y 14,9% en el primer escenario y en 2,9%, 29,9% y 23,4% en el segundo escenario.

Antes del uso generalizado de las PCVs, los serotipos 1, 5 y 14 representaban

el 28-43% de los casos de ENI en niños menores de 5 años en todo el mundo, los serotipos 19F y 23F eran responsables del 9-18% de los casos a nivel mundial.⁽⁵⁹⁾ En Australia, Canadá, Inglaterra y Gales, Sudáfrica y EE. UU, la introducción de la PCV7 fue seguida de una rápida reducción de la enfermedad causada por los serotipos incluidos en la misma vacuna (serotipos vacunales) y un posterior aumento de la incidencia de las enfermedades causadas por otros serotipos (serotipos no vacunales), este fenómeno se denomina "sustitución de serotipos".⁽²⁾

En Hong Kong, Chan⁽¹²⁰⁾ indicó que tras un año de introducción de la PCV13 en el PNI la mayoría de los neumococos circulantes entre los niños eran serotipos no vacunales. Se han comunicado resultados similares en estudios de otros países como Japón e Inglaterra.^(150, 151) En China continental, las investigaciones realizadas en esta región demostraron que los serotipos más comunes fueron los serotipos vacunales,⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ todavía no ha aparecido sustitución de serotipos. Al igual que la situación de Malasia, donde los serotipos vacunales son los más comunes en niños.⁽¹⁴³⁾ El aumento de los serotipos no vacunales fue posible gracias a la eficacia de las PCVs en la prevención de la transmisión de los serotipos vacunales, y que no deben descartarse problemas como la epidemia de serotipos no vacunales.

El estudio de la distribución de serotipos ha sido siempre complejo, ya que varía para las diferentes regiones, tipo de enfermedad y edad. Además, la

sustitución de serotipos se convierte en un problema que debe alertar y enfrentar, la vigilancia epidemiológica integral de *S.pneumoniae* y el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas son indispensables. En esta parte, se estimaron la prevalencia de serotipos vacunales causantes de ENI en niños y el impacto de la introducción de PCV7-TT en China continental a partir de los datos de Cuba. Entre 2013 y 2015, Gilda y colaboradores⁽¹³⁸⁾ determinaron los serotipos de todos los aislamientos recibidos en el Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo. Los serotipos más frecuentes en edad pediátrica fueron: 14, 19A, 6A, 19F, 6B, 3 y 23F, son similares con los datos que se registraron en la red SIREVA II entre los años 2010-2020.

En las estimaciones realizadas en este estudio la prevalencia del serotipo 1 y 5 fue 0% en Cuba y China. Quizás porque el serotipo 1 tiene un alto potencial de invasividad, en algunos entornos, ocurre en un patrón cíclico, aproximadamente cada 3 a 9 años.^(155, 156) El serotipo 5 es muy invasivo también, con un índice de invasividad 60 veces superior al de los serotipos menos invasivos, como los serotipos 3, 6A y 15A.⁽¹⁵⁷⁾

Entre los años 1997 a 2011, se detectaron tres picos de incidencia de ENI por serotipo 5, en 1999, 2005 y 2009 en Barcelona de España.⁽¹⁵⁸⁾ Lo que sugiere la posibilidad de un patrón cíclico. Se ha demostrado que el serotipo 1 y 5, que con frecuencia producen ENI, son poco detectados en la CNF. En contraste, los serotipos 6A, 6B, 14, 19A y 19F se aíslan con frecuencia y

causan ENI, y también tienen alta prevalencia en la CNF.⁽¹⁵⁹⁾ A diferencia de PCV7, el candidato vacunal cubano PCV7-TT incluye los serotipos 1 y 5. Evidencias de los estudios de PCV13 que contienen el serotipo 1 y 5, demuestran la reducción de las ENI por estos dos serotipos en niños inmunizados y también en niños mayores y adultos no vacunados.⁽¹¹⁾

Un estudio de China continental reportó que los serotipos 19F, 6A y 23F fueron los más comúnmente aislados, con una cobertura de serotipos de la vacuna PCV7 del 46,6% (95%IC: 38,8-54,4%) y 66,2% (95%IC: 58,6-73,8%) para la cobertura de PCV13.⁽¹²⁹⁾ Según nuestra estimación basada en los datos entre 2010 y 2020, la PCV7-TT alcanzaría el mismo nivel de cobertura en las cepas invasivas de los niños menores de cinco años de China continental. Además, la PCV7-TT mostró perfil de seguridad e inmunogenicidad no inferior a la PCV13, en estudio realizado en la provincia de Cienfuegos.⁽⁸⁶⁾ Anai y colaboradores⁽¹¹⁾ estimaron que la vacunación con PCV7-TT podría reducir el 63% de las hospitalizaciones y muertes por neumococo, previniendo 6,896 (IC95%: 4,344-8,750) hospitalizaciones y 189 (IC95%: 115-253) muertes en niños menores de 5 años entre 2020-2029.

China, a pesar de tener como máxima prioridad del Sistema Nacional de Salud la vacunación contra enfermedades infecciosas, y tener garantizada una elevada cobertura de inmunización contra 13 enfermedades a la población infantil; es difícil obtener datos de cobertura de vacunación con las PCVs en

China debido a la ausencia de las PCVs en el PNI, lo que resultó en una diversidad de vacunación según el nivel educativo y económico de las diferentes regiones. Por ejemplo, se informó una cobertura de vacunación en niños con PCV7 del 0,0% en Yiwu⁽¹⁶⁰⁾ en 2014, del 10,1% en Shanghai⁽¹⁶¹⁾ en 2015 y del 95% en Hong Kong.⁽¹²⁰⁾ Un estudio observacional retrospectivo en Zhejiang reportó una pausa de reducción de las enfermedades neumocócicas por la interrupción de la importación de las PCVs.⁽¹⁶²⁾ La inclusión de las PCVs como la PCV7-TT en el PNI contribuirá a la prevención de las enfermedades neumocócicas en China.

Entre las tecnologías sanitarias utilizadas para la toma de decisiones sobre políticas de vacunas en la población, deberían estar interesadas en el impacto de los programas de vacunación. Se debe utilizar la vacunación de recuperación en el momento de la introducción de la PCV para acelerar su impacto sobre la enfermedad en niños. Si la disponibilidad de los recursos financieros para la vacunación es limitada, se debe dar prioridad a los niños más pequeños debido a su mayor riesgo de enfermedad neumocócica.⁽³⁴⁾

La estrategia de implementación de la PCV7-TT en Cienfuegos es un ejemplo para maximizar los efectos directos en la población vacunada y los indirectos en la no vacunada.⁽¹⁰⁾ La utilización de esquemas de vacunación basados en dosis reducidas en lactante, evitar el fenómeno de reemplazo y la resistencia antimicrobiana de serotipos vacunales, y la oportunidad de alcanzar altas y

sostenibles coberturas en la población infantil y en grupos de riesgo. La introducción de PCV7-TT se propone por fases. A diferencia de otras estrategias a nivel mundial propone alcanzar inicialmente población infantil entre uno y cinco años, con elevadas coberturas en espacio breve de tiempo, para impactar sobre la circulación de serotipos vacunales y generar un efecto poblacional de rebaño en los lactantes.

Por lo limitado de los datos sobre la CNF y la enfermedad neumocócica de China, resulta necesario un seguimiento continuo de la distribución de serotipos de neumococos y resistencia a antimicrobianos. La vigilancia epidemiológica integral de *S.pneumoniae* no se ha establecido una red como SIREVA, es difícil intercambiar los datos entre laboratorios. Sería necesario crear un banco asociado con la información epidemiológica correspondiente sobre una base demográfica que permitiera estimar la carga de enfermedad y ayudara en la determinación de la composición ideal de las vacunas conjugadas que deberían emplearse en la región. La OMS⁽¹⁶³⁾ recomienda que los países vigilen el impacto epidemiológico de las PCVs en centinela y poblacional de alta calidad, y encuestas periódicas de CNF. Dicha vigilancia y encuestas deben llevarse a cabo para monitorear los cambios en la enfermedad y la circulación de serotipos neumocócicos en la comunidad. Se recomienda un sistema integral de vigilancia que comience al menos uno o dos años antes de la introducción de las PCVs en el PNI y continuar

indefinidamente, al menos cinco años después de la introducción.

A partir de las coberturas de serotipos estimadas para la PCV7-TT con posibilidades de ser empleadas en China continental, nuevos estudios deberían ser conducidos para explorar su costo beneficio cuando se licencia esta vacuna y se publica su precio en mercado, y evaluar el impacto de la introducción de la PCV7-TT en condiciones reales.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La prevalencia de CNF por *S.pneumoniae* y la carga de incidencia y mortalidad de ENI en niños menores de cinco años resultan comparable en Cuba y China en término de magnitud y severidad.
- Los serotipos más frecuentemente detectados en China continental (19F, 19A, 23F, 14 y 6B) resultan cubiertos por la vacuna cubana PCV7-TT lo cual sería de elevado impacto en la salud pública atendiendo a su elevada resistencia antimicrobiana.
- Considerando la cobertura de serotipos de PCV7-TT en China continental, el impacto poblacional de su introducción con elevadas coberturas de vacunación resultaría incluso superior al de Cuba, evitando más de la mitad de casos de ENI en niños menores de cinco años

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Comunicar y divulgar los resultados de esta tesis a los tomadores de decisiones de China para informar sobre el impacto que podría tener al introducir la vacuna cubana.
- Promover la creación de un banco de material biológico que, asociado con la información epidemiológica proveniente de la vigilancia centinela y la base demográfica permita realizar estudios especiales sobre las tendencias de ENI en China.
- Realizar estudios de costo beneficio de la introducción de la PCV7-TT en China continental cuando se licencia esta vacuna y se publica su precio en mercado.
- Continuar el estudio de evaluación del impacto en China continental a partir de la introducción de la PCV7-TT para medir los efectos en condiciones reales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Immunization, vaccines and biologicals diseases pneumonia 2019 [cited 3/12/2020]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/pneumonia>.
2. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper–2012–Recommendations. Vaccine [Internet]. 2012 [cited 19/11/2020]; 30(32):4717-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12006391>.
3. Jefferies JM, Macdonald E, Faust SN, Clarke SC. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). Human vaccines [Internet]. 2011 [cited 6/6/2022]; 7(10):1012-8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/21941097>.
4. Noda Albelo A, Vidal Tallet LA, Vidal Tallet JI, Hernández Álvarez L. Streptococcus pneumoniae, mecanismos de resistencia antimicrobiana. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2011 [cited 4/3/2022]; 83(3):288-95. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000300008.
5. Chinese Maternal and Child Health Development Report. Chinese J Women and Children Health [Internet]. 2019 [cited 6/6/2022]; 10(05):1-8. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=YZWS20190501&DbName=CJFQ2019>.
6. Zhou X, Liu J, Zhang Z, Liu Y, Wang Y. Molecular characteristics of penicillin-binding protein 2b, 2x and 1a sequences in Streptococcus pneumoniae isolates causing invasive diseases among children in Northeast China. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 2016 [cited 6/6/2022]; 35(4):633-45. Available from: <https://www.proquest.com/openview/fb84848448eab49e28897600a56>

[bb946/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192930/).

7. Wang C-y, Chen Y-H, Fang C, Zhou M-m, Xu H-m, Jing C-m, et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: a multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine* [Internet]. 2019 [cited 17/10/2020]; 98(24). Available from: <https://europepmc.org/article/med/31192930>.
8. Lyu S, Hu Hl, Yang Yh, Yao Kh. A systematic review about *Streptococcus Pneumoniae* serotype distribution in children in mainland of China before the PCV13 was licensed. *Expert Review of Vaccines* [Internet]. 2017 [cited 16/6/2022]; 16(10):997-1006. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2017.1360771>.
9. Bloomberg JH. VIEW-hub report: global vaccine introduction and implementation. [Internet]. 2016 [cited 8/2/2021]. Available from: [https://view-hub.org/sites/default/files/2020-05/IVAC VIEW-hub_Report_2016Jun_public.pdf](https://view-hub.org/sites/default/files/2020-05/IVAC_VIEW-hub_Report_2016Jun_public.pdf).
10. Linares-Pérez N, Maria Eugenia TR, editors. Estrategia de evaluación clínica de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae* (PCV7-TT). *Cuba Salud* 2018; 2018.
11. Fariñas AG, Linares-Pérez N, Clark A, Toledo-Romaní ME, El Omeiri N, Araújo MCM, et al. Cost-effectiveness of introducing a domestic pneumococcal conjugate vaccine (PCV7-TT) into the Cuban national immunization programme. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [cited 1/7/2022]; 97:182-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32474199>.
12. Chao DL, Halloran ME, Longini Jr IM. Vaccination strategies for epidemic cholera in Haiti with implications for the developing world. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2011 [cited 19/10/2022]; 108(17):7081-5. Available from: http://re.indiaenvironmentportal.org.in/files/Vaccination_strategies.pdf.
13. Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: Insights from two large-scale phase III trials with a

- tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2016 [cited 19/10/2022]; 34(50):6426-35. Available from: <http://mymedr.afpm.org.my/publications/47946>.
14. Chung JR, Kim SS, Flannery B, Smith ME, Dunnigan K, Raiyani C, et al. Vaccine-associated attenuation of subjective severity among outpatients with influenza. *Vaccine* [Internet]. 2022 [cited 19/10/2022]; 40(32):4322-7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/35710506>.
 15. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SR, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2018 [cited 3/4/2021]; 18(11):1191-210. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309918303104>.
 16. Andre GO, Converso TR, Politano WR, Ferraz LF, Ribeiro ML, Leite LC, et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* proteins in evasion of complement-mediated immunity. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 2017 [cited 3/4/2021]; 8:224. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00224/full>.
 17. Avci FY, Li X, Tsuji M, Kasper DL. A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design. *Nature medicine* [Internet]. 2011 [cited 3/4/2021]; 17(12):1602-9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.2535>.
 18. Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci: clinical, epidemiologic, and microbiologic features. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1993 [cited 7/5/2021]; 153(11):1301-10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/617359>.
 19. Janoff E, Musher D. *Streptococcus pneumoniae*. En: Bennett, JE, Dolin

- R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier; 2020. 889-913 p.
20. Zhang X, Yin Y, Kang G. Research progress on natural transformation mechanism of *Streptococcus pneumoniae*. Foreign medicine [Internet]. 2002 [cited 6/5/2021]; 23(6):348-50. Available from: <http://www.cqvip.com/qk/94846x/200206/7109709.html>.
 21. Reddinger RM, Luke-Marshall NR, Sauberan SL, Hakansson AP, Campagnari AA. *Streptococcus pneumoniae* modulates *Staphylococcus aureus* biofilm dispersion and the transition from colonization to invasive disease. MBio [Internet]. 2018 [cited 13/5/2021]; 9(1):e02089-17. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.02089-17>.
 22. Nzenze SA, Madhi SA, Shiri T, Klugman KP, de Gouveia L, Moore DP, 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. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2017 [cited 17/5/2021]; 186(4):435-44. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/186/4/435/3800001?login=false>.
 23. Koliou MG, Andreou K, Lamnisis D, Lavranos G, Iakovides P, Economou C, et al. Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children. BMC pediatrics [Internet]. 2018 [cited 20/5/2021]; 18(1):1-8. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1119-6>.
 24. Sohail I, Ghosh S, Mukundan S, Zelewski S, Khan MN. Role of inflammatory risk factors in the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. Frontiers in immunology [Internet]. 2018 [cited 20/5/2021]; 9:2275. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02275/full>.
 25. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease.

- Expert review of vaccines [Internet]. 2012 [cited 3/6/2021]; 11(7):841-55. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.12.53>.
26. Turner P, Hinds J, Turner C, Jankhot A, Gould K, Bentley SD, et al. Improved detection of nasopharyngeal cocolonization by multiple pneumococcal serotypes by use of latex agglutination or molecular serotyping by microarray. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2011 [cited 13/6/2021]; 49(5):1784-9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.00157-11>.
27. Ziane H, Manageiro V, Ferreira E, Moura IB, Bektache S, Tazir M, et al. Serotypes and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive pneumococcal disease and asymptomatic carriage in a pre-vaccination period, in Algeria. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2016 [cited 24/6/2021]; 7:803. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00803/full>.
28. Tamayo Reus CM, Pajaro Medina M, Díaz Teran D, Maren González M, Manet Lahera A, Maceira Soto S. Enfermedad neumocócica e infecciones relacionadas en pacientes pediátricos egresados del Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 2017 [cited 7/8/2021]; 89:119-32. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312017000500012&script=sci_arttext&lng=pt.
29. Ojal J, Hammitt LL, Gaitho J, Scott JAG, Goldblatt D. Pneumococcal conjugate vaccine induced IgG and nasopharyngeal carriage of pneumococci: Hyporesponsiveness and immune correlates of protection for carriage. *Vaccine* [Internet]. 2017 [cited 5/4/2021]; 35(35):4652-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307582>.
30. Usuf E, Badji H, Bojang A, Jarju S, Ikumapayi UN, Antonio M, et al. Pneumococcal carriage in rural Gambia prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine: a population-based survey. *Tropical*

- medicine & international health [Internet]. 2015 [cited 17/4/2021]; 20(7):871-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.12505>.
31. Cillóniz C, Polverino E, Amaro R, Torres A. Invasive pneumococcal disease today: epidemiology, treatment, and prevention. *Clinical Pulmonary Medicine* [Internet]. 2012 [cited 17/4/2021]; 19(5):191-8. Available from: https://journals.lww.com/clinpulm/Abstract/2012/09000/Invasive_Pneumococcal_Disease_Today_Epidemiology,.1.aspx.
 32. 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* [Internet]. 2013 [cited 21/4/2021]; 31(37):4033-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13005434>.
 33. Cai K, Wang Y, Guo Z, Xu X, Li H, Zhang Q. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates of pediatric invasive pneumococcal disease in China. *Infection and Drug Resistance* [Internet]. 2018 [cited 25/4/2021]; 11:2461. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-characteristics-and-antimicrobial-resistance-of-pneumococcal--peer-reviewed-fulltext-article-IDR;>.
 34. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper—February 2019— *Weekly Epidemiological Record* [Internet]. 2019 [cited 13/6/2022]; 94(08):85-103. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-310970>.
 35. 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* [Internet]. 2017 [cited 13/8/2021]; 35(33):4119-25. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17308332>.

36. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Nodar A, Martínez-Lamas L, Vasallo FJ, Álvarez-Fernández M, et al. Clinical and microbiological characteristics of unusual manifestations of invasive pneumococcal disease. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* [Internet]. 2018 [cited 24/8/2021]; 36(5):284-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X17301647>.
37. Reus CMT, Mendivelso SC, Romero SC, Terán DD, Gonzalez MM. Pneumococcal disease in patients under 5 years. *MediSan* [Internet]. 2018 [cited 22/8/2021]; 22(08):946-57. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=244&IDARTICULO=82751&IDPUBLICACION=7959>.
38. Rivero MF, del Pozo J. Actualización en la enfermedad neumocócica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2018 [cited 24/3/2020]; 12(49):2895-900. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300222>.
39. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* [Internet]. 2013 [cited 15/8/2021]; 131(3):e964-e99. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/131/3/e964/30912/The-Diagnosis-and-Management-of-Acute-Otitis-Media>.
40. Rodrigues C, Groves H. Community-acquired pneumonia in children: the challenges of microbiological diagnosis. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2018 [cited 23/8/2021]; 56(3):e01318-17. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.01318-17>.
41. Dickinson Meneses FO, Pérez A. Aportes a la epidemiología de la meningitis bacteriana. Cuba: 1998-2007. Vicedirección de Epidemiología [Internet]. 2011 [cited 19/9/2021]:139. Available from:

<http://interfazbusqueda.sld.cu/resource/es/tesis-325>.

42. de Santiago AD, Calderón-Parra J, Díaz AC. Infecciones por neumococo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2022 [cited 13/4/2020]; 13(50):2919-26. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541222000452>.
43. Gómez ML, Martín MJF, Belloso MS, Negru GC, Moraleda BJ, Molinos ACM. Infección por neumococo. *Revista Sanitaria de Investigación* [Internet]. 2021 [cited 3/9/2021]; 2(8):127. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214708042>.
44. Assandri E, Gutiérrez C, Badía F, Pujadas M, Mota I, Varela A, et al. Optimización del diagnóstico etiológico en niños hospitalizados por empiema pleural y sus beneficios. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* [Internet]. 2021 [cited 7/9/2021]; 34(3):120-7. Available from:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102234>.
45. Rodríguez Nogué M, Fraj Valle M, Gómez Arraiz I, Ara Martín G, Gómez Peligros A. Síndrome de Austrian: Una rara manifestación de la enfermedad neumocócica invasiva. Presentación de un caso y revisión bibliográfica. *Rev esp quimioter* [Internet]. 2019 [cited 8/2/2021]; (ART-2019-111468). Available from: <https://zaguan.unizar.es/record/79001>.
46. Erazo Pérez AdJE, Mesa Ibarra ME. Presentación clínica y microbiológica de la enfermedad neumocócica invasiva en pacientes menores de quince años de edad que acudieron al Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, julio 2018-diciembre 2018. [Internet]. 2019 [cited 26/9/2021]. Available from:
<https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/1366>.
47. Avendaño Portugal C. Diseño de una PCR múltiple para detectar tres microorganismos asociados a neumonía adquirida en la comunidad (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y *C. pneumoniae*): Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2020. [cited 12/9/2021] Available from:
<https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/10647>.

48. GUO L, LIU G. Advances in the pathogenic diagnosis of pneumococcal meningitis. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics [Internet]. 2020 [cited 15/9/2021]:506-9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-864053>.
49. OPS. Neumococo 2019 [cited 16/11/2020]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/neumococo>.
50. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet [Internet]. 2018 [cited 17/10/2020]; 392(10159):1736-88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618322037>.
51. Bjornson G, Scheifele D, Binder F, Talling D. Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998. Canada Communicable Disease Report [Internet]. 2000 [cited 21/11/2020]; 26(18):149-51. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20003003839>.
52. Berezin EN, Iazzetti MA. Evaluation of the incidence of occult bacteremia among children with fever of unknown origin. Brazilian journal of infectious diseases [Internet]. 2006 [cited 21/10/2020]; 10:396-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17420912>.
53. De Moraes J, Porcuna XP, Nieto-Guevara J, Eisman A, Torres B, Redondo JG, et al. Vacunación frente a la enfermedad neumocócica con vacunas conjugadas: ¿ qué es lo que verdaderamente importa? Vacunas [Internet]. 2020 [cited 11/3/2020]; 21(1):23-40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988720300029>.
54. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet [Internet]. 2016 [cited 5/11/2020]; 388(10053):1603-58. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361631460>

X.

55. Cooper C. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALY) for 359 diseases and injuries and health life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 [cited 17/11/2020]; 392(10159):1859-922. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618323353>.
56. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *MBio* [Internet]. 2020 [cited 20/1/2021]; 11(3):e00937-20. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.00937-20>.
57. Bradshaw JL, Pipkins HR, Keller LE, Pendarvis JK, McDaniel LS. Mucosal infections and invasive potential of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* are enhanced by oligopeptide binding proteins AliC and AliD. *MBio* [Internet]. 2018 [cited 13/1/2021]; 9(1):e02097-17. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.02097-17>.
58. Georgieva M, Kagedan L, Lu Y-J, Thompson CM, Lipsitch M. Antigenic variation in *Streptococcus pneumoniae* PspC promotes immune escape in the presence of variant-specific immunity. *MBio* [Internet]. 2018 [cited 13/1/2021]; 9(2):e00264-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535198/>.
59. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS medicine* [Internet]. 2010 [cited 5/7/2022]; 7(10):e1000348. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103352697>.
60. Gabastou J-M, Agudelo CI, Brandileone M, Castaneda E, de Lemos A, Di Fabio JL. Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, H.

- influenzae, and N. meningitidis in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000-2005. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 2008 [cited 17/2/2021]; 24(1):1-15. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18764989>.
61. Sosa Delgado N, Martínez D, Lugo J. Vaccine and non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in children from Latin America: a review of the last SIREVA II report. *CES Medicina* [Internet]. 2020 [cited 18/2/2021]; 34(3):179-87. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-87052020000300179&script=sci_abstract&lng=en.
 62. Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, de Cunto Brandileone MC, 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. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [cited 19/2/2021]; 21(3):405-17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309920304898>.
 63. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* [Internet]. 2017 [cited 22/2/2021]; 12(5):e0177113. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177113>.
 64. Domínguez-Alegría A, Pintado V, Barbolla I. Tratamiento y prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2018 [cited 10/11/2020]; 218(5):244-52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256518300237>.
 65. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad

- Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2020 [cited 11/10/2020]; 56:1-10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289620300405>.
66. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. Critical care clinics [Internet]. 2011 [cited 15/3/2021]; 27(1):163-205. Available from: [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(10\)00099-0/fulltext](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(10)00099-0/fulltext).
67. Kilian M, Riley DR, Jensen A, Brüggemann H, Tettelin H. Parallel evolution of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus mitis to pathogenic and mutualistic lifestyles. MBio [Internet]. 2014 [cited 10/4/2021]; 5(4):e01490-14. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mBio.01490-14>.
68. Lonks JR, Garau J, Medeiros AA. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: the case of macrolides. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. 2002 [cited 12/4/2021]; 50(suppl_3):87-92. Available from: https://academic.oup.com/jac/article/50/suppl_3/87/2473476.
69. Kim SH, Song J-H, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. Antimicrobial agents and chemotherapy [Internet]. 2012 [cited 12/4/2021]; 56(3):1418-26. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.05658-11>.
70. Wenbo Z, Baojin C. Colonization and drug resistance of Streptococcus pneumoniae in nasal cavity and oropharynx of hospitalized children with respiratory tract infection. Chinese Journal of Nosocomiology [Internet]. 2019 [cited 15/4/2021]; 29(10):1553-6. Available from:

<https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20193361308>.

71. 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. *Journal of Korean medical science* [Internet]. 2017 [cited 2/7/2022]; 32(9):1431-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28776337>.
72. Ferreira FBL. Social health insurance in China: principal reforms and inequalities. *Salud Colect* [Internet]. 2017 [cited 9/11/2022]; 13(1):5-17. Available from: <https://www.scielosp.org/article/scol/2017.v13n1/5-17/>.
73. Yu H. Universal health insurance coverage for 1.3 billion people: What accounts for China's success? *Health policy* [Internet]. 2015 [cited 9/11/2022]; 119(9):1145-52. Available from: https://econpapers.repec.org/article/eeehepoli/v_3a119_3ay_3a2015_3ai_3a9_3ap_3a1145-1152.htm.
74. O'Brien KL, Ramakrishnan M, Finn A, Malley R. *Pneumococcus, Pneumococcal Disease, and Prevention*. The Vaccine Book: Elsevier; 2016. p. 225-43.
75. Pelton S, Jacobs M. *Pneumococcal infections*. En: Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8 ed. Elsevier Inc 2019. 1198-246 p.
76. Oliva J, Hernández CE. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años posterior a las vacunas antineumocócicas conjugadas. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud* [Internet]. 2018 [cited 24/5/2021]; 1(1 (enero-junio)):11-7. Available from: <https://www.camjol.info/index.php/alerta/article/view/6585>.
77. Usher AD. Low-cost pneumonia vaccine breaks into global market. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2019 [cited 15/5/2021]; 393(10185):2025-6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31106739>.
78. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A, Conde Olasagasti J. Eficacia de la vacuna meningocócica de

- polisacárido capsular del grupo C. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 1997 [cited 18/9/2021]; 71(2):103-26. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57271997000200003&script=sci_arttext&lng=pt.
79. Ramirez K, Peters T. Streptococcus pneumoniae (neumococo). En: Nelson Tratado de pediatría: Elsevier España; 2020. 1436-40 p.
80. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. Vaccine [Internet]. 2018 [cited 17/9/2021]; 36(15):1934-40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1830327X>.
81. Desmet S, Verhaegen J, Van Ranst M, Peetermans W, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defendable approach? The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2018 [cited 17/9/2021]; 18(8):830-1. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30346-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30346-3/fulltext).
82. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. Vaccine [Internet]. 2018 [cited 17/9/2021]; 36(50):7744-52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18306339>.
83. Thorryington D, Andrews N, Stowe J, Miller E, Van Hoek AJ. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. BMC medicine [Internet]. 2018 [cited 17/9/2021]; 16(1):1-14. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018->

[1004-z.](#)

84. Alderson MR, Sethna V, Newhouse LC, Lamola S, Dhere R. Development strategy and lessons learned for a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEUMOSIL®). *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2021 [cited 3/6/2021]; 17(8):2670-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.1874219>.
85. Alain. Efecto temprano de la vacunación antineumocócica en prescolares sobre la Enfermedad Neumocócica en Cienfuegos. 2009-2019.p14. Repositorio de tesis.: IPK; 2022. [cited 18/6/2022].
86. Linares-Pérez N, Toledo-Romaní ME, González MFC, Moreno BP, Mederos DS, Rivera DG, et al. New Cuban pneumococcal vaccine, from available scientific evidence to the strategy of clinical and impact evaluation. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 2017 [cited 23/7/2022]; 89(S1):181-96. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=78069>.
87. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini Jr IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *American journal of epidemiology* [Internet]. 1997 [cited 4/3/2021]; 146(10):789-803. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/146/10/789/74064?login=false>.
88. WHO. Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains 2008 [cited 19/11/2021]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69913/WHO_IVB_08_16_eng.pdf.
89. WHO. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination: World Health Organization; 2012 [cited 2/4/2021]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75835/WHO_IVB_12_08_eng.pdf.

90. Zillmer JGV, Díaz-Medina BA. Revisión Narrativa: elementos que la constituyen y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health* [Internet]. 2018 [cited 23/5/2020]; 8(1). Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1029173>.
91. Munn Z, Peters MD, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC medical research methodology* [Internet]. 2018 [cited 25/5/2020]; 18(1):1-7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12874-018-0611-x>.
92. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2018 [cited 6/6/2022]; 169(7):467-73. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30178033>.
93. Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2011 [cited 8/2/2021]; 39(2):91-2. Available from: <https://europepmc.org/article/med/21145753>.
94. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International journal of health policy and management* [Internet]. 2014 [cited 28/1/2021]; 3(3):123. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc4154549>.
95. Pautasso M. Ten simple rules for writing a literature review. *PLoS computational biology* [Internet]. 2013 [cited 19/10/2022]; 9(7):e1003149. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3715443>.
96. Salinas M. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* [Internet]. 2020 [cited 19/11/2021]; 36(1):26-32. Available from:

<https://busqueda.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1115459>.

97. Lv M, Bai S, Sun Y, Zhang T, Li A, Wu J. Impact of the pneumococcal heptavalent conjugated vaccine on streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage and antimicrobial susceptibility in children 2-5-year-old in Beijing, China. World Journal of Vaccines [Internet]. 2017 [cited 17/9/2020]; 7(03):27. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ceeb/79d72361fcd3772ee1b0a0e8452372b11e65.pdf>.
98. Kuang Z. Investigation and analysis on preschool children carrying Streptococcus pneumoniae in Dongguan area. International Journal of Laboratory Medicine [Internet]. 2016 [cited 3/3/2021]; 37(14):1973-4+6. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFQ&dbname=CJFDLAST2016&filename=GWSQ201614029&v=MTE4NjJDVVI3aWZidWRtRnluZ1Y3ek5JanJZZjdHNEg5Zk5xNDIYIISOGVYMUx1eFITN0RoMVQzcvRyV00xRnl=>.
99. Na X, Chen ZY, Tao C, Zhu BQ, Li X, Yuan G, et al. A cross-sectional survey assessing carriage of Streptococcus pneumoniae in a healthy population in Xinjiang Uygur autonomous region of China. Biomedical and environmental sciences [Internet]. 2018 [cited 19/1/2021]; 31(3):233-7. Available from: <https://search.bvsalud.org/gim/resource/pt/wpr-690666>.
100. ZHAO D, WANG F, CHEN J, CAI L, WEN L, XIONG Y. Investigation on colonization status of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in healthy infants in Wuhan. Journal of Public Health and Preventive Medicine [Internet]. 2020 [cited 17/2/2021]:74-7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-821202>.
101. Toledo-Romaní ME, Chávez Amaro D, Casanova González MF, Toraño Peraza G, Linares-Pérez N. Colonización nasofaríngea por neumococos en la población infantil cubana, evidencias basadas en estudios de prevalencia. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2017 [cited 5/3/2021]; 89:86-97. Available from:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500009.

102. Amaro DC, Linares-Pérez N, González MC, Toledo-Romaní M, Valladares NR, Noda LR, et al. Colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños prescolares cubanos: encuestas transversales antes-después de la vacunación antineumocócica. *Vacunas* [Internet]. 2019 [cited 5/3/2021]; 20(1):3-11. Available from: <https://medes.com/publication/154865>.
103. Sun J, Mo H, Yu S, Hu Y, Wang Q, Pi WF, et al. Disease burden of three bacterial meningitis in China in 1990 and 2010. *Disease surveillance* [Internet]. 2015 [cited 19/11/2020]; 30(12):1008-13. Available from: <http://www.cqvip.com/qk/98376a/201512/667839820.html>.
104. Batista Caluff L, González Fernández N, Donatién Rojas NC, Cobas Limonta N, Jústiz Hernández S, Herrera López J. Enfermedad neumocócica en menores de 5 años en el Hospital Infantil Norte de Santiago de Cuba" Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira". *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 2017 [cited 20/11/2020]; 89:144-55. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500014.
105. CNCRC-RD. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of *Streptococcus pneumoniae* in children in China. *Chinese Journal of Practical Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 23/11/2020]; 07:485-505. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDZHYX&filename=SYQK202007001&v=MDM1NDViRzRITkhNcUk5RlpZUjhlWDFMdxhZUZdEaDFUM3FUcldNMUZyQ1VSN2ImYnVkbUZDamdVN3pMTmpUYVo=>.
106. Wang H, An Z. Expert consensus on immune prevention of pneumococcal disease (2017). *Chinese Journal of Preventive Medicine* [Internet]. 2018 [cited 23/11/2020]; 19(3):161-91. Available from: <http://www.cqvip.com/qk/83737x/201803/674980497.html>.

107. Dong F, Wang Y, Liu X, Zhen J, Zheng H, Chang M, et al. Distribution and drug resistance monitoring of clinically isolated bacteria in Beijing Children's Hospital from 2009 to 2015. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy [Internet]. 2017 [cited 7/1/2021]; 17(1):61-70. Available from: <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-KGHL201701012.htm>.
108. Wang F, Liu X, Dong R, Jin P, Lai Y, Huang W, et al. Isolation characteristics and drug resistance of Streptococcus pneumoniae from hospitalized children in Baoan District, Shenzhen from 2012 to 2018. China Practical Pediatrics Clinical Journal [Internet]. 2020 [cited 7/1/2021]; 08:600-4. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDZHYX&filename=SYQK202008001&v=MDA1NzRxVHJXTTFGckNVUjdpZmJ1ZG1GQ2poV3I3Qk5qVGFaYkc0SE5ITXA0OUZaWVl4ZVgxTHV4WVM3RGgxVDM=>.
109. Wang Q, Shi W, Li Y, Gao W, Yuan L, Dong F, et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from children hospitalized in Beijing children's hospital (2013–2019). Vaccine [Internet]. 2020 [cited 6/6/2022]; 38(49):7858-64. Available from: <https://europepmc.org/article/med/33164807>.
110. Shi W, Li J, Dong F, Qian S, Liu G, Xu B, et al. Serotype distribution, antibiotic resistance pattern, and multilocus sequence types of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in two tertiary pediatric hospitals in Beijing prior to PCV13 availability. Expert Review of Vaccines [Internet]. 2019 [cited 23/5/2021]; 18(1):89-94. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30526145>.
111. Zhao Wt, Pan F, Wang Bj, Wang C, Sun Y, Zhang Td, et al. Epidemiology characteristics of Streptococcus pneumoniae from children with pneumonia in Shanghai: a retrospective study. Frontiers in cellular and infection microbiology [Internet]. 2019 [cited 6/6/2022]; 9:258. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31380301>.
112. Wang X, Cong Z, Huang W, Li C. Molecular characterization of

- Streptococcus pneumoniae isolated from pediatric patients in Shanghai, China. *Pediatric pulmonology* [Internet]. 2020 [cited 6/6/2022]; 55(8):2135-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470194/>.
113. Tang J, Huang XX, Zhang K, Tao YX, He BM, Zhao CH, et al. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in Shanghai, China. [Internet]. 2020 [cited 6/6/2022]; 19(1):48–53. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2020&filename=GRKZ202001009&v=TC1jXruv1g51JxeaYP Uqybb0w0k5S%25mmd2BjlhSONAfSYg6jo8T6QxWnyzh368Y9uj%25mmd2FnJ>.
114. Kang LH, Liu MJ, Xu WC, Cui JJ, Zhang XM, Wu KF, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal isolates from children in China. *Saudi Medical Journal* [Internet]. 2016 [cited 24/5/2021]; 37(4):403. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/4852018>.
115. Chen KL, Zhang XY, Tao YZ, Wang YZ, Xue J, Liu Cp, et al. Hospitalization for invasive pneumococcal diseases in young children before use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, Suzhou, China. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [cited 18/6/2022]; 27(1):69. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7774583>.
116. Wang JR, Liu FQ, Ao PR, Li X, Zheng H, Wu D, et al. Detection of serotype distribution and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients. *Laboratory Medicine* [Internet]. 2017 [cited 6/6/2022]; 48(1):39-45. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28039377>.
117. Ma MB, Yuan M, Li M, Li XJ, Huang HL, Wang H, et al. Serotype distribution and characteristics of the minimum inhibitory concentrations of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in Kunming, China. *Current Microbiology* [Internet]. 2021 [cited 6/6/2022]; 78(3):954-60. Available from:

- <https://europepmc.org/article/med/33599832>.
118. Liang ZX, Fu JJ, Li L, Yi RS, Xu SL, Chen JC, et al. Molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae isolated from pediatric community-acquired pneumonia in pre-conjugate vaccine era in Western China. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. 2021 [cited 6/6/2022]; 20(1):1-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/33407509>.
 119. Bao YM, Wang Q, Yao KH, Xie G, Gao W, Huang L, et al. The changing phenotypes and genotypes of invasive pneumococcal isolates from children in Shenzhen during 2013–2017. *Vaccine* [Internet]. 2019 [cited 7/6/2021]; 37(49):7248-55. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31635974>.
 120. Chan KCC, Subramanian R, Chong P, Nelson EAS, Lam HS, Li AM, et al. Pneumococcal carriage in young children after introduction of PCV13 in Hong Kong. *Vaccine* [Internet]. 2016 [cited 7/6/2021]; 34(33):3867-74. Available from: <https://europepmc.org/article/med/27265449>.
 121. Hon KL, Chan KH, Ko PL, Cheung MHY, Tsang KYC, Chan LC, et al. Change in pneumococcus serotypes but not mortality or morbidity in pre-and post-13-valent polysaccharide conjugate vaccine era: epidemiology in a pediatric intensive care unit over 10 years. *Journal of Tropical Pediatrics* [Internet]. 2018 [cited 13/6/2021]; 64(5):403-8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29126217>.
 122. Li MC, Wang Y, Zhang H, Liu Y, Chen XJ, Yang HW, et al. Serotype distribution and clinical characteristics associated with streptococcus pneumoniae among Chinese children and adults with invasive pneumococcal disease: a multicenter observational study. *Human vaccines & immunotherapeutics* [Internet]. 2021 [cited 6/6/2022]; 17(1):146-56. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-597064>.
 123. Chan D, Chan S, Wong C, Chan A, Wong C. Immunisation coverage

- among children aged two to five: findings of the 2009 immunisation survey. *Public Health & Epidemiology Bulletin* [Internet]. 2010 [cited 18/6/2022]; 19:53-63. Available from: https://www.chp.gov.hk/files/pdf/cdw_v14_6.pdf.
124. Lai X, Wahl B, Yu W, Xu T, Zhang H, Garcia C, et al. National, regional, and provincial disease burden attributed to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in China: Modelled estimates for 2010–17. *The Lancet Regional Health-Western Pacific* [Internet]. 2022 [cited 6/6/2022]; 22:100430. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666606522000451>.
 125. China Child Development Outline (2011-2020) Statistical Monitoring China: National Bureau of Statistics; 2020. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CCND&dbname=CCNDLAST2021&filename=ZGXX202012220020&v=MTgyNDc0SE5lTnJZMUhaT3NOREJOS3VoZGhuaik4VG5qcXF4ZEVITU9VS3JpZlplUnZleXZrVXI3SUIsOFJQeXJUZHJH>.
 126. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* [Internet]. 2019 [cited 6/6/2022]; 37(42):6201-7. Available from: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20193437201>.
 127. Bountogo M, Sanogo B, Pride MW, Jiang Q, Nikièma Z, Njanpop-Lafourcade B-M, et al. Application of a pneumococcal serotype-specific urinary antigen detection test for identification of pediatric pneumonia in Burkina Faso. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2021 [cited 6/6/2022]; 40(5):418-25. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/05000/Application_of_a_Pneumococcal_Serotype_specific.8.aspx.
 128. Chavez Amaro DM, Casanova González MF, Linares Pérez N, Toledo Romaní ME, Capote Padrón JL. Factores de riesgo asociados a colonización nasofaríngea en niños vacunados con vacunas antineumocócicas. Cienfuegos 2015-16. *Revista Habanera de Ciencias*

- Médicas [Internet]. 2021 [cited 6/6/2022]; 20(2). Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en;/biblio-1251799>.
129. Wang L, Fu J, Liang Z, Chen J. Prevalence and serotype distribution of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in China: a meta-analysis. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2017 [cited 6/6/2022]; 17(1):1-14. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/5729489>.
 130. Johargy AK, Momenah AM, Ashgar SS, Faidah HS, El-Said HM, Asghar A, et al. Potential risk of *streptococcus pneumoniae* in nasopharyngeal carriage during umrah and hajj seasons in makkah, saudi arabia. *Journal of Microbial & Biochemical Technology* [Internet]. 2017 [cited 19/10/2022]; 8:14-20. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Ameen-Alherabi/publication/313367947_Potential_risk_of_Streptococcus_pneumoniae_in_Nasopharyngeal_Carriage_during_Umrah_and_Hajj_Seasons_in_Makkah_Saudi_Arabia/links/589b8c51458515e5f4548d44/Potential-risk-of-Streptococcus-pneumoniae-in-Nasopharyngeal-Carriage-during-Umrah-and-Hajj-Seasons-in-Makkah-Saudi-Arabia.pdf.
 131. Ning G, Yi Z. Progress in researches on burden of diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in China. *Chinese Journal of Public Health* [Internet]. 2018 [cited 13/6/2022]; 34(11):1453-5. Available from: <http://html.rhhz.net/ZGGGWS/html/20181102.htm>.
 132. McFarland M, Szasz TP, Zhou JY, Motley K, Sivapalan JS, Isaacson-Schmid M, et al. Colonization with 19F and other pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children in St. Louis, Missouri, USA. *Vaccine* [Internet]. 2017 [cited 16/6/2022]; 35(34):4389-95. Available from: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20173267551>.
 133. 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. *The Pediatric infectious disease journal* [Internet]. 2014 [cited

- 25/6/2022]; 33(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supportin g Different Schedules):S161. Available from: <https://europepmc.org/article/med/24336058>.
134. 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 [Internet]. 2017 [cited 25/6/2022]; 35(21):2794-800. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28431817>.
135. Chang B, Akeda H, Nakamura Y, Hamabata H, Ameku K, Toma T, et al. Impact of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage in healthy children under 24 months in Okinawa, Japan. Journal of Infection and Chemotherapy [Internet]. 2020 [cited 25/6/2022]; 26(5):465-70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31926843>.
136. Ministerio de Salud Publica de Cuba. Anuario Estadistico de Salud (2020). [Internet]. 2021 [cited 1/7/2022]:60. Available from: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf>.
137. Gomez JA, de Abreu AdJL, Caceres DC, Nieto J, Ortega-Barria E. Estimated annual health and cost impact of PHiD-CV immunization program in Brazil. The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2019 [cited 2/7/2022]; 38(10):e260-e5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31568144>.
138. Toraño Peraza G, Suárez Aspaza D, Abreu Capote M, Barreto Núñez B, Toledo Romaní E, Linares Pérez N. Serotipos de Streptococcus pneumoniae responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2017 [cited 2/7/2022]; 89:172-80. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1042934>.
139. Ning G, Wang X, Wu D, Yin Z, Li Y, Wang H, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age

- in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics* [Internet]. 2017 [cited 1/7/2022]; 13(11):2742-50. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc5703373>.
140. Hu M, Li X, Qiu H. Experience and suggestions on prevention and treatment of secondary bacterial infection in patients with COVID-19. *Chin J Crit Care Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 1/7/2022]; 6(2):230-2. Available from: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFQ&dbname=CJFDLAST2020&filename=ZZYD202002030&v=MTIzMzVUcldNMUZyQ1VSN2ImYnVkcEZ5amxWTDNMUHpmU2FyRzRITkhNclk5R1pJUjhIWDFMdXhZUZdEaDFUM3E=>.
141. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2005 [cited 5/7/2022]; 5(2):83-93. Available from: <https://europepmc.org/article/med/15680778>.
142. Chen KL, Zhang XY, Shan W, Zhao G, Zhang T. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: a systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2018 [cited 5/7/2022]; 14(6):1453-63. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29451838>.
143. Arushothy R, Ahmad N, Amran F, Hashim R, Samsudin N, Azih CRC. Pneumococcal serotype distribution and antibiotic susceptibility in Malaysia: A four-year study (2014–2017) on invasive paediatric isolates. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2019; 80:129-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971218349609>.
144. Singh J, Sundaresan S, Manoharan A, Shet A. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern in children ≤ 5 years with invasive pneumococcal disease in India—a systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2017 [cited 5/7/2022]; 35(35):4501-9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28711387>.

145. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed 2017 [cited 8/2/2022]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
146. CHINET. Surveillance of bacterial resistance in children and newborns across China from 2014 to 2017. *Zhonghua yi xue za zhi* [Internet]. 2018 [cited 19/10/2021]; 98(40):3279-87. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30392296>.
147. CHINET. Surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019. *Chin J Infect Chemother* [Internet]. 2020 [cited 19/10/2021]; 20(03):233–43. Available from: <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CJFQ&dbname=CJFDLAST2020&filename=KGHL202003001&v=MTMxMTJUM3FUcl dNMUZyQ1VSN3VmWU9adEZ5cmtXcnpMTGlyRFlyRzRITkhNckk5RI pZUjhlWDFMdxhZUZdEaDE>.
148. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific region: results from 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2016). *Open forum infectious diseases* [Internet]. 2019 [cited 13/9/2021]; 6(Supplement_1):S14-S23. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy263>.
149. Lu Y. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hindering Antimicrobial Resistance in China. [Internet]. 2020 [cited 25/7/2022]. Available from: https://cdr.lib.unc.edu/concern/honors_theses/tm70n085c.
150. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2018 [cited 11/12/2021]; 18(4):441-51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309918300525>.

151. Miyazaki H, Shibuya R, Midorikawa N, Chang B, Ohnishi M, Matsumoto T. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Japan after introduction of the routine immunization program. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2017 [cited 13/12/2021]; 23(4):234-40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X17300089>.
152. Zhao C, Li Z, Zhang F, Zhang X, Ji P, Zeng J, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2017 [cited 13/1/2022]; 17(1):1-12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-017-2880-0>.
153. Jin P, Wu L, Oftadeh S, Kudinha T, Kong F, Zeng Q. Using a practical molecular capsular serotype prediction strategy to investigate *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and antimicrobial resistance in Chinese local hospitalized children. *BMC pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 13/1/2022]; 16(1):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0589-7>.
154. Lyu S, Yao K-h, Dong F, Xu B-p, Liu G, Wang Q, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing. *The Pediatric infectious disease journal* [Internet]. 2016 [cited 6/6/2022]; 35(3):316-21. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2016/03000/Vaccine_Serotypes_of_Streptococcus_pneumoniae_with.19.aspx.
155. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine* [Internet]. 2007 [cited 13/4/2021]; 25(13):2406-12. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17055620>.
156. Rolo D, Fenoll A, Fontanals D, Larrosa N, Giménez M, Grau I, et al. Serotype 5 pneumococci causing invasive pneumococcal disease outbreaks in Barcelona, Spain (1997 to 2011). *Journal of Clinical*

- Microbiology [Internet]. 2013 [cited 13/4/2021]; 51(11):3585-90. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/3889737>.
157. García Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva:¿ Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada? *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2010 [cited 14/4/2021]; 12(47):457-82. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-82167>.
 158. Cook HM, Giele CM, Jayasinghe SH, Wakefield A, Krause VL. An outbreak of serotype-1 sequence type 306 invasive pneumococcal disease in an Australian Indigenous population. *Commun Dis Intell* [Internet]. 2020 [cited 14/4/2021]; 44. Available from: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20210048103>.
 159. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. Expert review of vaccines [Internet]. 2019 [cited 20/4/2021]; 18(1):15-30. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30526162>.
 160. Hu Y, Luo S, Tang X, Lou L, Chen Y, Guo J. Comparative assessment of immunization coverage of migrant children between national immunization program vaccines and non-national immunization program vaccines in East China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2015 [cited 25/7/2022]; 11(3):761-8. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/4514188>.
 161. Boulton ML, Ravi NS, Sun X, Huang Z, Wagner AL. Trends in childhood pneumococcal vaccine coverage in Shanghai, China, 2005–2011: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [cited 23/7/2022]; 16(1):1-7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26830912>.
 162. Wu X, Zhao S, Jiang Y, Xiang X, Ge L, Chen Q, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine availability on *Streptococcus pneumoniae* infections and genetic recombination in Zhejiang, China

from 2009 to 2019. *Emerging microbes & infections* [Internet]. 2022 [cited 27/7/2022]; 11(1):606-15. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc8865111>.

163. WHO. Surveillance standards for vaccine-preventable diseases. [Internet]. 2018 [cited 3/8/2022]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-275754>.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

- **Han X**, Águila NM, Yu H, Pérez CNL, Romaní CMET. Serotypic distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Chinese children under 5 years after the introduction of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine: protocol for a scoping review. F1000Research [Internet]. 2020; 9.
- **Han X**, Yu H, Romaní CMET. Vacunas antineumocócicas conjugadas: una revisión de las consideraciones éticas e impacto socio-económico. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2021; 20(4).
- **Han X**, Yu H, Águila NM, Romaní CMET. Serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica china: una revisión de alcance (Aceptado por Medisur)
- Zhao R, Yu H, **Han X**. Cuba's Community Health Services: Introduction an Implications to China. Chinese General Practice [Internet]. 2022,25(04):387-392+400.
- Yu H, Ezpeleta-Lobato G, **Han X**, Carmona-Cartaya Y, Quiñones-Pérez D. Carbapenamase-Producing *Acinetobacter baumannii* in China, Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. MEDICC review [Internet]. 2022; 24:59-69.

ANEXOS

ANEXOS

1. Colonización nasofaríngea por *S.pneumoniae* en niños de China. 2010-2020

Año	Localización	Población	Prevalencia de CNF (n/N)	Serotipos	Resistencia antimicrobiana	Referencia
2012-2013	Beijing	niños entre 2-5 años institucionalizados en círculos infantiles	21,8% (103/472)	ND	ND	GAO Zhi-peng y cols. (2014)
2014	Dongguan	niños entre 4-5 años institucionalizados en círculos infantiles	32,8% (103/315)	14, 23F, 19A, 11A, 19F, 6B, 6A	ND	KUANG Zhao-wei y cols. (2016)
2015	Zhongjiang	niños entre 1 mes -14 años hospitalizados	19,5% (184/946)	19F, 19A, 21, 34, 20, 6A, 23F, 6B, 23A	Fueron susceptibles a la penicilina (100%), vancomicina (100%), linezolid (100%), levofloxacina (100%) y cloranfenicol (83,8%). Se observó resistencia a la tetraciclina (98,0%), sulfametoxazol (85,9%), azitromicina (100%) y eritromicina (100%).	WEN De-nian y cols. (2017)
2009-2016	Chongqing	niños menores de 5 años hospitalizados	16.6% (390/2355)	19F, 6A/B, 19A, 15B/C, 23F, 14	El 34,2% fueron resistentes a la penicilina. Fueron muy sensibles a la vancomicina (100%), linezolid (100%), levofloxacina (100%) y cloranfenicol (92,2%). Se observó resistencia a la clindamicina (81,3%), tetraciclina (88,6%), sulfametoxazol (89,6%) y eritromicina (96,9%).	Yu Yi-Yi y cols. (2019)

2016	Zhongshan	niños entre 6-13 años institucionalizados en escuelas	12,6% (32/253)	ND	Fueron muy sensibles a levofloxacin (100%), amoxicilina (100%), ceftriaxona (82%) y cloranfenicol (86%). Se observó resistencia a eritromicina (96%), azitromicina (96%) y tetraciclina (78%).	CHEN Yan-hui y cols. (2016)
2017	Nanjing	niños entre 6-12 años hospitalizados	24,46% (45/184)	19F, 6A, 14, 19A, 23F, 6B	Fueron muy sensibles a levofloxacin (100%), penicilina (100%), vancomicina (100%), ceftriaxona (100%), linezolid (95,6%) y Imipenem (91,1%). Se observó resistencia a eritromicina (97,8%), azitromicina (97,8%), tetraciclina (93,3%), cloranfenicol (13,3%) y amoxicilina (4,4%).	ZHANG Wen-bo y cols. (2019)
2018	Región Autónoma Uygur de Xinjiang	niños menores de 5 años institucionalizados en círculos infantiles	73,7% (129/175)	ND	ND	XIE Na y cols. (2018)
2020	Wuhan	Lactantes	18,9% (188/998)	ND	ND	ZHAO Defeng y cols. (2020)

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

2. Colonización nasofaríngea por *S.pneumoniae* en niños de Cuba. 2010-2020

Año	Localización	Población	Prevalencia de CNF (n/N)	Serotipos	Resistencia antimicrobiana	Referencia
2013	Cienfuegos	niños entre 2-18 meses de edad	21,6 % (212/980)	23F, 6B, 19F, 14, 11A, 15B, 23B, 15C, 11D	Todos fueron sensibles a la penicilina (100%) y ceftriaxona(100%) . Se observó resistencia a eritromicina (46,9%), sulfametoxazol (42,7%) y cloranfenicol (6,1%).	María E. Toledo y cols. (2016)
2014-2015	Cienfuegos	niños entre 1-5 años institucionalizados en círculos infantiles	31,0 % (352/1135)	19F: 65 (18,5%) 6B: 43 (12,2%) 6A: 59 (16,8%) 19A: 32 (9,1%) 23F: 30 (8,5%) 14: 24 (6,8%) 15B: 14 (3,9%) 19C: 10 (2,8%) 23A: 10 (2,8%) 18C: 3 (0,8%)	ND	María E. Toledo y cols. (2017)
2014-2015	Cienfuegos	niños entre 1-5 años involucrados en el ensayo clínico fasell-III	34,0% (189/555)	19F: 36 (6,5%) 6B: 29 (5,2%) 6A: 26 (4,7%) 23F: 18 (3,2%) 19A: 18 (3,2%)	ND	D.M. Chávez Amaro y cols. (2019)
2016	Cienfuegos		26,7% (148/555)	14: 13 (2,3%) 15B: 7 (1,3%) 15C: 3 (0,5%)		

Fuente: SciELO y PubMed/MedLine.

3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática. 2010-2020

Autor y año de publicación	Región	Tipo de estudio	Técnica de Serotipificación	Edad de los niños	Tipos de diagnóstico
Qing Wang y cols. (2020)	Beijing	Estudio de corte transversal basando en datos de vigilancia	Reacción de Quellung	< 15 años	ENI y ENNI
Wei Shi y cols. (2019)	Beijing	Estudio de corte transversal basando en datos de vigilancia	Reacción de Quellung	< 14 años	ENI
Wantong Zhao y cols. (2019)	Shanghai	Estudio retrospectivo	MP-PCR	< 18 años	ENI
Xing Wang y cols. (2020)	Shanghai	Estudio de corte transversal	MP-PCR	< 18 años	ENI y ENNI
Lihua Kang y cols. (2016)	Chongqing	Estudio de corte transversal	MP-PCR	< 11 años	CNF y ENI
Kaile Chen y cols. (2021)	Suzhou	Estudio de corte transversal	Reacción de Quellung o MP-PCR	< 5 años	ENI
Junrong Wang y cols. (2016)	Wenling	Estudio de corte transversal	Reacción de Quellung	< 18 años	ENI y ENNI
Mingbiao Ma y cols. (2021)	Kunming	Estudio de corte transversal	Reacción de Quellung o MP-PCR	4 meses – 9 años	ENI y ENNI
Zhuoxin Liang y cols. (2021)	Liuzhou	Estudio retrospectivo	MP-PCR	< 5 años	ENI
Yanmin Bao y cols. (2019)	Shenzhen	Estudio de corte transversal	Reacción de Quellung	< 14 años	ENI
Ma Chao Li y cols. (2020)	China continental	Estudio retrospectivo y prospectivo	Reacción de Quellung	< 18 años	ENI
Lin Zhou y cols. (2011)	Beijing	Estudio de corte transversal	Reacción de Quellung	< 18 años	ENNI
Fen Pan y cols. (2015)	Shanghai	Estudio de corte transversal	MP-PCR	< 14 años	ENI y ENNI
Qian Geng y cols. (2014)	Suzhou	Estudio de corte transversal	MP-PCR	< 5 años	ENI y ENNI

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

4. Resumen de resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática. 2010-2020

Estudio	Periodo de estudio	Muestra	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	otros
Qing Wang y cols.	2013 - 2019	903 (total)	3	10	0	1	62	48	1	9	80	4	123	325	85	152
		711 (< 5 años)	2	7	0	0	46	33	1	6	65	1	105	272	64	109
Wei Shi y cols.	2012 - 2017	111 (total)	0	1	1	2	5	10	0	4	18	0	19	25	15	11
		104 (< 5 años)	0	1	1	2	5	10	0	4	18	0	17	23	13	10
Wantong Zhao y cols.	2018 - 2018	287	0	0	1	0	34	23	0	1	24	0	28	96	24	56
Xing Wang y cols.	2016 - 2018	73	0	0	0	0	8	6	0	0	7	0	12	29	5	6
Lihua Kang y cols.	2010 - 2013	83	0	0	0	0	ND	ND	0	0	12	0	17	13	9	15
Kaile Chen y cols.	2010 - 2017	74	0	0	0	0	0	21	0	3	14	0	14	9	8	5
Junrong Wang y cols.	2011 - 2014	217	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	33	68	25	69
Mingbiao Ma y cols.	2016 - 2017	140	0	0	0	0	8	20	0	0	3	0	29	45	8	27
Zhuoxin Liang y cols.	2015 - 2017	419	1	2	0	1	14	48	0	1	20	1	39	196	40	56
Yanmin Bao y cols.	2013 - 2017	94	0	0	0	0	0	9	0	0	16	0	18	24	7	20
Ma Chao Li y cols.	2012 - 2015	148	3	5	4	2	7	9	0	1	12	0	31	29	30	15
Lin Zhou y cols.	2010	125	0	4	0	0	10	9	0	0	13	0	9	26	13	41
Fen Pan y cols.	2013	267	0	0	0	0	25	19	0	0	17	0	40	95	34	37
Qian Geng y cols.	2010 - 2013	175	0	0	1	0	0	35	0	2	9	0	32	50	31	15

Fuente: PubMed/MedLine, CNKI y WanFang Data.

5. Población pediátrica por grupos de edad y años. Cienfuegos. 2010-2020

Año	< 5 años	5-19 años	< 19 años
2010	21,674	75,076	96,750
2011	22,289	73,415	95,704
2012	21,852	71,973	93,825
2013	22,525	71,442	93,967
2014	22,256	71,021	93,277
2015	21,866	70,621	92,487
2016	21,593	69,992	91,585
2017	21,366	69,023	90,389
2018	21,136	68,055	89,191
2019	20,596	67,043	87,639
2020	19,864	66,620	86,484
Periodo	< 5 años	5-19 años	<19 años
2010-2015	132,462	433,548	566,010
2018-2020	61,596	201,718	263,314

Fuente: Anuarios Estadísticos del Ministerio de Salud Pública.

6. Carga de enfermedad neumocócica invasiva en la población pediátrica. Cienfuegos. 2010-2020

Edad	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
< 1 año	2	4	4	1	4	3	2	2	3	2	2	29
1 - 4 años	15	5	10	1	17	7	7	9	12	0	0	83
<5 años	17	9	14	2	21	10	9	11	15	2	2	112
≥5 años	2	0	2	1	1	2	0	2	1	0	0	11
Total	19	9	16	3	22	12	9	13	16	2	2	123

Fuente: Datos publicados sobre estadística hospitalaria de la provincia Cienfuegos.

7. Distribución de los serotipos de *S.pneumoniae* asociados a enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de cinco años en Cuba. 2010-2020

Serotipos vacunales	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
3	0 (0%)	2 (8,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)	3 (5,1%)	3 (6,3%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1 (2,3%)	1 (11,1%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)	1 (1,6%)	3 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
6A	4 (14,8%)	2 (8,7%)	3 (11,1%)	4 (25%)	5 (13,2%)	6 (10,2%)	2 (4,2%)	8 (12,7%)	4 (6,2%)	2 (4,7%)	1 (11,1%)
6B	5 (18,5%)	5 (21,7%)	8 (29,6%)	3 (18,8%)	0 (0%)	6 (10,2%)	4 (8,3%)	1 (1,6%)	3 (4,6%)	7 (16,3%)	0 (0%)
7F	1 (3,7%)	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
9V	2 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
14	6 (22,2%)	9 (39,1%)	5 (18,5%)	4 (25%)	9 (23,7%)	21 (35,6%)	15 (31,3%)	35 (55,6%)	30 (55,6%)	18 (41,8%)	2 (22,2%)
18C	0 (0%)	1 (4,3%)	2 (7,4%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,5%)	2 (4,7%)	0 (0%)
19A	2 (7,4%)	1 (4,3%)	4 (14,8%)	2 (12,5%)	9 (23,7%)	13 (22%)	15 (31,3%)	13 (20,6%)	14 (21,5%)	8 (18,6%)	3 (33,3%)
19F	1 (3,7%)	0 (0%)	3 (11,1%)	2 (12,5%)	5 (13,2%)	3 (5,1%)	3 (6,3%)	1 (1,6%)	4 (6,2%)	1 (2,3%)	1 (11,1%)
23F	2 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (2,6%)	1 (1,7%)	1 (2,1%)	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (11,1%)
otros	4 (14,8%)	2 (8,7%)	2 (7,4%)	0 (0%)	4 (10,8%)	5 (8,5%)	2 (4,2%)	2 (3,2%)	5 (7,7%)	3 (6,9%)	0 (0%)

Fuente: SIREVA II