



Informe técnico

Efecto de la universalización de la vacuna conjugada 13 valente contra el neumococo en la carga de enfermedad neumocócica en Costa Rica, 2005-2013

San José, 2015

Equipo de investigación

- Dr. José Antonio Castro, Msc. en Epidemiología, Dirección Farmacoepidemiología, Caja Costarricense de Seguro Social
- Dra. Vicenta Machado Cruz, MSc. en Epidemiología, Coordinadora del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), Subárea de Análisis y Vigilancia Epidemiológica, Caja Costarricense de Seguro Social
- Dr. Roberto Arroba Tijerino, MSc. en Administración de Servicios de Salud, Coordinador de Inmunizaciones, Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud
- Dr. Juan Villalobos, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Infectología, Hospital México
- Dra. Marcela Hernández, Pediatra Infectóloga, Coordinadora Unidad Epidemiología, Hospital Nacional de Niños
- Dra. Grettel Chanto, Microbióloga Química Clínica, Msc. en Biología y Salud, Centro Nacional de Referencia en Bacteriología, INCIENSA

Agradecimientos

Dr. Rolando Ulloa, H. Nacional Niños
Dr. Marco Luis Herrera, H. Nacional Niños
Lic. Claudio Solís, H. Nacional Niños
Licda. Mariela Rojas, H. Nacional de Niños
Dra. Edith Barrantes, H. San Juan de Dios
Dra. Nury Mora, H. San Juan de Dios
Dra. Gloria Badilla, H. San Juan de Dios
Dr. José Luis Salas, Dirección Desarrollo Servicios de Salud, CCSS
Licda. María Sánchez Chinchilla, Área de Estadística en Salud, CCSS
Dra. Isabel Fernández Vargas, Programa de Inmunizaciones, SAVE, CCSS
Dr. Elvis Delgado Delgado, Programa de Inmunizaciones, SAVE, CCSS
Dra. Hilda Bolaños, Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Contenido

I.	Antecedentes	7
1.1.	La enfermedad	7
1.2.	Las vacunas	8
1.3.	Posición general de la OMS	10
1.4.	Carga de la enfermedad en Costa Rica.....	12
1.5.	Introducción de la vacuna en Costa Rica	14
II.	Planteamiento del problema	15
2.1	Justificación	15
III.	Objetivos	16
3.1	Objetivo General.....	16
3.2	Objetivos específicos	16
IV.	Metodología	16
V.	Resultados	22
4.1	Morbilidad y Mortalidad.....	22
VI.	Discusión	37
VII.	Limitaciones	40
VIII.	Conclusiones.....	40
IX.	Recomendación.....	41
X.	Bibliografía	41

Índice de figuras

Figura 1. Cobertura de vacunación contra neumococo según reporte del Ministerio de salud y CCSS en Costa Rica, 2009-2014

Figura 2. Diagnósticos utilizados como criterios de inclusión

Figura 3. Diagnósticos encontrados en los pacientes y utilizados como criterios de exclusión para clasificar las neumonías inespecíficas

Figura 4. Distribución de la incidencia acumulada de hospitalizaciones por neumonía en pacientes menores de 6 meses en los hospitales de la CCSS, 2005 – 2013

Figura 5. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes menores de 6 meses, en el período pre y post universalización de la vacuna contra neumococo. CCSS, 2005 – 2013

Figura 6. Comportamiento de los casos de neumonía hospitalizados en pacientes menores de 6 meses. CCSS. 2005 – 2013

Figura 7. Distribución de los casos de bacteremia y enfermedad invasiva por neumococo. CCSS, 2005 – 2013

Figura 8. Distribución de la incidencia acumulada de hospitalizaciones por neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años en los hospitales de la CCSS, 2005 – 2013

Figura 9. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años, en el período pre y post universalización de la vacuna contra neumococo, según edad de los pacientes. CCSS, 2005 – 2013

Figura 10. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años, en el período pre y post universalización de la vacuna contra neumococo. CCSS, 2005 – 2013

Figura 11. Comportamiento de los casos de neumonía hospitalizados en pacientes de 6 meses a 4 años. CCSS, 2005 – 2013

Figura 12. Distribución de los casos de bacteremia y enfermedad invasiva por neumococo. CCSS, 2005 – 2013

Figura 13. Distribución de la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en pacientes menores de 5 años según tipo de enfermedad. Hospital Nacional de Niños, 2006 – 2013

Figura 14. Comparación de la incidencia acumulada de la enfermedad neumocócica en pacientes menores de 5 años. HNN, 2006 – 2013

Figura 15. Comportamiento de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en pacientes menores de 5 años. HNN, 2006 – 2013

Figura 16. Distribución de la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en pacientes mayores de 12 años según grupo de edad. Hospital San Juan de Dios, 2007 – 2013

Figura 17. Comparación de la incidencia acumulada de la enfermedad neumocócica en pacientes de 60 años y más, en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo. HSJD, 2007 – 2013

Figura 18. Comportamiento de los casos de enfermedad neumocócica en pacientes de 60 años y más. HSJD, 2007 – 2013

Figura 19. Número de aislamientos de *S. pneumoniae* referidos al CNRB-INCIENSA por los laboratorios de la red, según año, 2003 – 2014

Figura 20. Número de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae* por grupo de edad, según año, 2005 – 2014

Figura 21. Evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* confirmados en cuadros invasivos por grupo de edad. Costa Rica, 2006 – 2013

Figura 22. Comportamiento de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de infecciones invasivas en niños menores de 5 años, según vacuna, INCIENSA, 2006 - 2013

Introducción

El presente documento corresponde al informe solicitado por la Junta Directiva de la CCSS, sobre el impacto que ha tenido la vacuna neumococo 13-valente en la población beneficiaria posterior a su introducción.

En el primer capítulo se incluyen los antecedentes del tema, información sobre las enfermedades que ocasiona esta bacteria, así como lo relacionado a la universalización de la vacuna en el esquema oficial.

En el segundo capítulo se plantea el problema, los objetivos y la metodología de trabajo.

En el tercer capítulo se muestran los resultados principales del estudio realizado.

En el cuarto capítulo se expone la discusión de los resultados y las principales limitaciones de la investigación.

En los capítulos quinto y sexto se presentan las conclusiones y las recomendaciones del presente trabajo.

I. Antecedentes

1.1. La enfermedad

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria que puede causar infecciones graves, las cuales se agrupan bajo el término de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI), que incluye: la neumonía, la meningitis y la septicemia. Además, puede causar otras enfermedades más frecuentes pero menos graves como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, que también representan un costo relevante para el sistema de salud.

La enfermedad neumocócica continúa siendo una enfermedad de alta incidencia y severidad en niños menores de 5 años y en adultos mayores. En menores de 5 años esta patología es la causa número uno de mortalidad prevenible por vacunación (UNICEF/WHO, 2006). Además, *S. pneumoniae* es el agente que causa neumonía grave en niños con mayor frecuencia, particularmente de países en desarrollo (WHO, 2009).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2012), estimó que de los 8.8 millones de las muertes globales ocurridas en niños menores de 5 años, 476.000 fueron causadas por infecciones neumocócicas en países en vías de desarrollo. Las tasas de fatalidad en niños menores de 5 años pueden alcanzar 20% para septicemia y 50% para meningitis.

La transmisión del neumococo, se produce de una persona a otra por contacto cercano a través de las secreciones respiratorias. Esta bacteria puede afectar a cualquier individuo, aunque las edades extremas presentan mayor riesgo de enfermar y morir.

Antes de la introducción de la vacuna contra el neumococo, la carga de enfermedad producida por este patógeno era muy elevada, especialmente relacionada a neumonías adquiridas en la comunidad, las cuales representaban el 67% de las enfermedades invasivas. Muchas de estas neumonías eran graves y con empiemas, que requerían hospitalización (Hortal, 2008).

Uno de los principales mecanismos de defensa del ser humano contra este germen es la producción de anticuerpos específicos contra esta especie bacteriana. Los anticuerpos contra los antígenos de polisacáridos capsulares

de *S. pneumoniae* proporcionan protección contra las infecciones neumocócicas por serotipos específicos. En vista de lo anterior, las vacunas antineumocócicas se han concebido para hacer frente a los serotipos que con mayor frecuencia se asocian a las enfermedades neumocócicas graves. Se han descrito hasta la fecha 90 tipos diferentes de cepas de neumococo y la vacuna disponible en la CCSS protege contra 13 de estos, los cuales son los responsables del 90% de las enfermedades graves.

1.2. Las vacunas

En el mercado existen dos tipos de vacunas contra el neumococo, las cuales son seguras y generan una adecuada respuesta inmunitaria, de acuerdo a los estudios pivotaes que se desarrollaron por parte de las autoridades regulatorias, previos a la autorización de su comercialización. (FDA, 2010; Emea, 2009).

Las vacunas conjugadas para niños menores de 2 años, de las cuales se encuentran disponibles la 10 valente y la 13 valente. La vacuna polisacárida 23 valente, que se puede aplicar a personas mayores de 2 años de edad.

Dada la importancia de la enfermedad, varios países han incorporado la vacunación contra el neumococo en niños menores de 1 año y en mayores de 64 años o que presentan condiciones de riesgo que los hacen más susceptibles a la infección.

En Costa Rica la vacunación contra neumococo se aprobó en 2007 para ser aplicada a los siguientes grupos de riesgo:

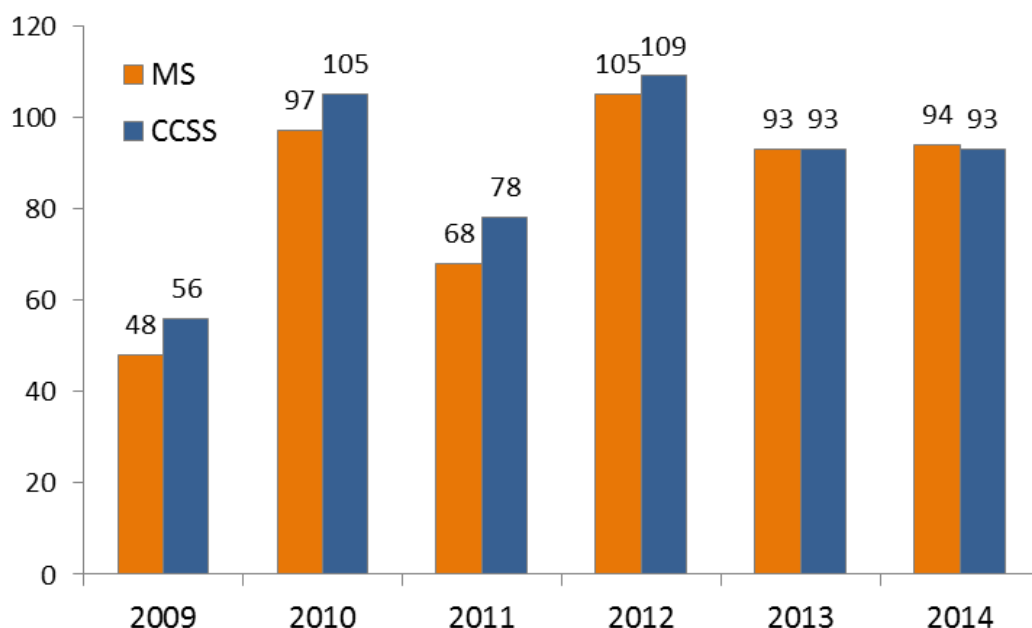
- Pacientes con enfermedades crónicas, entre ellas: enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares, diabetes y otras más según indicación médica.
- Pacientes con enfermedades que producen una disminución de las defensas inmunológicas: problemas renales serios, pacientes trasplantados, pacientes a los que se les ha extirpado el bazo, enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, mieloma, VIH o SIDA.
- Pacientes que tengan que recibir algún tratamiento que disminuya sus defensas inmunológicas: tratamiento prolongado con corticoides, medicamentos inmunosupresores, determinados tratamientos contra el

cáncer o radioterapia (Comité Central de Farmacoterapia, CCF 0094-01-07, CCSS 2007).

En Costa Rica en el 2009 se universalizó la vacunación contra el neumococo, inicialmente con la vacuna conjugada 7-valente (PCV7) para niños menores de 2 años, con un esquema de 4 dosis. En setiembre del 2011 la CNVE tomó el siguiente acuerdo: “La Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología recomienda a la Caja Costarricense de Seguro Social que el esquema con el que debe continuar la vacunación para neumococo debe ser en un esquema 2+1 basado en una vacuna 13 valente. La justificación para escoger la vacuna PCV 13 es que PCV 10 no tiene protección cruzada contra el 6A ni contra el 19A. De hecho PCV7 produce anticuerpos contra el 19A (provenientes probablemente del 19F que si está en PCV7) pero son anticuerpos que no funcionan. PCV 13 produce títulos de anticuerpos contra el 6A y el 19A que son muchísimo más altos que los que produce PCV7 y PCV10”, (CNVE, 2011). Este cambio permitió ampliar la cobertura de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14,18C, 19F, 23F) a 13 serotipos, agregándose los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A, protegiendo así contra un mayor número de cepas de *S. pneumoniae*.

En el 2009, la cobertura de vacunación administrativa registrada por la CCSS, fue de un 56%, lo cual es explicable por ser el año de introducción y por un desabastecimiento que se dio entre abril a octubre del 2009. En el 2010, se alcanzó una cobertura administrativa del 105%, debido a que se recuperaron niños no vacunados de la cohorte del año anterior. Para el año 2011 la cobertura baja a un 78%, ocasionado por el cambio de esquema y de vacuna.

Figura 1. Cobertura de vacunación contra neumococo, según reporte del Ministerio de Salud y CCSS en Costa Rica, 2009-2014



1.3. Posición general de la OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010) ha establecido los siguientes criterios, que deben ser cumplidos para las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública a gran escala:

- Cumplir los requisitos de calidad vigentes de la OMS.
- Ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias.
- Cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil.
- No interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente.
- Estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento.
- Comercializarse a precios accesibles para los distintos mercados.

Además, en la reunión del grupo de expertos, convocada por la OMS (OMS, 2010), surgieron las siguientes recomendaciones para los países de Latinoamérica y el Caribe (LAC):

1. Esquema de vacunación más apropiado de la vacuna conjugada de neumococo para los países de LAC:
 - a. Tres dosis de la vacuna contra el neumococo es el mínimo que debe ser considerado para un esquema de vacunación. Las opciones de aplicación pueden ser 3 dosis (serie primaria) sin refuerzo o 2 dosis (serie primaria) más un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, tomando en consideración el perfil epidemiológico de la enfermedad en cada país.
 - b. La decisión en cuanto a la elección del esquema debe estar basada principalmente en la carga de enfermedad del país y en la mortalidad por neumonías en los menores de dos años de edad. Si el país tiene una alta carga de enfermedad y mortalidad en los menores de 7 meses, podría considerarse utilizar el esquema de 2 dosis en la serie primaria y un refuerzo.

En los países donde se está utilizando el esquema de 3 dosis en la serie primaria (2, 4 y 6 meses) y un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, es conveniente que continúen con el mismo.
2. Brechas en la información y próximos pasos en cuanto a la utilización de las vacunas contra neumococo:
 - a. Deben continuar desarrollándose las investigaciones referentes a inmunogenicidad, esquemas de vacunación, efectividad, seguridad, intercambiabilidad y reemplazo de serotipos.
 - b. Los países deben implementar y fortalecer la vigilancia de las enfermedades neumocócicas en hospitales centinela de acuerdo a lo recomendado por la OPS/OMS, para conocer el perfil epidemiológico de la enfermedad y contar con evidencias para la toma de decisiones respecto al uso de las vacunas.
 - c. Estudiar el impacto de la vacuna contra neumococo en las tendencias de hospitalizaciones por enfermedades neumocócicas y su mortalidad.

1.4. Carga de la enfermedad en Costa Rica

Algunos estudios han tratado de estimar la incidencia por infecciones causadas por neumococo en Costa Rica. Arguedas y colaboradores (Arguedas, 1999), en un estudio de 398 pacientes atendidos entre 1992 y 1997 con diagnóstico de otitis media aguda, observaron que el agente aislado en la mayoría de los casos era el *S. pneumoniae* (30%). La mayoría de las cepas aisladas eran susceptibles al tratamiento habitual de amoxicilina y trimetoprim sulfametoxazol.

Por su parte, Ulloa-Gutiérrez y colaboradores (Ulloa-Gutiérrez, 2003), en un estudio retrospectivo de 7 años (enero 1995 – diciembre 2001), de 135 pacientes pediátricos con enfermedad neumocócica aguda atendidos en el Hospital Nacional de Niños (HNN), observaron que el 73,3% de los casos se presentaron en menores de 5 años de edad. Las presentaciones clínicas más frecuentes fueron meningitis (41,5%), neumonía (26,7%), bacteremia (22,2%), peritonitis (7,4%), artritis séptica (1,5%) y osteomielitis (0,7%). La tasa de letalidad fue de 14,4%, y los niños menores de 2 años presentaron la tasa más alta de complicaciones, secuelas y muerte. En 14,3% de los aislamientos de *S. pneumoniae* se encontró algún grado de resistencia a la penicilina y cefotaxime.

Adicionalmente, en un estudio de 69 muestras de fluido del oído medio de niños costarricenses con diagnósticos de otitis media aguda, realizado entre 2002 y el 2003, se reportó que los serotipos más frecuentes de *S. pneumoniae* fueron 19F (26.1%), 6B (14.5%), 9V (8.7%), 16F (8.7%), 14 (5.8%), 23F (5.8%), 3 (5.8%) y 6A (5.8%). La distribución fue similar en los grupos de edad menores de 24 meses que en los mayores de esa edad (Arguedas, 2003). En el grupo estudiado, se encontró que la vacuna conjugada heptavalente cubría el 74% de los casos de OMA.

Por otra parte, la red SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes responsables de Neumonías y Meningitis) realiza, desde hace varios años, la vigilancia de laboratorio de las infecciones por *S. pneumoniae* en los países de Latinoamérica y El Caribe. Esta red analizó las características fenotípicas de 15953 aislamientos de *S. pneumoniae* obtenidos en los países de la Región entre 2000 y 2005, lo que representó del 92,2% de la totalidad de aislamientos

del agente, encontrándose que los 13 serotipos más frecuentes (14, 6B, 1, 5, 18C, 19F, 23F, 6A, 19A, 7F, 9V, 3 y 4), representaron en conjunto 85,9% de los aislamientos en los niños menores de 6 años (Gabastou *et al.*, 2008).

En un estudio de vigilancia epidemiológica prospectivo de los casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* y neumonía en niños del Area Metropolitana del país realizado entre 2007 y 2009, Arguedas y colaboradores (Arguedas M., 2012) informaron una tasa de incidencia de ENI de 107 por 100.00 habitantes en los niños entre los 28 días y 6 meses de edad. Así mismo, el estudio suministra información sobre la incidencia de las diferentes enfermedades causadas *por el S. pneumoniae* en los niños menores de 36 meses: 13.8 por 100.000 para neumonía, 7.7 por 100.000 para meningitis y 9.2 por 100.000 para bacteremia.

1.5. Introducción de la vacuna en Costa Rica

La Ley Nacional de Vacunación del 18 de julio de 2001, Ley N° 8111 (Ministerio de Salud, 2001), regula el proceso de selección, adquisición y disposición de vacunas en Costa Rica. En el artículo 4 de esa Ley se crea la Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología (CNVE), como un órgano con desconcentración máxima y con personería jurídica instrumental, adscrito al Ministerio de Salud.

Como parte de las funciones de la Comisión, el artículo 6, establece que se debe definir conjuntamente con las autoridades del sector salud del país, los esquemas y las vacunas que se aplicarán a la población.

Dentro de las metas del Sector Salud, definidas en el Plan Nacional de Desarrollo 2006-2010 (Ministerio de Planificación Nacional, 2007), se contempló en el “Programa de Fortalecimiento de las Condiciones de Salud de la Población Infantil y Adolescente”, la inclusión de tres vacunas adicionales en el esquema básico para la población, contra las siguientes enfermedades: varicela, infecciones por neumococo y tos ferina.

La introducción de la vacuna PCV7 de manera universal en un esquema de tres dosis (2, 4 y 6 meses) y un refuerzo (al año y tres meses), fue aprobada por la CNVE en la Sesión II del 21 de febrero del 2007 (Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología, 2007). En esa oportunidad se aprobó por unanimidad la introducción de la vacuna en el esquema básico de vacunación y en la Sesión No. 4, del 15 de setiembre del 2008, se ratificó dicho acuerdo.

La decisión de hacer universal la aplicación de la vacuna en la población meta, estuvo apoyada por una resolución dada por la Sala Constitucional (voto No. 2008-015737 del 21 de octubre del 2008) (Universalización de la vacuna antineumocócica, 2008) que exigía que la vacunación contra el neumococo fuese universal.

II. Planteamiento del problema

Dada la universalización de la vacuna contra el neumococo en la población menor de dos años en Costa Rica, las autoridades de la CCSS solicitaron un estudio para determinar si esta intervención de salud pública ha sido efectiva para disminuir la morbilidad y mortalidad debida a infecciones por esta bacteria en la población beneficiada.

2.1 Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud:

“...en todo el mundo, los recursos son insuficientes para hacer frente a la demanda de atención sanitaria. El desfase entre lo que se necesita y las necesidades que pueden atenderse obliga a introducir el establecimiento de prioridades como aspecto indispensable en todos los sistemas de salud, sean ricos o pobres....”

Si deseamos que los sistemas de salud sean equitativos y eficientes debemos enfrentar el reto de establecer prioridades, dado que existe una brecha entre los recursos disponibles y las necesidades. Es así que el rol de las Evaluaciones de las Tecnologías Sanitarias (ETS) será fundamental, para tomar decisiones basadas en evidencia científica, respetando los recursos generados en la sociedad, con una óptima utilización de los recursos disponibles.

En sesión N° 8735, en su artículo 4, celebrada el 8 de setiembre del 2014, la Junta Directiva de la CCSS acuerda que para la siguiente compra de la vacuna PCV13 se solicita que se “incorpore el informe técnico pertinente, referente al impacto de la citada vacuna, así como todos aquellos elementos que le den sustento.”

III. Objetivos

3.1 Objetivo General

Analizar el efecto de la universalización de la vacuna contra el neumococo en Costa Rica mediante el análisis del comportamiento epidemiológico de la enfermedad neumocócica en la población residente en el país en el período 2005 a 2013.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la carga de enfermedad por neumococo en la población menor de 5 años de Costa Rica que requirió de hospitalización en los centros de la CCSS, en el período 2005 a 2013.
2. Establecer la carga de enfermedad neumocócica invasiva, en la población menor de 5 años atendidos en el Hospital Nacional de Niños, en el período 2006 a 2013.
3. Conocer la carga de enfermedad neumocócica invasiva, en la población de 12 años o más atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período 2007 a 2013.
4. Describir el comportamiento de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados de cuadros invasivos, por grupo de edad en Costa Rica, en el período 2006 – 2014.

IV. Metodología

Se diseñó un estudio epidemiológico de tipo observacional, analítico, retrospectivo que tiene como objetivo evaluar la carga de enfermedades asociadas al neumococo en pacientes que requirieron de hospitalización. Para el análisis de la información se estableció un horizonte temporal de 9 años, incluyendo el período 2005 a 2013.

En la población menor de 5 años, el estudio se enfocó en las siguientes enfermedades: meningitis por neumococo, bacteriemia por neumococo,

neumonía por neumococo y neumonías inespecíficas. Para efectos del estudio, se estableció como neumonía inespecífica aquella en la que no se pudo establecer el agente causal del cuadro, para esto se escogieron los códigos del CIE-10 que aparecen en la figura 2.

No se incluyó la otitis media debido a la carencia de información de calidad sobre esta enfermedad en los servicios de consulta externa y de emergencia de la Institución, así como por la alta sensibilidad y baja especificidad del diagnóstico, lo que podría sesgar la información y conducir a resultados inválidos.

Para recolectar la información, se solicitó al Área de Estadísticas de Salud de la CCSS los egresos hospitalarios de pacientes menores de 5 años entre 2005 y 2013, con los siguientes diagnósticos:

Figura 2. Diagnósticos utilizados como criterios de inclusión

Código	Descripción
A403	Septicemia debida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
G001	Meningitis neumocócica
J13X	Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J158	Otras neumonías bacterianas
J159	Neumonía bacteriana, no especificada
J180	Bronconeumonía, no especificada
J181	Neumonía lobar, no especificada
J188	Otras neumonías, de microorganismo no especificado
J189	Neumonía, no especificada

Una vez que se obtuvo la información de los egresos hospitalarios por los diagnósticos anteriormente señalados, se procedió a clasificar las neumonías inespecíficas, para lo que se revisaron los demás diagnósticos de egreso de los pacientes, con el fin de descartar todos aquellos casos a los que se les pudiera asociar a un agente etiológico o que fueran nosocomiales. Luego de revisar los casos se descartaron todos los pacientes con los siguientes diagnósticos:

Figura 3. Diagnósticos encontrados en los pacientes y utilizados como criterios de exclusión para clasificar las neumonías inespecíficas

Código	Descripción	Código	Descripción
A162	Tuberculosis del pulmón, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica	B958	Estafilococo no especificado, como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
A169	Tuberculosis respiratoria no especificada, sin mención de confirmación bacteriológica o histológica	B961	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [<i>K. pneumoniae</i>] como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
A370	Tos ferina debida a <i>Bordetella pertussis</i>	B965	<i>Pseudomonas (aeruginosa) (mallei) (pseudomallei)</i> como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos
A379	Tos ferina, no especificada	B970	Adenovirus como causa enfermedades clasificadas otros capítulos
A38X	Escarlatina	B978	Otros agentes virales como causa de enfermedad clasificada en otros capítulos
A390	Meningitis meningocócica (G01*)	J110	Influenza con Neumonía, virus no identificado
A400	Septicemia debida a estreptococo, grupo A	J111	Influenza con otras manifestaciones respiratorias, virus no identificado
A410	Septicemia debida a <i>Staphylococcus aureus</i>	J118	Influenza con otras manifestaciones, virus no identificado
A411	Septicemia debida a otro estafilococo especificado	J120	Neumonía debida a adenovirus
A412	Septicemia debida a estafilococo no especificado	J128	Neumonía debida a otros virus
A413	Septicemia debida a <i>Haemophilus influenzae</i>	J129	Neumonía viral, no especificada
A415	Septicemia debida a otros organismos gramnegativos	J171	Neumonía en enfermedades virales clasificadas en otra parte
A490	Infección estafilocócica, sin otra especificación	J210	Bronquiolitis aguda debida a virus sincitial respiratorio
B250	Neumonitis debida a virus citomegálico (J17.1*)	J218	Bronquiolitis aguda debida a otros microorganismos especificados
B348	Otras Infecciones virales de sitio no especificado	J219	Bronquiolitis aguda, no especificada
B349	Infección viral, no especificada	J690	Neumonitis debida a aspiración de alimento o vómito
B951	Estreptococo, grupo B, como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos	J703	Trastornos pulmonares intersticiales crónicas inducidos por drogas
B952	Estreptococo, grupo D, como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos	U059	Influenza H1N1
B956	<i>Staphylococcus aureus</i> como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos	Y95X	Afección nosocomial
B957	Otros estafilococos como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos		

Se segregó la población en dos grupos de edad: menores de 6 meses y de 6 meses a menores de 5 años. Para cada grupo de edad se realizó el siguiente análisis: se distribuyeron los casos de neumonías por año (incluyendo las neumonías inespecíficas y las asociadas al neumococo) y se estimó la incidencia acumulada por 1.000 personas. Se utilizó como denominador el dato de población del Instituto Nacional de Estadísticas y Censo para cada año (INEC, 2011) y se evaluó la tendencia en el tiempo utilizando una regresión lineal simple. Se procedió a comparar la incidencia acumulada en el período pre-universalización de la vacuna (que fue definido como el período comprendido entre el año 2005 y el 2008), con la incidencia acumulada en la post-universalización (que se delimitó al período entre el año 2010 y el 2013). En el análisis se excluyó el año 2009, debido a que en el mismo se presentaron problemas con el abastecimiento de la vacuna. Para la comparación de las incidencias acumuladas se utilizó el riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo absoluto (RRA), el número necesario de pacientes a tratar (NNT) y la fracción prevenible en los expuestos (FPE_x), cada uno de estos con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se hizo una distribución de los casos por mes, se analizó el comportamiento temporal por medio de medias móviles y se comparó el promedio mensual del período pre-universalización con el post-universalización, para esto se aplicó una prueba de T Student. Para todos los análisis se estableció un nivel de significancia de 0,05.

Posteriormente, se procedió al análisis de los casos de neumonía, bacteremia, meningitis y enfermedad invasiva por neumococo específicamente. Se definió como enfermedad invasiva por neumococo, todo caso de meningitis, bacteremia o neumonía con derrame pleural o piotorax, que en los diagnósticos de egreso se indicara que el agente causal fue el neumococo. Se efectuó una distribución de los casos por año para cada una de estas enfermedades, por grupo de edad y se evaluó su comportamiento temporal.

Adicionalmente se obtuvo la información de los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva confirmada por laboratorio (cultivo) del Hospital Nacional de Niños en el período 2006 a 2013 y se procedió a realizar el siguiente análisis: se distribuyeron los casos de enfermedad neumocócica y se estimó la incidencia acumulada por 1.000 egresos, se utilizó como denominador el número de egresos hospitalarios por año, según grupo de edad del Hospital

Nacional de Niños. Se comparó la incidencia acumulada en el período 2006 a 2009, con la incidencia acumulada en el período 2010 a 2013. Para la comparación de las incidencias acumuladas se utilizó el riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo absoluto (RRA) y fracción prevenible en los expuestos (FPE_x), cada uno de estos con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se efectuó una distribución de los casos por mes y se analizó el comportamiento temporal por medio de medias móviles. Para todos los análisis se estableció un nivel de significancia de 0,05. Además, se realizó un análisis descriptivo de los casos que ocurrieron posteriores al año 2009.

Para analizar la carga de la enfermedad en pacientes adultos, se estudió el comportamiento de la enfermedad neumocócica en el Hospital San Juan de Dios y se definió como enfermedad neumocócica si el paciente presentó alguno de los siguientes diagnósticos: neumonía, meningitis, bacteriemia, artritis séptica y peritonitis por neumococo confirmado por cultivo. Se escogió el Hospital San Juan de Dios debido a que es el centro con la mayor cantidad de aislamientos por neumococo en adultos y más del 70% de la población que atiende es adscrita directa, es decir que consulta directamente a los servicios de este Hospital sin pasar por otro centro hospitalario, como es el caso del Hospital México o del Hospital Calderón Guardia, donde ese porcentaje es de 7,4% y 33,8% respectivamente. Además, esta población abarca los diferentes estratos socioeconómicos, es de procedencia urbana y rural, lo que permite que los casos diagnosticados en este centro representen de la mejor manera el comportamiento comunitario de esta enfermedad.

El análisis de la información de la enfermedad neumocócica en adultos se realizó de la siguiente manera: se distribuyeron los casos por año y se estimó la incidencia acumulada por 100.000 personas; se utilizó como denominador el dato de la población adscrita directa al Hospital San Juan de Dios, de la Dirección Actuarial y se evaluó la tendencia en el tiempo utilizando una regresión lineal simple. Se procedió a comparar la incidencia acumulada en el período comprendido entre el año 2007 y el 2009, con la incidencia acumulada en el período entre el año 2011 y el 2013; se excluyó el año 2010 con el fin de poder establecer períodos de tiempo semejantes. Para la comparación de las incidencias acumuladas se utilizó el riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo absoluto (RRA), el número necesario de pacientes a tratar (NNT) y fracción

prevenible en los expuestos (FPEX), cada uno de estos con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se efectuó una distribución de los casos por mes, se analizó el comportamiento temporal por medio de medias móviles y se comparó el promedio mensual del período 2007 – 2009 con el 2011 - 2013, para esto se aplicó una prueba de T Student. Para todos los análisis se estableció un nivel de significancia de 0,05.

Para la realización del análisis se utilizó el programa de cómputo Microsoft Excel versión 2010 y la página web OpenEpi (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

La información de la vigilancia de laboratorio de *S. pneumoniae*, se obtuvo de la base de datos de aislamientos referidos a confirmación al Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) del INCIENSA. Se realizó la caracterización de los aislamientos de neumococo por año, por grupo de edad y por serotipo. Para caracterizar el comportamiento de los serotipos en el tiempo, se procedió a contabilizar el número de cepas con serotipos incluidos en las vacunas para cada año, comparando el período pre-vacunal (2006-2008) con el período post-vacunal (2010-2012). Se utilizó el programa Microsoft Excel para analizar los datos.

V. Resultados

4.1 Morbilidad y Mortalidad

En el período comprendido entre el año 2005 y el 2013 se presentaron un total de 15852 egresos por neumonía inespecífica, 39 por neumonía neumocócica, 53 cuadros de enfermedad invasiva (18 con meningitis neumocócica y 27 bacteriemias; algunos presentaron ambas condiciones) en pacientes menores de 5 años. Más del 70% de los casos, independientemente del diagnóstico, se presentaron en menores de 2 años.

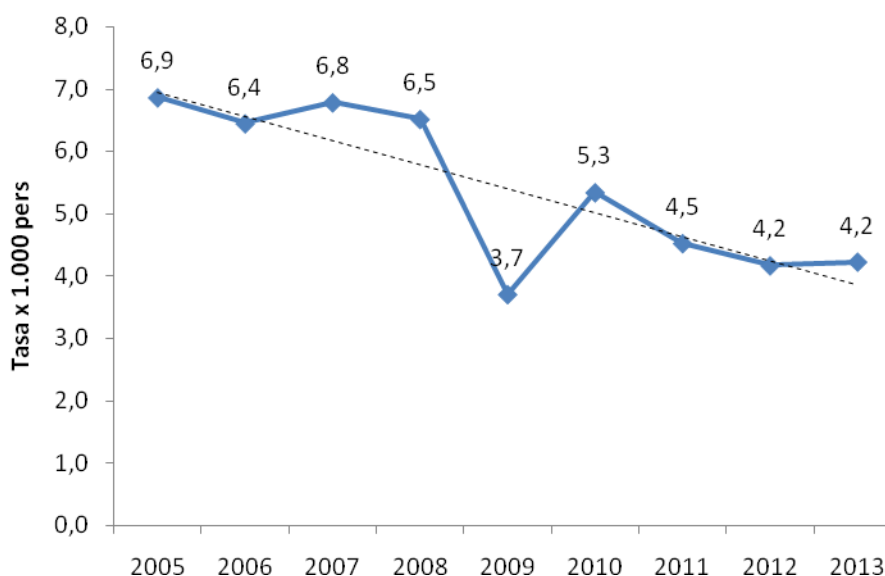
A continuación se presenta el análisis de acuerdo a los grupos de edad definidos.

Menores de 6 meses

Entre los menores de 6 meses de edad se presentaron un total de 3493 casos de neumonía inespecífica y por neumococo en el período analizado, que requirieron de hospitalización, para un promedio de 388 casos por año. En la Figura 4 se muestra el comportamiento de la incidencia acumulada de las neumonías entre 2005 y 2013.

Para el año 2005, la incidencia fue de 6,9 casos por cada mil niños y para el año 2013 disminuyó a 4,2 casos por mil niños, la tendencia observada fue estadísticamente significativa ($p=0,0058$) y se estimó una disminución anual de la incidencia acumulada de un 5,6% con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 2,2 a 9,0%.

Figura 4. Distribución de la incidencia acumulada de hospitalizaciones por neumonía en pacientes menores de 6 meses en los hospitales de la CCSS, 2005 – 2013



Al comparar la incidencia acumulada de neumonía en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo (Figura 5), se estimó que luego de la universalización de la vacuna se logró prevenir el 31,4% de los casos de neumonía en este grupo de población y que la incidencia acumulada disminuyó en 2,1 casos por cada mil niños, lo que fue estadísticamente significativo.

Figura 5. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes menores de 6 meses, en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo. CCSS. 2005 – 2013

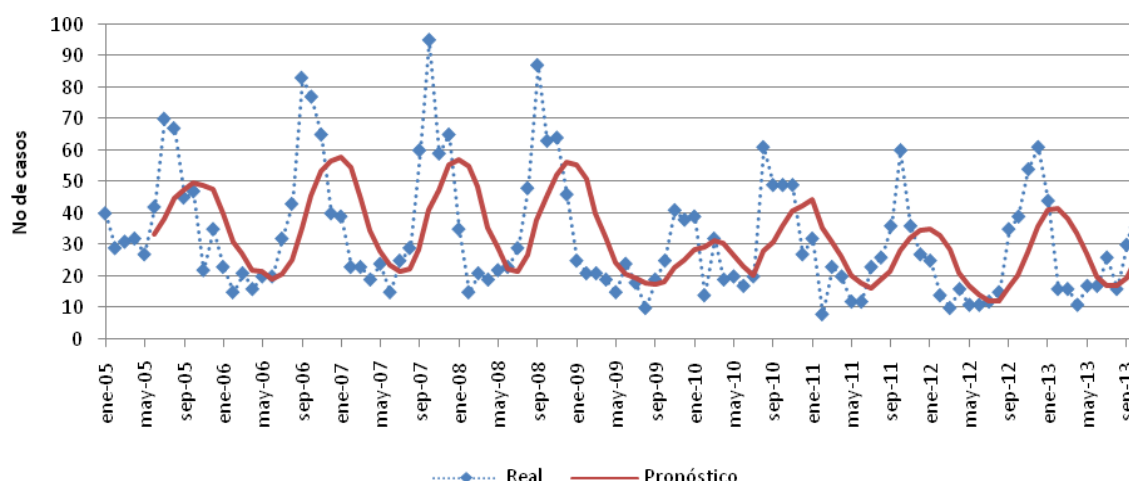
Indicador	Valor	IC95%	
Incidencia pre-vacunación (x 1.000 pers)	6,7	6,4	7,0
Incidencia post-vacunación (x 1.000 pers)	4,6	4,3	4,8
Riesgo relativo	0,69	0,64	0,74
Reducción del riesgo absoluto	-2,1	-2,5	-1,7
NNT	480	405	589
Fracción prevenible en expuestos	31,4%	26,4%	36,0%

NNT: número necesario de pacientes a tratar

Adicionalmente, al comparar el promedio mensual de casos de neumonía pre y post universalización de la vacuna, se determinó que antes de la universalización, el promedio mensual de casos era de 39,4 y posterior a la universalización de 27,6 lo que corresponde a una disminución del 30% (IC95% 11-49%; $p=0,0026$), es decir que por año se evitaron 141 hospitalizaciones en promedio.

En la figura 6 se describe el comportamiento por mes de los casos de neumonía y se observa como estos tienden a presentar una estacionalidad, con un incremento de los casos en el último cuatrimestre del año. Se percibe una disminución de estos picos a través del tiempo.

Figura 6. Comportamiento de los casos de neumonía hospitalizados en pacientes menores de 6 meses. CCSS. 2005 – 2013



En el período estudiado se presentaron un total de 37 muertes en pacientes menores de 6 meses hospitalizados por neumonía, lo que se traduce en una letalidad del 1,1%. Entre el año 2005 y el 2008, fallecieron 19 pacientes para una mortalidad de 6,7 niños por cada 100.000 y en el período 2010 – 2013 disminuyó a 5,2 niños por cada 100.000, lo que equivale a 15 niños, pero este descenso en la mortalidad no fue significativo (RR 0,77, IC95% 0,40 –1,52; $p=0,46$).

En la figura 7 se muestra el comportamiento de los casos de enfermedad invasiva, bacteremia y meningitis por neumococo. Tanto para enfermedad invasiva como para bacteremia se observó un descenso en el número de pacientes en el período posterior a la universalización de la vacuna, pero al ser

un número tan pequeño de casos no es posible establecer la significancia de este cambio. En el caso de la meningitis se observó un ligero incremento de los casos, principalmente en pacientes menores de 3 meses. Con relación a las muertes por enfermedad invasiva únicamente se presentó la defunción de una paciente de 2 meses de edad con meningitis que ocurrió en el año 2011.

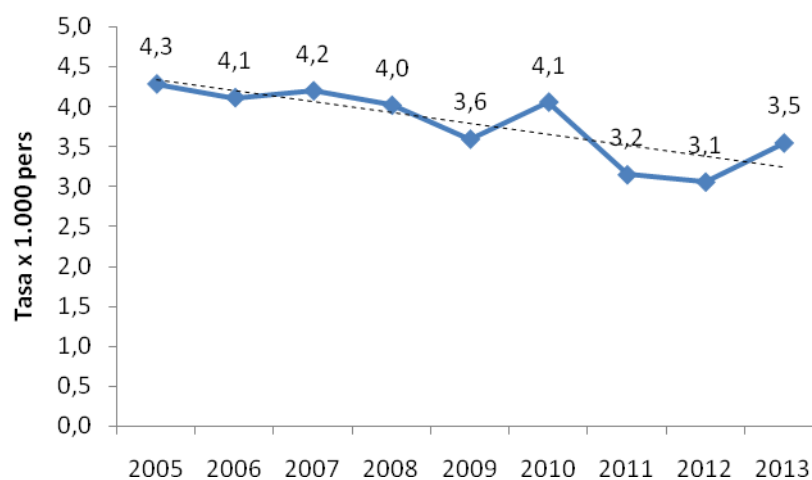
Figura 7. Distribución de los casos de bacteremia y enfermedad invasiva por neumococo. CCSS. 2005 – 2013

Período	Enfermedad invasiva	Bacteremia	Meningitis
Pre-vacunación	8	6	2
Post-vacunación	6	0	6

De 6 meses a menores de 5 años

En los pacientes de 6 meses a menores de 5 años de edad se presentaron un total de 12359 casos de neumonía inespecífica y por neumococo que requirieron de hospitalización en el período analizado, para un promedio de 1373 casos por año. En la figura 8 se describe el comportamiento de la incidencia acumulada de las hospitalizaciones por neumonía en este grupo de edad. Para el año 2005 la incidencia fue de 4,3 casos por cada mil niños y para el 2013 disminuyó a 3,5 casos por mil niños, la tendencia observada fue estadísticamente significativa ($p=0,0076$), estimándose una disminución anual de la incidencia acumulada de un 3,2% (IC95% 1,2 – 5,2%).

Figura 8. Distribución de la incidencia acumulada de hospitalizaciones por neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años en los hospitales de la CCSS, 2005 – 2013



Al comparar la incidencia acumulada de neumonía en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo (Figuras 9 y 10), se puede observar una disminución de la incidencia, especialmente en los menores de 2 años.

Figura 9. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años, en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo, según edad de los pacientes. CCSS. 2005 – 2013

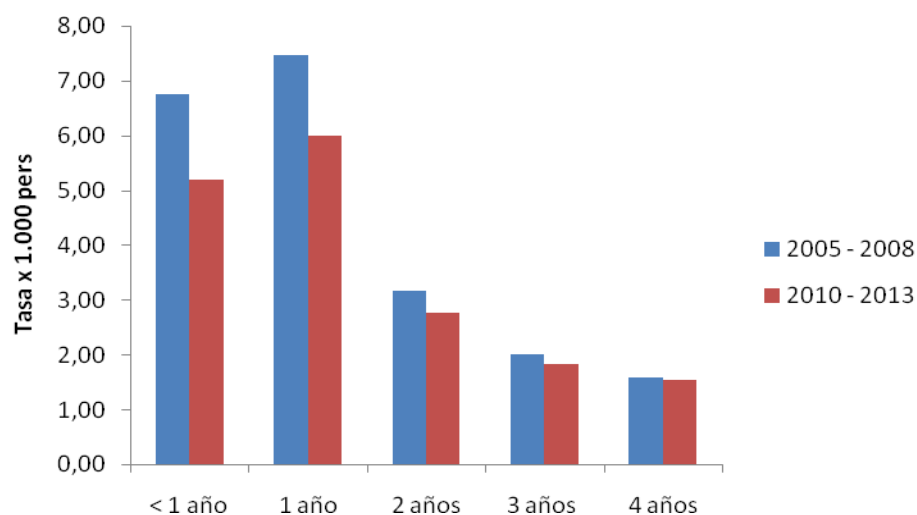


Figura 10. Comparación de la incidencia acumulada de neumonía en pacientes de 6 meses a menores de 5 años, en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo. CCSS. 2005 – 2013

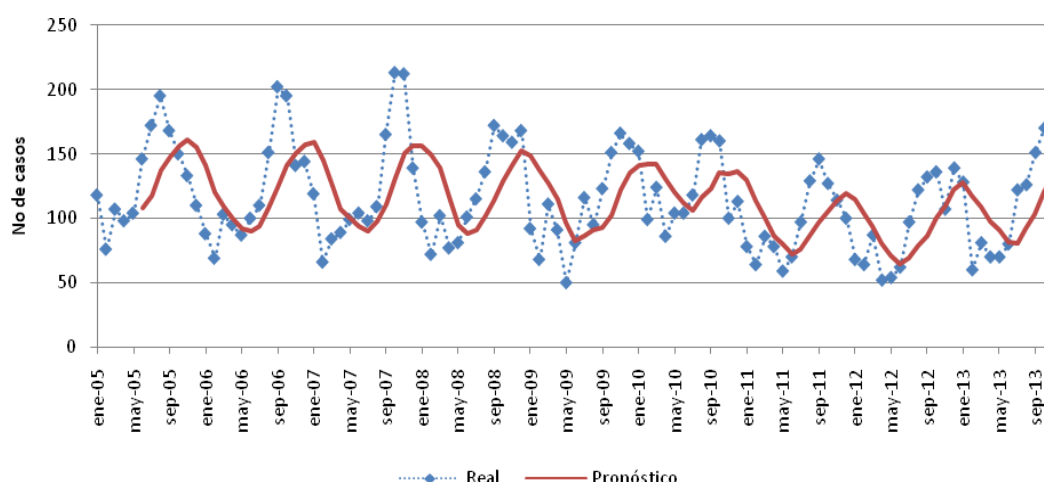
Indicador	Valor	IC95%	
Incidencia pre-vacunación (x 1.000 pers)	4,2	4,1	4,3
Incidencia post-vacunación (x 1.000 pers)	3,5	3,4	3,6
Riesgo relativo	0,83	0,80	0,86
Reducción del riesgo absoluto	-0,70	-0,84	-0,56
NNT	1426	1186	1787
Fracción prevenible en expuestos	16,9%	13,7%	19,9%

En relación a lo anterior, se estimó que luego de la universalización de la vacuna, se logró prevenir el 16,9% de los casos de neumonía en este grupo de población y la incidencia acumulada disminuyó en 0,7 casos por cada mil niños, lo que fue estadísticamente significativo. Adicionalmente, al comparar el promedio mensual de casos de neumonía pre y post universalización de la vacuna, se determinó que antes de la universalización, el promedio mensual de casos era de 125,1 y posterior a la universalización, de 105,3; se estableció que el promedio mensual disminuyó en un 16% (IC95% 4-28%; $p=0,01$), es decir que por año se evitaron 237 hospitalizaciones en promedio.

En la figura 11 se describe el comportamiento por mes de los casos de neumonía y se observa como estos tienden a presentar una estacionalidad, con un incremento de casos en el último cuatrimestre del año, y se percibe una disminución de estos picos a través del tiempo.

En el período estudiado, se presentaron un total de 32 muertes en pacientes de 6 meses a menores de 5 años hospitalizados por neumonía, lo que se traduce en un letalidad del 0,3%. Entre el año 2005 y el 2008 fallecieron 21 pacientes, para una mortalidad de 1,5 niños por cada 100.000 y en el período 2010 – 2013 disminuyó a 1,3 niños por cada 100.000, lo que equivale a 19 niños, pero este descenso en la mortalidad no fue significativo (RR 0,89, IC95% 0,48 – 1,66; $p=0,73$).

Figura 11. Comportamiento de los casos de neumonía hospitalizados en pacientes de 6 meses a 4 años. CCSS. 2005 – 2013



En la figura 12 se muestra el comportamiento de los casos de enfermedad invasiva, bacteremia y meningitis por neumococo, observándose un descenso en el número de pacientes en el período posterior a la universalización de la vacuna, pero al ser un número tan pequeño de casos es difícil establecer la significancia de este cambio. En el período se documentaron únicamente dos muertes por enfermedad invasiva: una menor de 4 años de edad con cuadro de meningitis en el año 2005 y la otra, relacionada a un cuadro de bacteremia en una paciente de 1 año ocurrida en el 2007.

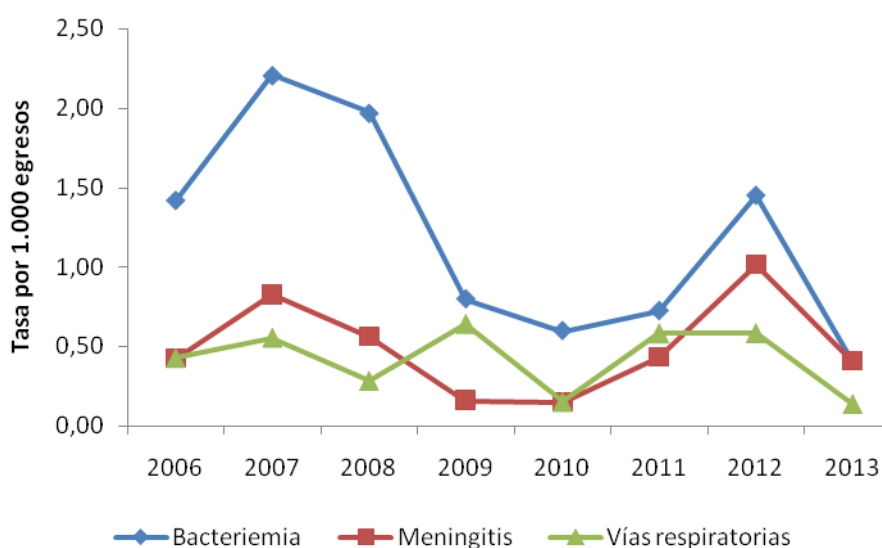
Figura 12. Distribución de los casos de bacteriemia y enfermedad invasiva por neumococo. CCSS. 2005 – 2013

Período	Enfermedad invasiva	Bacteremia	Meningitis
Pre-vacunación	19	14	4
Post-vacunación	12	4	3

Enfermedad neumocócica invasiva en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños

En el período comprendido entre el año 2006 y el 2013 se diagnosticaron en el Hospital Nacional de Niños un total de 118 niños con enfermedad invasiva por neumococo, confirmada por cultivo, lo que representa un 236% más de los casos reportados en egresos hospitalarios por esta enfermedad. Entre el 2006 y el 2009 se presentaron un total de 72 casos, para una incidencia de 2,6 casos por cada 1.000 egresos (IC95% 2,1 – 3,3), mientras que posterior al 2010 se diagnosticaron 46 casos, para una incidencia de 1,7 por cada mil egresos (IC95% 1,2 – 2,2). La forma más frecuente de enfermedad invasiva fue la bacteremia que como se muestra en la figura 13, fue la que presentó la disminución más importante en su incidencia.

Figura 13. Distribución de la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en pacientes menores de 5 años según tipo de enfermedad. Hospital Nacional de Niños. 2006 – 2013



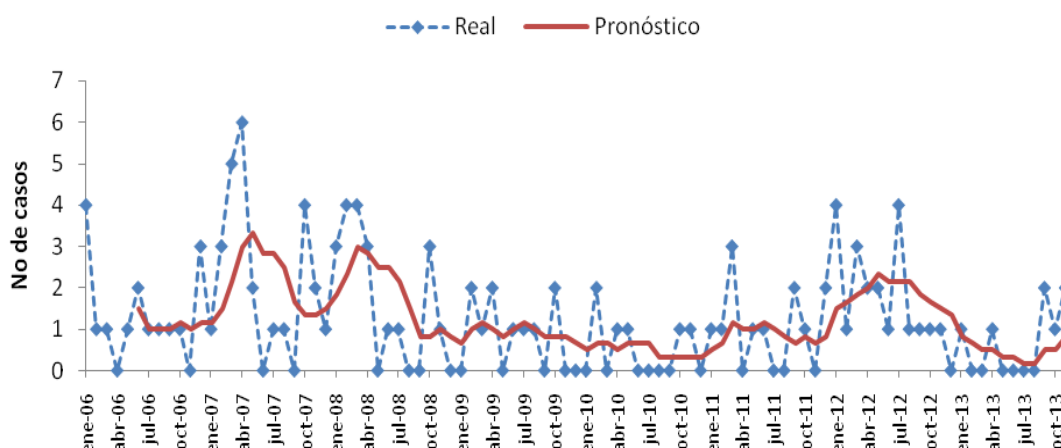
Al comparar la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en los dos períodos de tiempo establecidos, se estimó que luego de la universalización de la vacuna se logró reducir en 36,5% los casos en este grupo de población, siendo que la incidencia acumulada disminuyó en 0,95 casos por cada mil egresos, lo que resultó estadísticamente significativo (Figura 14).

Figura 14. Comparación de la incidencia acumulada de la enfermedad neumocócica en pacientes menores de 5 años. HNN. 2006 – 2013

Indicador	Valor	IC95%	
Incidencia 2006 - 2009 (x 1.000 egresos)	2,6	2,1	3,3
Incidencia 2010 - 2013 (x 1.000 egresos)	1,7	1,2	2,2
Riesgo relativo	0,64	0,44	0,92
Reducción del riesgo absoluto	-0,95	-1,72	-0,18
Fracción prevenible en expuestos	36,5%	8,1%	56,1%

En la figura 15 se muestra el comportamiento de la enfermedad neumocócica por mes y se observa una disminución de la frecuencia de los casos a través del tiempo, a partir del año 2009, con un incremento en el año 2012.

Figura 15. Comportamiento de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en pacientes menores de 5 años. HNN. 2006 – 2013

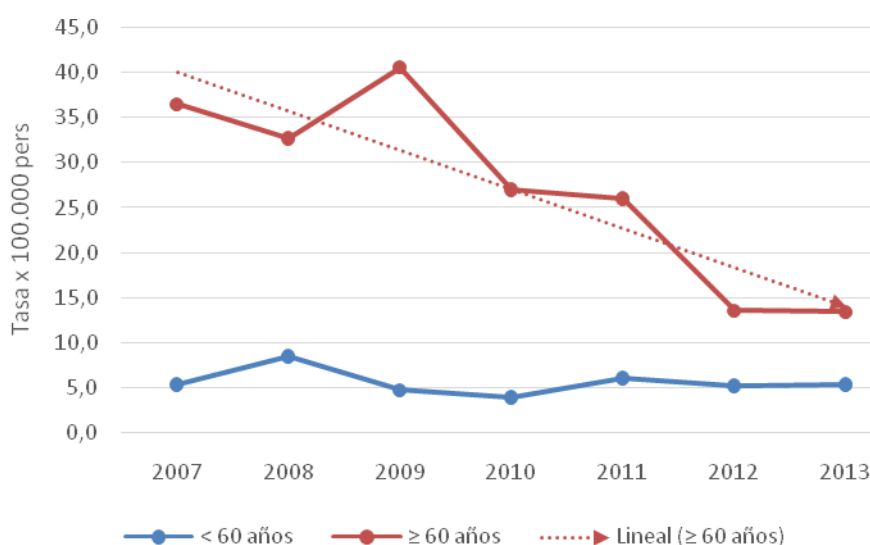


Posterior al año 2009, cuando se universalizó la vacunación, se diagnosticaron 56 niños menores de 5 años con enfermedad invasiva por neumococo, de los cuales en 48 se pudo establecer el serotipo de neumococo que los enfermó, 36 de esos niños (75%) no estaban vacunados, lo que explica que fueran susceptibles a enfermarse por este germen. De haber estado vacunados, el impacto en disminución de la carga de enfermedad habría sido mayor. De los 12 niños vacunados, uno se enfermó producto de una falla vacunal y 11 se infectaron por cepas no prevenibles por la vacuna.

Mayores de 12 años

Entre los pacientes mayores de 12 años de edad, admitidos en el Hospital San Juan de Dios entre el 2007 y 2013, se diagnosticaron un total de 350 casos de enfermedad neumocócica confirmados por cultivo, que requirieron de hospitalización en el período analizado, para un promedio de 50 casos por año. En la figura 16, se describe el comportamiento de la incidencia acumulada de la enfermedad neumocócica por grupo de edad y se puede observar que en el grupo de menores de 60 años la incidencia de esta patología se mantuvo estable; por el contrario, entre los de 60 años y más se observó un claro descenso de la incidencia, al pasar de 36,5 casos por cada cien mil personas en el 2007 a 13,4 casos por cien mil ($p=0,0074$), con una disminución anual de la incidencia acumulada de un 12% (IC95% 4,9 a 19,0%).

Figura 16. Distribución de la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en pacientes mayores de 12 años según grupo de edad. Hospital San Juan de Dios. 2007 – 2013



Al comparar la incidencia acumulada de enfermedad neumocócica en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo en la población mayor de 60 años (figura 17), se estimó que luego de la universalización de la vacuna se logró reducir en 52% los casos en este grupo de población; la incidencia acumulada disminuyó en 19,0 casos por cada cien mil personas y fue estadísticamente significativo. Adicionalmente, al comparar el promedio mensual de casos de neumonía pre y post universalización de la

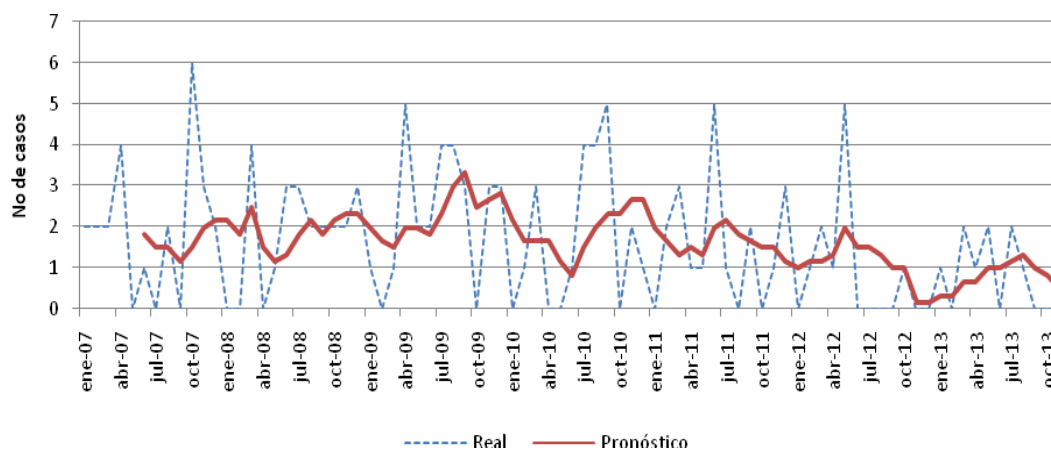
vacuna, se determinó que antes de la universalización, el promedio mensual de casos era de 2,1 y posterior a la universalización de 1,1. Se estableció que el promedio mensual disminuyó en un 48% (IC95% 15-81%; $p=0,005$), es decir que por año se evitaron 12 casos en promedio.

Figura 17. Comparación de la incidencia acumulada de la enfermedad neumocócica en pacientes de 60 años y más, en el período pre y post universalización de la vacuna del neumococo. HSJD. 2007 – 2013

Indicador	Valor	IC95%	
Incidencia 2007 - 2009 (x 100.000 pers)	36,6	29,1	46,0
Incidencia 2011 - 2013 (x 100.000 pers)	17,6	12,8	24,1
Riesgo relativo	0,48	0,33	0,71
Reducción del riesgo absoluto	-19,0	-29,0	-9,0
NNT	5252	3444	11064
Fracción prevenible en expuestos	52,0%	29,3%	67,4%

En la figura 18 se presenta el comportamiento de la enfermedad neumocócica por mes, observándose una disminución de la frecuencia de los casos a partir del año 2011.

Figura 18. Comportamiento de los casos de enfermedad neumocócica en pacientes de 60 años y más. HSJD. 2007 – 2013



Vigilancia basada en laboratorio de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*

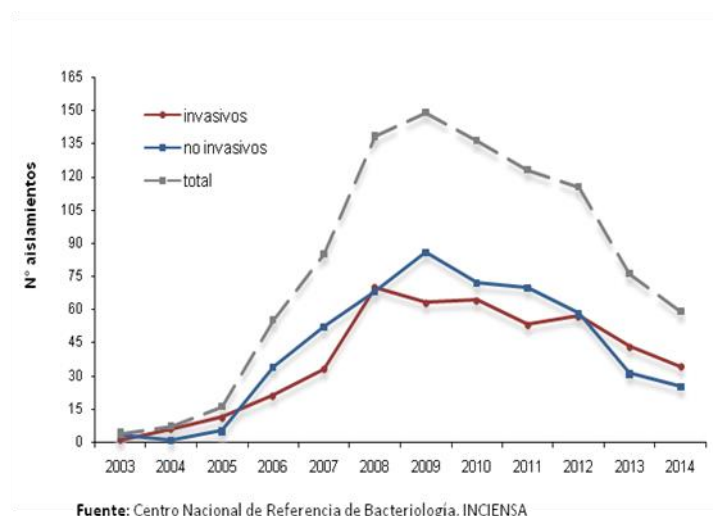
La información de laboratorio permite caracterizar la distribución y cambios en la frecuencia de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, así como determinar la cobertura de protección de los serotipos vacunales, según composición de PCV7 y PCV13, durante el período del 2006 al 2013.

El Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) del INCIENSA, como responsable de la vigilancia basada en laboratorio de *S. pneumoniae*, trabaja en conjunto con los laboratorios clínicos de la Red Nacional de Laboratorios y desde el 2003 realiza la vigilancia de los serotipos causantes de infecciones invasivas y no invasivas (método de hinchamiento capsular o reacción de Quellung, OPS 2004, Sorensen 1993) y de la prueba de sensibilidad a los antibióticos.

Durante el período 2005 – 2014 un total de 24 laboratorios clínicos, públicos y privados, refirieron cepas al CNRB para su caracterización, para un total de 449 cepas invasivas y 501 cepas no invasivas.

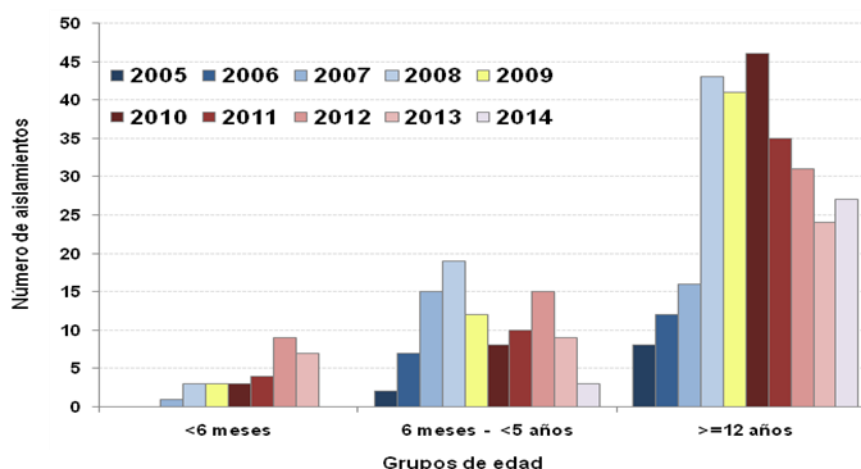
La referencia de aislamientos de *S. pneumoniae* invasivos y no invasivos se incrementó del 2006 al 2009, principalmente con la participación del Hospital Nacional de Niños (Figura 19). Del 2008 al 2012 la referencia de aislamientos se mantuvo relativamente constante, con un promedio de 63 aislamientos invasivos por año. Sin embargo, para los años 2013 y 2014 se observa una franca disminución en el número de aislamientos referidos, 40% menos en el 2014 con respecto al 2012.

Figura 19. Número de aislamientos de *S. pneumoniae* referidos al CNRB-INCIENSA por los laboratorios de la red, según año, 2003 - 2014



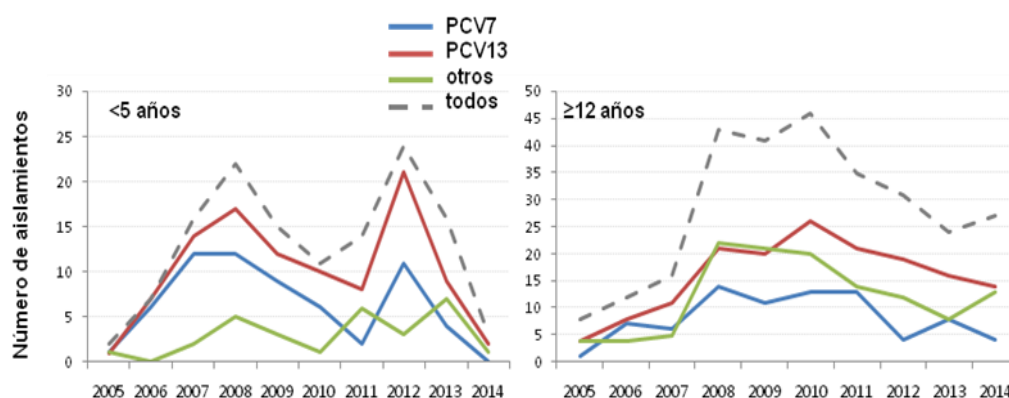
Del total de aislamientos invasivos (n=449), 29% correspondían a niños menores de 5 años, 63% a pacientes de 12 años o más y solamente un 8% de los pacientes tenían edades entre 5 y 11 años (Figura 20). De los menores de 5 años, el 23% eran niños menores de 6 meses. En este grupo de edad, se observa un ligero aumento en el número de aislamientos referidos para el 2012, seguido de una disminución, pasando de 24 casos (42%) en el 2012 a 16 casos (37%) en el 2013 y 3 casos (8%) en el 2014.

Figura 20. Número de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae* por grupo de edad, según año, 2005 - 2014



La distribución de los serotipos por año evidenció cambios en la frecuencia de estos, así como en el porcentaje de cepas cuyos serotipos estaban incluidos en la vacuna PCV7 y PCV13. A partir del 2009, disminuyó el número de serotipos no incluidos en PCV7 y en PCV13 en los menores de 5 años. Sin embargo, en el 2012 incrementaron las infecciones por serotipos vacunales, dado principalmente por casos en niños de uno y dos meses de edad, que aún no habían iniciado el esquema de vacunación (Figura 21). Para el 2013, el 56% de las cepas correspondieron a serotipos vacunales. Por otro lado, para el grupo de 12 años y más se observa una disminución en los serotipos invasivos incluidos en la vacuna PCV13, a partir del 2010.

Figura 21. Evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* confirmados en cuadros invasivos por grupo de edad. Costa Rica, 2006 – 2013



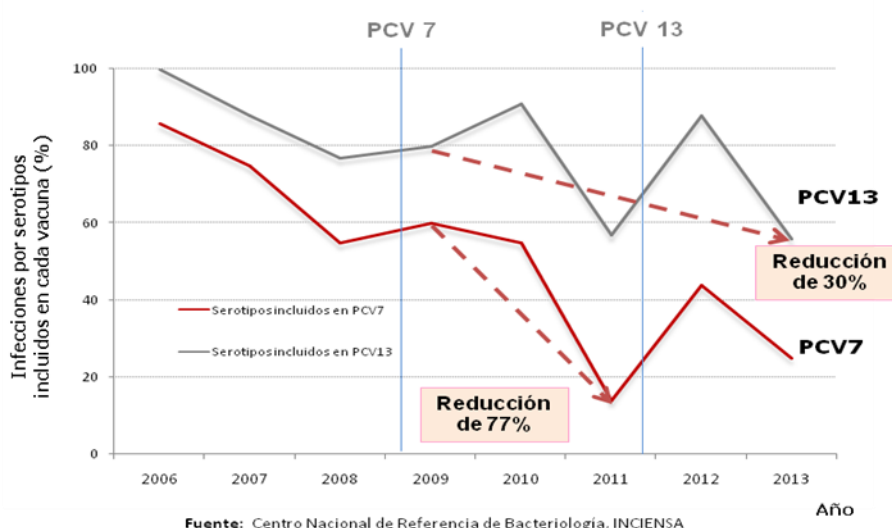
Fuente: Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Entre el 2006-2013, el CNRB tipificó 125 aislamientos de *S. pneumoniae* de infecciones invasivas, en niños menores de 5 años. En este período, los serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas disponibles (9N, 11A, 12F, 15A, 15C, 18A, 22F, 28A, 29, 34 y 35B) contabilizaron para el 43% de los aislamientos serotipificados en niños de este grupo de edad.

Para estimar, con estos datos, la cobertura probable según tipo de vacuna (PCV7 y PCV13), se debe tener presente que el número de aislamientos caracterizado por año, varió entre 12 y 46. De esta forma, al analizar la distribución de serotipos por año de aislamiento, se encontró que el 50% de los mismos están incluidos en la PCV7, porcentaje que pasó de 86% en el 2006 a 56% en el 2010 (Figura 22). Con respecto a la PCV13, el porcentaje de

serotipos incluidos es del 78% para este grupo de edad, lográndose una reducción del 30% si se compara el año de inicio de la vacunación con el año 2013. El 22% restante lo constituyen serotipos que no están incluidos en las vacunas conjugadas disponibles.

Figura 22. Comportamiento de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de infecciones invasivas en niños menores de 5 años, según vacuna, INCIENSA, 2006 - 2013



En resumen, para el período pre-vacunal (2006-2008) se observa que el porcentaje de infecciones por serotipos incluidos en las vacunas PCV7 y PCV13 es de 67% y 84% respectivamente, mientras que para el período post-vacunal (2010-2012) estos porcentajes se reducen de forma importante para PCV7 (39%) y menos acentuada para PCV13 (80%) que en ese momento tenía solamente un año de haberse introducido.

La reducción observada entre 2009 y 2011 en la circulación de serotipos incluidos en la PCV7 alcanzó el 77%. Esta tendencia es más evidente en el 2011, lo que podría relacionarse con la cobertura vacunal elevada que se alcanzó el año anterior (2010), por lo que es de esperar una disminución en la circulación de los serotipos incluidos en la vacuna.

Por último, se analizó el perfil de resistencia a los antibióticos de uso clínico y epidemiológico con relación a la composición de serotipos de la PCV13. Durante la década analizada (2005-2014), los 32 aislamientos invasivos de *S.*

pneumoniae resistentes a penicilina, corresponden a los siguientes serotipos: 3, 6B, 7F, 9V, 10B, 12F, 14, 15A, 19A, 19F y 23F. El 88% de estas cepas pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna PCV13 que se aplica en la actualidad.

VI. Discusión

En Costa Rica, la neumonía en niños menores de 5 años es una enfermedad de alta incidencia pero de baja mortalidad, gracias a la calidad y cobertura de los servicios de salud que ofrece la CCSS. En promedio por año se egresan de los hospitales de la CCSS 1761 niños menores de 5 años con el diagnóstico de neumonía inespecífica o relacionada con el neumococo, y más de dos terceras partes se presentan en niños menores de 2 años, lo que va de acuerdo a lo indicado por la OMS (OMS, 2009) y la UNICEF (UNICEF/WHO, 2006), a excepción de la mortalidad que es mucho menor a la reportada por organismos internacionales (OMS, 2012).

Como ya se ha indicado, la vacuna contra el neumococo se universalizó en Costa Rica en el año 2009 y al comparar el periodo previo a la universalización de la vacuna con el posterior, se observó que en los niños menores de 5 años el riesgo de ser hospitalizado por neumonía disminuyó en un 17%, beneficio que se aumenta a menor edad, pues en pacientes menores de 2 años el riesgo desciende en un 24% y en menores 6 meses en un 31%. En estos últimos, que si bien no han completado aún su esquema de vacunación, se considera que se manifiesta el efecto rebaño de la vacuna, lo que les brinda una protección importante en un periodo de alta susceptibilidad.

Lo anterior demuestra que se está logrando impactar en los grupos de población más susceptibles a enfermar por este germen y que son la meta del programa de vacunación. Esto coincide con lo descrito en la revisión sistemática efectuada por la Colaboración Cochrane (Lucero, 2009), en la que se reporta un 27% de disminución de la neumonía confirmada por radiología en pacientes menores de 2 años y también con lo reportado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos en su análisis de las hospitalizaciones por neumonías en niños posterior a la introducción de la

vacuna del neumococo (CDC, 2009), en el cual se reporta que para los niños menores de dos años se logró establecer un descenso significativo de las hospitalizaciones por neumonía, más no así en los niños de 2 a 4 años, donde no se demostró significancia estadística.

Con respecto a la mortalidad, se observó una ligera disminución en los menores de 5 años, que no fue estadísticamente significativa, lo cual corresponde con lo reportado por la Colaboración Cochrane en su revisión sistemática (Lucero, 2009), en la que no se logró establecer una reducción significativa de la mortalidad en el grupo vacunado.

Cuando se analiza la enfermedad invasiva por neumococo, se logró establecer que existe un subregistro importante de esta patología, pues tomando como el ejemplo al Hospital Nacional de Niños, de los 118 casos de enfermedad invasiva por neumococo confirmados por laboratorio, solo 50 se encontraban debidamente consignados en los diagnósticos de egreso. Esto debe ser un llamado de atención, en especial al personal médico, de la importancia de consignar adecuadamente los diagnósticos de egresos de los pacientes, a fin de contar con información confiable para la toma de decisiones.

Tanto a nivel de egresos hospitalarios como de los casos confirmados por laboratorio se logró establecer que posterior a la universalización de la vacuna, la bacteriemia fue la forma invasiva que más disminuyó su incidencia, que además fue la forma más frecuente de esta enfermedad. De manera general, el riesgo de presentar una enfermedad invasiva por neumococo disminuyó en un 37% en pacientes menores de 5 años y en 54% en menores de 2 años; esto último concuerda con lo señalado en la revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane (Lucero, 2009), en la que se estableció un 58% de disminución de la enfermedad invasiva por neumococo en pacientes menores de 2 años, por debajo de lo indicado en el estudio efectuado por von Gottberg y colaboradores en Sudáfrica (von Gottberg, 2014), en donde se observó un descenso de 70% de la incidencia de esta patología y de lo encontrado por Kellner y colaboradores en Canadá (61%) (Kellner, 2005), en ambos casos en niños menores de 2 años.

Un aspecto importante a señalar es que en los pacientes que presentaron una enfermedad invasiva por neumococo posterior a la universalización de la vacuna y se les identificó el serotipo, tres cuartas partes no se encontraban

vacunados, lo que justifica la aparición de la enfermedad pues no contaban con inmunidad que los protegiera de este germen y muy probablemente de haber estado vacunados estos casos se hubieran prevenido. En este sentido es importante reforzar el programa de vacunación para garantizar adecuadas coberturas y que no se pierdan oportunidades de vacunación, que pueden llegar a tener serias repercusiones en el estado de salud de la población, en especial de grupos tan susceptibles como los menores de dos años. De los 12 pacientes que enfermaron y que sí recibieron la vacuna, únicamente uno (2%) se puede atribuir a una falla vacunal pues se enfermó por un neumococo con un serotipo incluido en la vacuna, el 23% restante (11 pacientes) presentaron cepas no incluidas en la vacuna disponible y por ende no prevenibles.

Un elemento rescatable del presente estudio es que se valoró el efecto indirecto sobre la población adulta luego de la universalización de la vacuna contra el neumococo en niños. En el grupo de adultos los mayores de 60 años se logró establecer una disminución del 52% de la incidencia de la enfermedad neumocócica en el periodo post-universalización de la vacuna, efecto que no se observó en los adultos menores de 60 años, lo que demuestra que la vacuna no solo ha tenido un impacto positivo en la población infantil sino también en la población adulta mayor. Este fenómeno indirecto ya descrito en otros estudios ha sido llamado "efecto de rebaño" (Pilishvili 2010; Whitney 2003) y pone en evidencia al menos dos situaciones relevantes en relación a la dinámica de las infecciones por neumococo:

- El papel primordial que juegan los niños como reservorio de cepas virulentas de neumococo y su rol en la transmisión de estas cepas a otros grupos de edad vulnerables, lo cual está bien descrito en la literatura (Hammit 2006; Azzari 2008).
- La susceptibilidad de los adultos mayores a colonizarse y enfermar por las cepas virulentas que portan los niños. Los datos del INCIENSA demuestran que el 60% de los casos de infección invasiva por neumococo en mayores de 60 años son causados por los mismos serotipos que afectan a los niños y que son prevenibles por vacunación.

En todos los escenarios en los que se analizó el impacto de la vacuna se ha logrado demostrar que se ha disminuido la incidencia de las patologías graves

producidas por el neumococo, lo que impacta de manera positiva en el estado de salud de la población.

A pesar de que el porcentaje de recuperación del *S. pneumoniae* es bajo, se ha logrado documentar una disminución de los serotipos vacunales en los aislados, contribuyendo a la reducción de la circulación de los serotipos que presentan mayor resistencia a los antibióticos, lo que se considera un efecto positivo adicional de la estrategia de vacunación.

VII. Limitaciones

Entre las principales limitaciones que presenta el este estudio se pueden mencionar las siguientes:

- Al ser un estudio retrospectivo, hubo pérdida en la captura de casos por diferentes criterios de diagnóstico y dificultad en el acceso de los datos, entre otros.
- Debido a la falta de información, no se realizó análisis de casos no hospitalizados por neumonía, ni se evaluó el efecto de la vacuna en otitis media.
- A pesar de que la institución utiliza los códigos CIE-10 de egreso hospitalario, no se capta el diagnóstico etiológico, lo que se demostró en las diferencias entre los casos confirmados por laboratorio y los consignados en los diagnósticos de egreso.
- Dadas las características del germen, resulta muy difícil recuperar y caracterizar los aislamientos con los métodos de laboratorio disponibles en la Institución, lo que conduce a un subregistro importante de los casos confirmados.

VIII. Conclusiones

El análisis realizado permite establecer las siguientes conclusiones:

- La vacuna ha sido efectiva en prevenir la enfermedad grave por neumococo demostrado por una disminución en la incidencia de la

enfermedad en todos los grupos de edad analizados y en todos los escenarios evaluados.

- Este estudio permitió evidenciar que la vacuna posee un efecto rebaño en la población susceptible, especialmente en los menores de 6 meses y en los adultos mayores.
- El país cuenta con sistemas de recolección de datos que permiten recabar la información necesaria para este tipo de estudios, sin embargo, se requiere la sistematización del acceso para el análisis oportuno que apoye la toma de decisiones de las autoridades de salud.

IX. Recomendación

Es necesario fortalecer la vigilancia de la enfermedad invasiva por neumococo, tanto a nivel del registro de diagnóstico de egreso, como a nivel de la recuperación del agente en el laboratorio, para garantizar una adecuada vigilancia de este germen; así como fortalecer el programa de vacunación para garantizar que se mantengan adecuadas coberturas de vacunación y que el programa sea oportuno y efectivo en la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles.

X. Bibliografía

Arguedas A., et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine* (2012). Doi:10.1016/j.Vaccine.2012.01.047

Azzari C, Resti M. Reduction of carriage and transmission of *Streptococcus pneumoniae*: The Beneficial “Side Effect” of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 47:997–9.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine--United States, 1997-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jan 16; 58(1):1-4.

Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología, Ministerio de Salud, Costa Rica, 2011. Sesión ordinaria IX, diciembre, 2011.

Comité Central de Farmacoterapia, Caja Costarricense de Seguro Social, Lineamientos institucionales para uso de vacuna antineumocócica, CCF 0094-01-07, enero 2007.

EMA (2009): pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

FDA (2010): Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>

Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, Castañeda E, Lemos APS, Di Fabio JL, et al. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000–2005. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(1):1–15.

Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006; 193:1487–94.

Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. 1999; 45:2381-93.

Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). (2011). Proyección de Población. 01/16/2015, de Instituto Nacional de Estadística y Censos Sitio web: <http://www.inec.go.cr/proyeccionpoblacion/frmproyec.aspx>

Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*. 2005 Nov 8; 173(10):1149-51.

Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2.

Ministerio de Salud. (2012). Estudio costo efectividad de la vacuna conjugada contra el neumococo en Costa Rica. San José, Costa Rica: Autor

Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.

Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud de Colombia. Programa de vigilancia de los serotipos y resistencia antimicrobiana

de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Manual de procedimientos del proyecto SIREVAII. Santa Fe de Bogotá: INS; 2004.

Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201:32–41.

Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993; 31:2097-100

UNICEF/WHO 2006. Obtenido de Pneumonia: The forgotten killer of children: http://apps.who.int/nuvi/integration/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf

Von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C, Madhi SA, Zell ER, Verani JR, O'Brien KL, Whitney CG, Klugman KP, Cohen C;GERMS-SA Investigators. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13; 371(20):1889-99. doi: 10.1056/NEJMoa1401914. Epub 2014 Nov 11.

Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006 Oct 28; 368(9546):1495-502.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737–46.

WHO. (2009). WHO. Obtenido de Global immunization monitoring: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf

WHO. (2012). WHO. Obtenido de Weekly epidemiological record: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>