

Impacto de la vacunación universal con vacuna antineumocócica conjugada en enfermedad neumocócica invasiva en un hospital general privado en un país del Cono Sur de América Latina

Impact of universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in a private general hospital in a the Southern Cone of Latin America country

Impacto da vacinação universal com a vacina pneumocócica conjugada em doença pneumocócica invasiva em um hospital geral privado em um país do Cone Sul da América Latina

Mercedes Sánchez¹, Adriana Varela², Marcelo Chiarella³, Beatriz Paladino⁴, Emilia Alonso⁵, Jorge Facal⁶, Gabriela Algorta⁷, Catalina Pérez⁸

Resumen

Introducción: en 2008, un país del Cono Sur de América Latina implementó la vacunación universal en la infancia con la vacuna neumocócica conjugada (VNC) 7 valente, posteriormente reemplazada por VNC13 en 2010. La cobertura vacunal fue superior a 92%. Desde 2004, se recomienda la vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23) para adultos en riesgo, y desde 2015, VNC13 más PPSV23 para aquellos de muy alto riesgo.

Objetivos: evaluar el impacto de la estrategia de vacunación universal en las hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños y adultos en un hospital general privado.

Metodología: estudio descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital terciario privado general. Incluyó niños y adultos hospitalizados con diagnóstico de ENI durante el período 1/1/2006 a 31/12/2023. Se establecieron tres períodos de estudio: previo a la implementación de VNC (2006 a 2007), posimplementación temprano (2009 a 2015) y tardío (2016 a 2023). Se calcularon y compararon: tasas por 10.000 egresos (IC de 95%) por grupo etario (niños <15 años o adultos ≥15 años), tipo de enfermedad, proporción de serotipo neumocócico vacunales y no vacunales y cálculo de tasa de letalidad y mortalidad. Las variables categóricas se describieron como números y porcen-

1. Pediatra. Depto. Pediatría. Hospital Británico.

2. Médico. Microbióloga. Laboratorio Microbiología. Hospital Británico.

3. Médico. Depto. Medicina. Hospital Británico. Ex Prof. Adj. Medicina Interna y Emergencia. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Pediatra. Depto. Pediatría. Hospital Británico. Asist. Unidad Académica Pediatría A. Diplomatura de Infectología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Pediatra. Depto. Pediatría. Hospital Británico. Asist. Unidad Académica Pediatría A. Facultad de Medicina. UDELAR. Diplomatura de Infectología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

6. Médico. Depto. Medicina. Hospital Británico. Prof. Unidad Académica de Medicina. Facultad de Medicina. UDELAR.

7. Médico. Especialista Microbiología. Laboratorio Microbiología. Hospital Británico. Prof. Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR.

8. Pediatra. Depto. Pediatría. Hospital Británico. Prof. Unidad Académica de Pediatría A. Facultad de Medicina. UDELAR. Diplomatura de Infectología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Hospital Británico

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

tajes. Las variables continuas se describieron como mediana y rango. Aprobado por el Comité de Ética institucional. El grado de asociación univariante se examinó utilizando la prueba exacta de Mid-P, t de Student, X^2 cuando correspondía, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: en el período 2006-2023 se hospitalizaron en total 129 casos de ENI, 37 en niños (edad media 5 años, rango 2 a 13 años) y 92 en adultos (edad media 68 años, rango 15-90 años). La tasa/10.000 egresos en niños en el período 2006-2007 fue 50 (25-75); en el período 2009-2015: 8,5 (3-14) y disminuyó a 6,2 (2-10) en el período 2016-2023 ($p < 0,0003$); los porcentajes de reducción fueron: 82,5% y 87,6% ($p < 0,00000$). En adultos, la tasa en el período 2006-2007 fue de 17 (10-25), en el período 2009-2015 fue 6,6 (4,4-9), y 5,3 (3,3-7,3) en el período 2016-2023; los porcentajes de reducción fueron 63,5% y 69% ($p = 0,00002$). La neumonía fue la enfermedad más frecuente en niños 67,5%, seguidas de bacteriemia 21,6%. En adultos, neumonía 77% seguida de meningitis 7%. Un niño no vacunado murió en 2008. Fallecieron ocho adultos, tres en el período 2006-2007, dos en 2009-2021 y tres en 2016-2023. La tasa de letalidad en adultos fue de 9% (8/92). Se observó una reducción significativa en la tasa de mortalidad ($p = 0,009$).

Se identificaron 24 serotipos en adultos, mostrando una disminución significativa en los serotipos incluidos en VNC13 de 77% en 2006-2007 a 34% en 2016-2022, ($p < 0,0000$).

En niños, se identificaron 16 serotipos, con una disminución de 94% en el período pre-VCN a 50% en el pos-VCN 2016-2022, ($p < 0,0000$).

Se observó un aumento de cepas no vacunales en (2009-2022): 35/62 cepas aisladas (56%) vs (2006-2007) 6/38 (16%) ($p < 0,0000$). Los serotipos 12F, 8, 22F y 9N fueron los más frecuentes.

Conclusiones: se observó una reducción significativa en las tasas de hospitalización por serotipos vacunales de VNC13 en la población pediátrica y adulta, y en la mortalidad probablemente debido al efecto rebaño. Asimismo, se observó un aumento de los serotipos no vacunales.

Palabras clave: Vacuna Neumocócica
Infección Neumocócica

Summary

Introduction: in 2008, a country in the Southern Cone of Latin America implemented universal childhood vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV), later replaced by PCV13 in 2010. Vaccine coverage was over 92%. Since 2004, the pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) has been recommended for at-risk adults, and since 2015, PCV13 plus PPSV23 for those at very high risk.

Objectives: assess the impact of the universal vaccination strategy on hospitalizations due to invasive pneumococcal disease (IPD) in children and adults in a private general hospital.

Methodology: a descriptive and retrospective study conducted in a private tertiary general hospital. It included children and adults hospitalized with a diagnosis of IPD during the period 1/1/2006 to 31/12/2023. Three study periods were established: prior to PCV implementation (2006 to 2007), early post-implementation (2009 to 2015), and late post-implementation (2016 to 2023). Hospitalization rates, disease type, proportion of vaccine and non-vaccine pneumococcal serotypes, and case-fatality and mortality rates were calculated and compared. Categorical variables were described as numbers and percentages. Continuous variables were described as median and range. It was approved by the institutional ethics committee. The degree of univariate association was examined using the Mid-P exact test, Student's t-test, and Chi-square test, as appropriate. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: between 2006 and 2023, a total of 129 cases of IPD were hospitalized, 37 in children (mean age 5 years, range 2 to 13 years) and 92 in adults (mean age 68 years, range 15-90 years). The rate/10,000 discharges in children in the 2006-2007 period was 50 (25-75); in the 2009-2015 period: 8.5 (3-14) and decreased to 6.2 (2-10) in the 2016-2023 period ($p < 0.0003$); the

reduction percentages were: 82.5% and 87.6% ($p < 0.00000$). In adults, the rate in the 2006-2007 period was 17 (10-25), in the 2009-2015 period it was 6.6 (4.4-9), and 5.3 (3.3-7.3) in the 2016-2023 period; the reduction percentages were 63.5% and 69% ($p = 0.00002$). Pneumonia was the most frequent disease in children 67.5%, followed by bacteremia 21.6%. In adults, pneumonia 77% followed by meningitis 7%. One unvaccinated child died in 2008. Eight adults died, 3 in the 2006-2007 period, 2 in 2009-20215, and 3 in 2016-2023. The case-fatality rate in adults was 9% (8/92). A significant reduction in the mortality rate was observed ($p = 0.009$). 24 serotypes were identified in adults, showing a significant decrease in the serotypes included in PCV13 from 77% in 2006-2007 to 34% in 2016-2022, ($p < 0.0000$). In children, 16 serotypes were identified, with a 94% decrease in the pre-PCV period to 50% in the post-PCV 2016-2022 period, ($p < 0.0000$). An increase in non-vaccine strains was observed in (2009-2022) 35/62 isolated strains (56%) vs (2006-2007) 6/38 (16%) ($p < 0.0000$). Serotypes 12F, 8, 22F, and 9N were the most frequent.

Conclusions: a significant reduction in hospitalization rates for PCV13 vaccine serotypes in the pediatric and adult population, and in mortality, probably due to the herd effect, was observed. An increase in non-vaccine serotypes was also observed.

Key words: Pneumococcal Vaccine
Pneumococcal Infection

Resumo

Introdução: em 2008, um país do Cone Sul da América Latina implementou a vacinação universal na infância com a vacina pneumocócica conjugada (VNC) 7 Valente, posteriormente substituída pela VNC13 em 2010. A cobertura vacinal foi superior a 92%. Desde 2004, a vacina pneumocócica polissacarídica (PPSV23) é recomendada para adultos em risco, e desde 2015, VNC13 mais PPSV23 para aqueles de muito alto risco.

Objetivos: avaliar o impacto da estratégia de vacinação universal nas hospitalizações

por doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças e adultos em um hospital geral privado.

Metodologia: estudo descritivo e retrospectivo realizado em um hospital terciário privado geral. Incluiu crianças e adultos hospitalizados com diagnóstico de DPI durante o período de 1/1/2006 a 31/12/232023. Foram estabelecidos 3 períodos de estudo: pré-implementação da VNC (2006 a 2007), pós-implementação precoce (2009 a 2015) e tardia (2016 a 2023). Foram calculadas e comparadas as taxas de hospitalização, tipo de doença, proporção de sorotipos pneumocócicos vacinais e não vacinais, e taxas de letalidade e mortalidade. As variáveis categóricas foram descritas como números e porcentagens. As variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo. Aprovado pelo comitê de ética institucional. O grau de associação univariada foi examinado utilizando o teste exato de Mid-P, teste t de Student e teste Qui-quadrado, conforme apropriado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: entre 2006 e 2023, um total de 129 casos de DPI foram hospitalizados, 37 em crianças (idade média de 5 anos, intervalo de 2 a 13 anos) e 92 em adultos (idade média de 68 anos, intervalo de 15 a 90 anos). A taxa/10.000 altas em crianças no período de 2006-2007 foi de 50 (25-75); no período de 2009-2015: 8,5 (3-14) e diminuiu para 6,2 (2-10) no período de 2016-2023 ($p < 0,0003$); as porcentagens de redução foram: 82,5% e 87,6% ($p < 0,00000$). Em adultos, a taxa no período de 2006-2007 foi de 17 (10-25), no período de 2009-2015 foi de 6,6 (4,4-9), e 5,3 (3,3-7,3) no período de 2016-2023; as porcentagens de redução foram de 63,5% e 69% ($p = 0,00002$). A pneumonia foi a doença mais frequente em crianças, 67,5%, seguida de bacteremia, 21,6%. Em adultos, pneumonia 77%, seguida de meningite 7%. Uma criança não vacinada morreu em 2008. Oito adultos morreram, 3 no período de 2006-2007, 2 em 2009-20215 e 3 em 2016-2023. Ataxade letalidade em adultos foi de 9% (8/92). Foi observada uma redução significativa na taxa de mortalidade ($p = 0,009$). 24 sorotipos foram identificados

em adultos, mostrando uma diminuição significativa nos sorotipos incluídos na VNC13 de 77% em 2006-2007 para 34% em 2016-2022, ($p < 0,0000$). Em crianças, 16 sorotipos foram identificados, com uma diminuição de 94% no período pré-VNC para 50% no período pós-VNC 2016-2022, ($p < 0,0000$). Um aumento de cepas não vacinais foi observado em (2009-2022) 35/62 cepas isoladas (56%) vs (2006-2007) 6/38 (16%) ($p < 0,0000$). Os sorotipos 12F, 8, 22F e 9N foram os mais frequentes.

Conclusões: foi observada uma redução significativa nas taxas de hospitalização por sorotipos vacinais de VNC13 na população pediátrica e adulta, e na mortalidade, provavelmente devido ao efeito rebanho. Um aumento de sorotipos não vacinais também foi observado.

Palavras chave: Vacina Pneumocócica
Infecção pneumocócica

Introducción

Las enfermedades neumocócicas invasivas (ENI) representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad en niños y adultos^(1,2). La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la causa más frecuente de enfermedad severa y muerte por este agente^(1,2).

Se cree que la vacunación antineumocócica universal con vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) redujo significativamente la enfermedad neumocócica en niños. Las VNC protegen a los grupos de población no vacunados mediante un efecto indirecto, mediado por una disminución de la portación nasofaríngea de los serotipos incluidos en la vacuna neumocócica (VST) en niños vacunados y, por consiguiente, de la transmisión a personas no vacunadas^(3,4). La vigilancia de la ENI causada por serotipos no vacunales (NVST) es un aspecto importante para detectar cambios en la ENI debidos a éstos⁽²⁻⁴⁾.

En Uruguay se implementó la vacunación infantil sistemática y gratuita con VNC heptavalente (VNC7) en marzo de 2008, en un esquema de vacunación 2+1, a los 2, 4 y 12 meses de edad. Se ofreció una dosis de refuerzo a los niños nacidos en 2007 (2 dosis)^(5,6). En abril de 2010, la VNC13 valente (VNC13) reemplazó a la VNC7, con el mismo esquema 2+1⁽⁷⁾. Se ofreció una dosis de refuerzo a los niños nacidos entre 2005 y 2009. La cobertura de VNC7/13 fue superior a 93%

para las 3 dosis (cohorte 2008 y 2009), 98% para la dosis 1 y 96% para la dosis 3 (cohorte 2010)⁽⁸⁻¹⁰⁾. La cobertura durante 2020 para las dosis 1 y 2 fue de 94% y de 38% para las dosis a los 12 meses. La cobertura de VNC13 en 2021 fue de 94% (dosis 1), 92,5% (dosis 2) y 93,3 % para la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. En 2022, la cobertura fue de 99,61%, 99,26% y 93,74% para las dosis primarias y la dosis de refuerzo, respectivamente⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Asimismo, desde 2004, se recomienda la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) para todos los adultos mayores de 65 años. La cobertura se estima en torno al 3%. Después de 2015, los adultos con alto riesgo de ENI pueden recibir PPSV23 o la pauta combinada de VNC13 + PPSV23⁽¹¹⁾.

La incidencia y la tasa de ENI han cambiado en adultos como resultado del efecto indirecto de la vacunación antineumocócica universal en niños⁽²⁾.

Existen datos internacionales y locales sobre el efecto directo e indirecto de la vacunación universal infantil con VNC13^(6,12,13). El Hospital Británico es un hospital privado general terciario que desde 2005 realiza una vigilancia clínica y microbiológica de la ENI en la población asistida en esa institución sanitaria. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de la vacunación universal antineumocócica en niños y adultos hospitalizados por ENI en un hospital general privado luego de 17 años de vigilancia (2006-2023).

Metodología

Estudio descriptivo y retrospectivo para analizar la epidemiología de pacientes hospitalizados por ENI en un hospital general privado de Montevideo, Uruguay, antes y después de la vacunación universal en niños con VNC7 y VNC13, durante el período del 1/1/2006 al 31/12/2023.

El Hospital Británico de Montevideo ofrece seguro médico privado que incluye atención primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. El hospital cuenta con 190 camas, 33 de ellas de cuidados intensivos.

Población y definiciones de caso

Se definieron dos grupos: niños (de 0 a 14 años y 11 meses) y adultos (mayores de 15 años). El grupo de niños se dividió en dos subgrupos: menores de 2 años y mayores o iguales de 2 años.

La definición de caso de enfermedad neumocócica invasiva fue: paciente hospitalizado por una enfermedad infecciosa en la que se aisló una cepa de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) de sangre, líquido estéril (pleural, peritoneal, articular, cefalorraquídeo) o tejidos estériles. El estándar de atención para pacientes pediátricos y adultos dicta que se ob-

tenga una radiografía de tórax y un hemocultivo en pacientes que requieran hospitalización por sospecha de neumonía. Se obtiene líquido pleural al ingreso, si corresponde. Se obtienen cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido articular o tejido en pacientes ingresados con sospecha de bacteriemia, sepsis, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, celulitis, miositis u otra enfermedad infecciosa, si corresponde.

La neumonía neumocócica se definió como cualquier caso con signos clínicos de neumonía y una radiografía de tórax compatible con consolidación alveolar o lobar, con o sin derrame pleural. El empiema se definió como un caso de neumonía en el que el líquido pleural cumple con un criterio mayor o dos criterios menores. Criterios mayores: macroscópicamente pus o evidencia de bacterias en el líquido pleural sea por examen microscópico directo, cultivo o detección de antígenos. Criterios menores: LDH mayor 1000 U/L, pH menor 7.10, glucosa menor o igual 40 mg/dL, leucocitos mayor o igual a 1000/mm³ (más de 90% polimorfonucleares). La meningitis neumocócica se definió como cualquier caso de sospecha de meningitis bacteriana en el que el LCR fuera compatible con meningitis bacteriana (al menos uno de los siguientes criterios: leucocitos, mayor 10/mm³; proteínas, mayor 40 mg/dl o glucosa menor 40 mg/dl), y en el que se aislara *S. pneumoniae* en LCR o sangre.

Otras enfermedades infecciosas: para bacteriemia oculta, sepsis, osteomielitis y artritis séptica, se utilizaron las guías estándar para el diagnóstico clínico.

Solo se incluyeron los casos con inicio de la enfermedad infecciosa en la comunidad.

Procedimientos microbiológicos

La práctica estándar en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Británico incluye examen microscópico directo, cultivo y pruebas de sensibilidad antimicrobiana.

Las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de pacientes con ENI se remitieron al Laboratorio Nacional de Referencia del Ministerio de Salud Pública para la serotipificación por técnica de Quellung.

Fuente de datos

Los datos se obtuvieron de bases de datos hospitalarias, registros clínicos, de laboratorio y de vacunación infantil. Los números de hospitalizaciones anuales se obtuvieron del departamento de registro médico.

Consideraciones estadísticas

Se describieron el número de casos de ENI y las tasas anuales promedio por cada 10.000 egresos por ENI

(intervalo de confianza de 95%). Se definieron tres períodos de observación: el primero, antes de la vacunación universal infantil con VNC (2006 a 2007); la descripción del año de implementación (2008) se realizó por separado debido a que fue el primer año de vacunación universal y se trata de un año de transición con una cobertura vacunal incremental a lo largo de los meses; finalmente, se describieron dos períodos posteriores a la implementación: un período posterior a la implementación temprana (2009 a 2015) y un período posterior a la implementación tardía (2016 a 2023). El primer período posterior a la implementación incluye el cambio de VNC7 a VNC13 y el último abarca tres años (2020 a 2022) de la pandemia de COVID-19.

Se calcularon las tasas de egreso por cada 10.000 egresos por ENI y el porcentaje de reducción de ENI en <15 años y adultos, en cada uno de los períodos.

Se compararon las tasas de egreso por cada 10.000 egresos por ENI del período previo a la implementación de la vacunación con respecto a los períodos de implementación de la vacunación universal antineumocócica temprana y tardía.

Variables para cada período de estudio: edad, diagnóstico clínico de ENI, tasa de egresos por ENI, estado de vacunación de los niños con ENI por VST y resultados (alta o fallecimiento).

El fracaso vacunal se definió como un niño, completamente vacunado según su edad, hospitalizado por un serotipo de la vacuna de ENI, al menos dos semanas después de recibir la última dosis.

Para cada período de estudio se describieron los serotipos de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas y se clasificaron en tres grupos: VST de VNC7, 6 VST adicionales de VNC13 y no VST. El porcentaje de VST de VNC13 en el período temprano y tardío posterior a la implementación se comparó con el del período previo a la implementación.

El grado de asociación univariante se examinó mediante la prueba exacta de Mid-P y la prueba t de Student, cuando correspondía. Todos los valores de probabilidad reportados fueron bilaterales, y una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por autoridades y por el Comité de Ética del Hospital Británico.

Resultados

Población y tasas de egresos por ENI en niños y adultos

En el período comprendido entre 2006 y 2023 se hospitalizaron en total 129 casos de ENI; 92 fueron adultos, con una mediana de edad de 59,3 años (rango 15-

90 años). En el grupo de pacientes pediátricos hubo 37 hospitalizaciones por ENI; la mediana de edad en el subgrupo de menores de 2 años fue de 12 meses (rango 7-20 meses) y en el subgrupo 2 años o más de 6 años (rango 2-13 años).

La tabla 1 muestra las tasas de egresos por ENI por cada 10.000 egresos, entre 2006 y 2023 separados por período en niños y adultos. Las tasas promedio anuales de egresos por ENI disminuyeron de 50 (IC95% 25-75) en el período previo a la implementación (2006-2007) a 8,5 (IC95% 3-14) en el período posterior a la implementación temprano, y volvieron a disminuir a 6,2 (IC95% 2-10) en el período posterior a la implementación tardío ($p<0,00000$), lo que representa una reducción significativa de 82,5% y 88% para cada período respectivamente.

No se realizaron aislamientos de neumococo en niños durante tres años (2019, 2020 y 2021) del período posterior a la implementación.

El análisis de las tasas de egreso en adultos muestra una reducción de 17,8 (IC95% 10,4-25,3) antes de la vacunación antineumocócica universal infantil (2006-2007) a 6,6 (IC95% 4,4-8,8) en el período inicial posterior a la implementación temprana con un porcentaje de reducción de 63,5%, y una disminución a 5,3 (IC95% 3,3-7,3) en el período posterior a la implementación tardío, lo que representa una reducción significativa de 69% ($p = 0,00002$).

La figura 1 ilustra estos hallazgos mediante el gráfico de la tasa media anual de egresos para niños y adultos en el período anterior a la implementación de la vacuna antineumocócica universal, en el año de implementación y en los dos períodos posteriores a la implementación de la vacuna.

Casos y diagnóstico clínico

Grupo de niños

La tabla 2 muestra el número de casos en niños por grupo de edad (< 2 años y de 2 a 14 años y 11 meses) y el diagnóstico clínico de ENI. La neumonía neumocócica fue la enfermedad más frecuente (24/37 casos, 64%), seguida de la bacteriemia (9/37 casos, 24%). El empiema pleural (EP) fue la complicación en 10 de los 22 niños con neumonía, uno de ellos con inmunodeficiencia común variable. En relación con la meningitis neumocócica, se produjeron tres hospitalizaciones, todas en menores de 2 años. Un niño del grupo menor de 2 años fue hospitalizado dos veces debido a meningitis neumocócica ST 6B en 2010 y 19A en 2011, se le diagnosticó y reparó una fístula de LCR. En el mismo grupo un niño fue hospitalizado por artritis séptica. En 2008, falleció un niño no vacunado del grupo menor de 2 años de edad; presentó una ENI a forma de meningitis debido al serotipo 14 de *S. pneumoniae*. En los otros tres períodos no se registraron fallecimientos. En el período 2016-2023 no hubo meningitis en niños.

Figura 1. Tasa de egresos por ENI en los tres períodos de estudio.

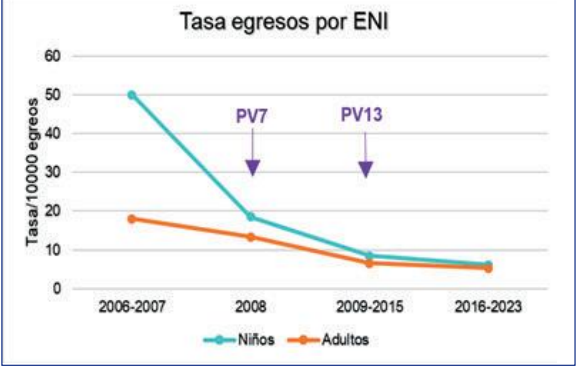


Tabla 1. Tasas de egresos por ENI por cada 10.000 egresos y porcentaje de reducción de ENI en menores 15 años y adultos.

Egresos ENI <15 años					Egresos ENI adultos			
	Tasas	95%ICI	Valor p	% Reduc.	Tasas	(95%CI)	Valor p	% Reduc.
2006 – 2007	50	25-75			17.8	10.4-25.3		
2008	18.5	2.4-39.4			13.4	4.6-22.1		
2009 - 2015	8.5	3-14	-	-82,5%	6.6	4.4-8.8	-	-63,5%
2016 - 2023	6,2	2-10	p<0,00000	-88 %	5,3	3,3-7,3	p=0,00002	-69 %

Grupo de adultos

La tabla 3 muestra el número de casos en adultos. En este grupo, la mayoría presentaba al menos una enfermedad subyacente. La neumonía neumocócica fue la ENI más frecuente (71/92 casos, 77%), seguida de meningitis (7/92 casos, 7%), sepsis (5/92 casos, 5%), bacteriemia (3/92 casos, 3%) y peritonitis (3/92 casos, 3%). Tres pacientes fueron hospitalizados por enfermedad multifocal neumocócica, neumonía y artritis séptica o neumonía y meningitis.

Dos pacientes fueron hospitalizados dos veces por ENI. Ambos casos presentaban inmunodeficiencia. El primero fue hospitalizado por ENI y se aislaron, sucesivamente, cepas neumocócicas de los serotipos 12F y 6A. El segundo caso fue hospitalizado por ENI debido a los serotipos 5 y 7F, respectivamente.

Fallecieron ocho adultos, 3/22 en el período 2006-2007, 2/34 en 2009-20215 y 3/24 en 2016-2023. La tasa de letalidad para todo el período fue 9% (8/92). La edad promedio de los pacientes fallecidos fue de 73,5 años (rango 62-87 años). Fueron hospitalizados por neumonía, neumonía con empiema, meningitis y sepsis, y un caso presentó coinfección por SARS-CoV-2. Tres de los pacientes pertenecían al grupo de

los 22 pacientes hospitalizados en 2006 y 2007. Durante los siete años de la implementación inicial (2009 a 2015), dos de los 34 pacientes fallecieron. Durante los siete años del período posterior a la implementación tardía, de 2016 a 2023, tres de los 24 pacientes fallecieron por ENI debido a los serotipos 14, 3 y 8. Se observó una reducción significativa de la tasa de mortalidad en 77% ($p = 0,04$).

Serotipos neumocócicos

La tabla 4 muestra los 16 serotipos diferentes aislados en niños con ENI, así como el número de cepas VST de VNC13 y de cepas VST no VNC13 por período. Previo a la implementación de la vacuna, de 16 cepas aisladas 15 pertenecían a VST de VNC13 (94%), siendo las más frecuentes 1, 14, 3 y 5. El serotipo no VST aislado fue 23A. En el año de implementación, las tres cepas fueron VST de VNC7, dos del serotipo 14 y una del 6B. En el período inicial posterior a la implementación, seis de las 9 cepas fueron VST de VNC13 (una 6B, una 9V, dos 1 y dos 19A), las otras tres cepas fueron NVST 24F, 13 y 15A. Para el período tardío posterior a la implementación se aislaron dos VNC13 VST: serotipos 14 y 3, los otros tres fueron 7B/C, 22F,

Tabla 2. Egresos totales y presentación clínica ENI en <15 años según período.

ENI niños	2006 - 2007 Egresos: 3149		2008 Egresos: 1617		2009 - 2015 Egresos 10599		2016 - 2023 Egresos: 14486	
	< 2 años	>2 años	< 2 años	>2 años	< 2 años	>2 años	< 2 años	>2 años
NAC (EPI)	6 (6/3 EP)	6 (2/6 EP)	0	0	3 PE	3(1 EP+ IDCV)	1 EP	5
Meningitis	0	0	1	0	2*	0	0	0
Bacteremia	3	1	1	1	0	1	1	1
Artritis séptica	0	0	0	0	0	0	1	0
Total	16		3		9		9	

EP: empiema pleural; IDCV: inmunodeficiencia común variable.

Tabla 3. Egresos totales y presentación clínica ENI en adultos según período.

ENI adultos	Egresos 12116	Egresos 5970	Egresos 50019	Egresos: 52328
NAC (EPI)	19 (10/19 EP)	6 (1/6 EP)	25 (5/25 EP)	21
Meningitis	2	0	3	2
Bacteremia	1	1	1	0
Peritonitis	0	1	2	0
NAC - meningitis	0	0	1	1
NAC - artritis	0	0	1	0
Sepsis	0	0	1	4
Total	22	8	34	28

EP: empiema pleural.

15B. Se observó una reducción significativa de VST de VNC13 al comparar los períodos de implementación previo a la vacunación con VNC y tardía ($p = 0,00000000$).

La tabla 5 muestra los 24 serotipos diferentes aislados en adultos. Antes de la implementación de VNC, 17 cepas de un total de 22 (77%) fueron VST de VNC13; los más frecuentes fueron: 1, 5, 3 y 19A. Los serotipos no VST fueron 12F (cuatro cepas) y uno 22F. El año de implementación, 6 de 8 cepas aisladas fueron VNC13 VST (dos serotipos PCV7 y cuatro PCV13), las dos NVST fueron 6C y 12F. En el período inicial posterior a la implementación, 21 de 34 cepas (61,4%) fueron VST de VNC13 (14, 6B, 19F, 23F, 4, 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), las otras 13 cepas fueron NVST, nueve serotipos 12F, uno 8, uno 22F, uno 23 B y uno 24A. Para el período tardío posterior a la implementación, dos de las 24 cepas fueron VST

de VNC13 (34%), las otras 16 cepas fueron NVST: seis 8, dos 22F, dos 9N y una cepa para cada uno de los siguientes serotipos: 11A, 12F, 16F, 23A, Pool I y PoolD. En adultos, también se observó una reducción significativa de VST de VNC13 al comparar previo a la introducción de VNC con el período de implementación tardío ($p = 0,0000002$).

Se observó un aumento de NVST: 35 de las 62 (56%) cepas aisladas entre 2009 y 2022 (47%) en comparación con el período 2006-2007, en el que 6 de las 38 (16%) cepas aisladas fueron NVST ($p < 0,0000$). Los serotipos 12F, 8, 22F y 9N se convirtieron en los ST más frecuentes aislados tras la vacunación infantil con VNC13 (Tablas 3 y 4).

En el grupo de pacientes adultos en el período tardío posterior a la implementación, 16/24 (66%) de los aislamientos fueron NVST. Los serotipos 8, 22F y 9N se convirtieron en los más frecuentes aislados en este

Tabla 4. Serotipos de *S. pneumoniae* en <15 años por período de estudio.

ST/Y	2006-2007	2008	2009-2015	2016 -2022
14	4	2	0	1
18C	1	0	0	0
6B	0	1	1	0
9 V	0	0	1	0
1	5	0	2	0
3	2	0	0	1
5	2	0	0	0
19 A	1	0	2	0
7B/C	0	0	0	1
8	0	0	0	0
22 F	0	0	0	1
23 A	1	0	0	0
24 F	0	0	1	0
13	0	0	1	0
15 A	0	0	1	0
15 B	0	0	0	1
Total	16	3	9	5

Referencias. Celeste: PCV7, gris: 6 serotipos que añade PCV13, blanco, NVST.

Tabla 5. Serotipos de *S. pneumoniae* en adultos por período de estudio.

ST/T	(2006-2007)	PCV7 2008	2009 to 2015	2016 to 2022
14	1	0	1	2
18C	1	1	0	0
6B	0	0	1	0
19F	0	1	2	0
23F	1	0	1	0
4	0	0	2	0
1	3	3	1	1
3	2	0	2	2
5	2	0	4	0
6 A	1	0	1	0
7F	4	1	5	1
19 A	2	0	1	2
6C	0	1	0	0
8	0	0	1	6
9N	0	0	0	2
11A	0	0	0	1
12F	4	1	9	1
16F	0	0	0	1
22F	1	0	1	2
23A	0	0	0	1
23B	0	0	1	0
24A	0	0	1	0
Pool I	0	0	0	1
Pool D	0	0	0	1
Total	22	8	34	24

Referencias. Celeste: PCV7, gris: 6 serotipos que añade PCV13, blanco, NVST.

período (Tabla 4).

Al momento de analizar los resultados, no contábamos con la serotipificación de las ocho cepas aisladas en 2023.

Estado vacunal en niños

De 31 niños con vacunación completa, tres fueron hospitalizados por ENI debida a un serotipo vacunal. Uno de ellos fue el niño hospitalizado dos veces por ENI previamente referido con malformación en el sistema nervioso central, el cual en la primera hospitalización por ENI a ST 6B contaba con dos dosis de VNC7, y en la segunda por ENI debida al ST 19A, además una dosis de VNC13. Los otros dos niños con vacunación completa fueron menores de 5 años, con ENI por VST 3 y 14, no se diagnosticó inmunodeficiencia ni otro factor predisponente.

Discusión

La vacunación pediátrica con VNC fue recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención de la ENI y la neumonía e implementada en diferentes programas de inmunizaciones desde el año 2000⁽¹⁾. Los efectos directos e indirectos de la vacunación universal pediátrica han sido documentados en diferentes países con las mismas vacunas utilizadas en Uruguay⁽¹⁴⁾. El efecto indirecto se atribuye a la reducción de la portación nasofaríngea en niños vacunados asociada a una alta cobertura infantil⁽²⁾.

Se observaron beneficios de la vacuna en la reducción de ENI y neumonía en grupos vacunados y no vacunados casi 14 años después de la implementación de VNC7 en Uruguay^(6,12-18).

En el presente estudio se evidenció una reducción estadísticamente significativa en las tasas medias anuales de hospitalizaciones por ENI en la población pediátrica y adulta asistida, tras la implementación de la vacunación universal con VNC. Esta reducción fue estadísticamente significativa tanto para niños como para adultos. La neumonía neumocócica se identificó como la enfermedad más prevalente en ambos grupos. Este hallazgo ha sido descrito en otros estudios llevados a cabo en Uruguay, los cuales evidenciaron una disminución significativa de la NAC no invasiva^(2,16-19). Adicionalmente, se ha observado que la implementación de la vacunación universal con el esquema 3+1 o 2+1 con VNC7 y VNC13 ha resultado en una reducción de la ENI en niños menores de 2 años de edad y adultos en otros países^(2,14,19,20).

Durante la pandemia por COVID-19 se observó una disminución de la incidencia de ENI, NAC bacteriémica y no bacteriémica atribuida al distanciamiento social y menor circulación de virus respiratorios es-

tacionales, especialmente virus sincicial respiratorio (VSR) y virus influenza^(21,22). En Uruguay, el cierre no fue obligatorio y las actividades educativas fueron exclusivamente virtuales durante dos períodos de alrededor de tres meses en 2020 y 2021, pero el efecto de la pandemia de COVID-19 en la reducción de la circulación de virus respiratorios estacionales fue el mismo que en otros países de la región de las Américas⁽²³⁾. En este estudio, se observó una reducción significativa de las hospitalizaciones por ENI en el período temprano y tardío posterior a la implementación. También se observó una reducción similar de las ENI durante 2020 y 2021 en otros países⁽²¹⁾.

Tras la implantación universal de la vacuna infantil VNC observamos una reducción significativa de la ENI debida a los serotipos vacunales incluidos en VNC13 valente en niños y adultos. Los hallazgos de nuestro estudio observacional pueden ser una contribución para demostrar la importancia de mantener una alta cobertura de vacunación infantil para VNC 7/13 con el fin de reducir la ENI. En nuestra población no encontramos el aumento de ENI durante 2022 descrito en otros países. Sin embargo, en el sistema nacional de vigilancia de Uruguay se observó un incremento de meningitis neumocócica durante 2022^(21,24).

En los períodos posteriores a implementación de las VNC, temprano y tardío, se evidenció una reducción sostenida en las hospitalizaciones por ENI en la población objeto de estudio. La reducción observada durante los años 2021 y 2022 puede atribuirse a la elevada cobertura de VNC en el país⁽²⁵⁾. En Uruguay, al igual que en otros países, la disminución de ENI durante el período de la pandemia de COVID-19 se vio influenciada por una significativa reducción en la circulación de virus de la influenza, del VSR y de otros virus respiratorios, especialmente en 2020 y 2021⁽²¹⁻²⁴⁾. En el contexto nacional, la estrategia de vacunación contra el SARS-CoV-2 en la población general en diversos centros de vacunación desempeñó un papel crucial en la preservación de la cobertura nacional de VNC durante la emergencia sanitaria⁽²⁵⁾.

En este estudio se observó una reducción de la ENI causada por VST VNC13 debida al efecto directo en menores de 2 años y al efecto indirecto en niños mayores de 2 años y adultos. En los niños, las VST aisladas con mayor frecuencia durante los dos años del período de prevacunación fueron 1, 14, 3 y 5, seguidas de 18C y 19A, lo que contrasta con solo dos casos de VST VNC13 durante el período posimplementación tardía. Hubo dos casos en niños inmunocompetentes y bien vacunados hospitalizados por neumonía neumocócica debido a los serotipos 14 y 3. Estos hallazgos demuestran una reducción significativa de la ENI, y al

mismo tiempo deja en evidencia casos de enfermedad remanente en niños con vacunación completa, también reportada en otros estudios después de muchos años de programas de implementación de VNC19. Observamos un aumento no significativo de serotipos no vacunales en los niños, tres de las cinco cepas aisladas fueron NVST 7B/C, 22F y 15B en el período posimplementación tardío, y dos VST: 14 y 3.

Esta reducción significativa de la hospitalización en niños y adultos observada debida a enfermedades neumocócicas causadas por VST, puede demostrar los efectos a largo plazo de la vacunación universal infantil, similares a los observados en Estados Unidos, Canadá y países europeos, con alrededor de un 90% de reducción de la carga de enfermedad neumocócica invasiva debida a VST entre los adultos, demostrando que la inmunidad de rebaño puede lograrse después de alrededor de una década de establecer un programa sostenido de vacunación infantil⁽¹⁴⁾.

Las ENI debidas a NVST fueron más frecuentes que las causadas por VST en adultos en el período posimplementación tardía. Se identificaron al menos 13 NVST diferentes en el período posterior a la implementación en comparación con los tres encontrados en el período anterior a la misma, este aumento significativo de NVST no impactó en la reducción de la tasa de egresos por ENI. El aumento de ENI por NVST observado en niños y adultos durante el período posimplementación tardía es un fenómeno observado en otras regiones^(14,19).

En Uruguay, la vigilancia de la neumonía neumocócica demuestra una reducción significativa de la carga de enfermedad en niños. Se observó una enfermedad remanente causada por NVST y VST como 3 y 1. En el caso del serotipo 3 en pacientes inmunocompetentes el fenómeno en parte se asocia a características inmunológicas del polisacárido capsular^(6,26-28).

La reducción de la mortalidad es uno de los resultados más importantes de este estudio.

Los hallazgos en esta población relacionados con el aumento proporcional de NVST pueden ser útiles para evaluar el beneficio potencial de VNC15 valente y VNC20 valente actualmente introducidos en Norteamérica y en países europeos^(29,30).

Se identifican como limitaciones del estudio el diseño descriptivo que puede considerarse un estudio ecológico, los datos incluidos se refieren únicamente a pacientes con diagnóstico de ENI confirmado por aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre u otro sitio estéril, y el registro no era completo en todos los pacientes, incluido el estado de vacunación con VNC para la población adulta.

La fortaleza del estudio es el período de vigilancia

largo de 17 años realizado por el grupo de investigación, sin cambios en el diagnóstico microbiológico y clínico.

El impacto en la morbilidad, la mortalidad, la resistencia a los antimicrobianos y el efecto rebaño son algunos de los beneficios bien demostrados después de la vacunación universal de los niños con VNC. Los resultados de nuestro estudio contribuyen de alguna manera al desarrollo de conocimientos sobre la prevención de las enfermedades neumocócicas y también sobre los efectos directos e indirectos de las VNC^(14,20,29-31). Eventualmente esta información será útil para la evaluación de las VNC con amplia cobertura en nuestro país^(32,33).

Conclusiones

En esta población se observó una reducción significativa de las tasas de hospitalización por ENI en los niños (-92%) y también en los adultos (-65%). Algunas de estas variaciones pueden atribuirse al efecto rebaño debido al descenso significativo de serotipos VNC13 aislados en niños y adultos comparando el período anterior a la VNC con el período posterior a la implementación, acompañado de una reducción significativa de la mortalidad por ENI. Se evidenció un aumento en el número de NVST aislados de pacientes con ENI, especialmente en adultos. Debe mejorarse la vacunación en la población adulta y con mayor exigencia en pacientes inmunodeprimidos.

Referencias bibliográficas

1. Wahl B, O'Brien K, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health* 2018; 6(7):e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
2. Drijkoningen J, Rohde G. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl 5):45-51. doi: 10.1111/1469-0691.12461.
3. Fleming K, Conklin L, Loo J, Knoll M, Park D, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(Suppl 2):S152-60. doi: 10.1097/INF.0000000000000083.
4. Lee G, Kleinman K, Pelton S, Lipsitch M, Huang S, Lakoma M, et al. Immunization, antibiotic use, and pneumococcal colonization over a 15-year period. *Pediatrics* 2017; 140(5):e20170001. doi: 10.1542/peds.2017-0001.
5. Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología. Certificado esquema de vacunación año 2008. Disponible en: <https://www.aduanas.gub.uy/innovaportal/file/3149/1/anexo2-2008-03-05.pdf>. [Consulta: 12 diciembre 2022].
6. Pérez C, Machado K, Pujadas M, Assandri E, Badia F, Ro-

- mero C, et al. Experiencia de una Unidad Médico quirúrgica en la prevención y tratamiento de adquirida en la comunidad y sus complicaciones en niños, en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud. *AnfaMed* 2020; 7:(Supl 1):1-64.
7. Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología Campaña de nivelación con vacuna conjugada 13-valente. Disponible en: <https://www.asse.com.uy/auccomdocumento.aspx?4198,19204>. [Consulta: 12 diciembre 2023].
8. Uruguay. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Programa Nacional Operativo de Inmunizaciones. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-operativo-de-inmunizaciones-2/>. [Consulta: 20 diciembre 2022].
9. Organización Panamericana de la salud. Inmunización en las Américas. Resumen 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55693>. [Consulta: 20 diciembre 2022].
10. World Health Organization. Pneumococcal vaccination coverage. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/pneumococcal-vaccination-coverage>. [Consulta: 8 mayo 2024].
11. Uruguay. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Campaña de vacunación antineumocócica 2015. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/comunicados/vacunacion-contra-neumococo/>. [Consulta: 8 mayo 2024].
12. Algorta G, Chiarella M, Sánchez M, Firpo M, Bueno J, Falcá J, et al. Invasive pneumococcal disease in a general hospital. Hospitalization changes after the implementation of the PCV 7/13 universal vaccination in children. *British Hospital. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay ISPPD-0420*. En: 10th International Symposium Pneumococcus and Pneumococcal Diseases, 2016 Glasgow, Scotland.
13. Pérez C, Mota M, Giachetto G, Sánchez M, Galazka J, Gutiérrez S, et al. Pneumococcal meningitis before and after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13, impact on pediatric hospitalization in public and nonpublic institutions, in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(10):1000-1. doi: 10.1097/INF.0000000000001671.
14. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling M, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(1):e51-e59. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30306-0.
15. García G, López M, Pérez G, Hernández S, Cardinal P, Félix V, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination in Uruguay, a middle-income country. *PLoS One* 2014; 9(11):e112337. doi: 10.1371/journal.pone.0112337.
16. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One* 2014; 9(6):e98567. doi: 10.1371/journal.pone.0098567.
17. Pérez C, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(7):753-9. doi: 10.1097/INF.0000000000000294.
18. Lopardo G, Fridman D, Raimondo E, Albornoz H, Lopardo A, Bagnulo H, et al. Incidence rate of community-acquired pneumonia in adults: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America. *BMJ Open* 2018; 8(4):e019439. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019439.
19. Kaplan S, Barson W, Lin P, Romero J, Bradley J, Tan T, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. *Pediatrics* 2019; 144(3):e20190567. doi: 10.1542/peds.2019-0567.
20. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Nuorti J, Lepoutre A, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax* 2019; 74(5):473-82. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211767.
21. Bertran M, Amin Z, Sheppard C, Eletu S, Zamarreño D, Ramsay M, et al. Increased incidence of invasive pneumococcal disease among children after COVID-19 pandemic, England. *Emerg Infect Dis* 2022; 28(8):1669-72. doi: 10.3201/eid2808.220304.
22. Danino D, Ben S, van der B, Givon N, Avni Y, Greenberg D, et al. Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 75(1):e1154-e1164. doi: 10.1093/cid/ciab1014.
23. Pan American Health Organization. PHE/IHM/Influenza Team. 2021 Weekly Influenza Report EW 49. Regional update: influenza & other respiratory viruses. Washington, DC: PAHO, 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55419/InfluRep21Dec2021.pdf>. [Consulta: 8 mayo 2024].
24. Delfino M, Méndez A, Pujadas M, Pérez C. Pneumococcal meningitis before and during Covid-19 pandemic in Uruguay, South America (2017–2022). *Open Forum Infect Dis* 2023; 10(Suppl 2):s596-7. doi: 10.1093/ofid/ofad500.1159.
25. Bazzino F, Pérez C, de los Ángeles T, Monteiro M, Acosta E, Rodríguez A, et al. Rol de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes en la Estrategia Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Uruguay. Período noviembre 2020-julio 2021. *Arch Pediatr Urug* 2023; 94(1):e209. doi: 10.31134/ap.94.1.13.
26. Machado K, Badía F, Assandri E, Gutiérrez C, Motta I, Varela A, et al. Neumonía necrotizante en niños: 10 años de experiencia en un hospital pediátrico de referencia. *Arch Pediatr Urug* 2020; 91(5):294-302. doi: 10.31134/ap.91.5.4.
27. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhouli J, Bonacorsi S, Naudin J, et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10):1146-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31829be1bb.
28. Luck J, Tettelin H, Orihuela C. Sugar-coated killer: serotype 3 pneumococcal disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10:613287. doi: 10.3389/fcimb.2020.613287.
29. Hays C, Vermee Q, Agathine A, Dupuis A, Varon E, Poyart C, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(5):831-8. doi: 10.1007/s10096-016-2868-5.
30. Pelton S, Bornheimer R, Doroff R, Shea K, Sato R, Weycker D. Decline in pneumococcal disease attenuated in older adults and those with comorbidities following universal childhood PCV13 immunization. *Clin Infect Dis* 2019; 68(11):1831-8. doi: 10.1093/cid/ciy800.
31. Perdrizet J, Horn E, Hayford K, Grant L, Barry R, Huang L, et al. Historical population-level impact of infant 13-valent

pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) National Immunization Programs on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther* 2023; 12(5):1351-64. doi: 10.1007/s40121-023-00798-x.

32. Lansbury L, Lawrence H, McKeever T, French N, Aston S, Hill A, et al. Pneumococcal serotypes and risk factors in adult community-acquired pneumonia 2018-20; a multicentre UK cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 37:100812. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100812.

33. De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20: Which vaccine is

best for children in terms of immunogenicity? *Can Commun Dis Rep* 2024; 50(1-2):35-9. doi: 10.14745/ccdr.v50i12a04.

Correspondencia: Dra. Mercedes Sánchez.

Correo electrónico: msanchezvarela2812@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Mercedes Sánchez, ORCID 0000-0003-0759-7746.

Adriana Varela, ORCID 0000-0001-8505-1154.

Marcelo Chiarella, ORCID 0000-0002-9715-4553.

Beatriz Paladino, ORCID 0000-0001-9510-2015.

Emilia Alonso, ORCID 0000-0002-7297-6884.

Jorge Facal, ORCID 0000-0002-3981-6328.

Gabriela Algorta, ORCID 0000-0001-6800-1892.

Catalina Pérez, ORCID 0000-0002-6165-0678.