

Infecciones neumocóccicas y vacuna 13-valente

Análisis de tendencia de las infecciones neumocóccicas invasivas en niños con vacuna 13-valente.

Dres. Sheldon L. Kaplan, William J. Barson, Philana Ling Lin, José R. Romero, John S. Bradley, Tina Q. Tan, Jill A. Hoffman y col.

[Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 203–207](#)

Luego de la incorporación de la vacuna neumocóccica conjugada 7-valente (VCN7V) en el año 2000, las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* se redujeron sustancialmente en los niños de Estados Unidos. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades informaron una reducción sostenida después de los 7 años. Sin embargo, los Centros para el Control y Prevención y varios otros grupos encontraron que las infecciones por neumococo debidas a serotipos no hallados en la VCN7V, especialmente el serotipo 19A, aumentaron entre los niños. Investigadores de 8 hospitales pediátricos informaron que el número de aislamientos invasivos en niños llegó a su punto más bajo en 2004 para luego comenzar a incrementarse lentamente. El serotipo 19A representó casi la mitad de los aislamientos en 2007 y 2008. Además, la resistencia a los antibióticos fue significativamente más frecuente para el serotipo 19A en comparación con otros serotipos.

En marzo de 2010, el Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización recomendó que la vacuna conjugada neumocóccica 13-valente (VCN13V) sustituya a la VCN7V para la administración de rutina en lactantes y niños. La VCN13V añadió 6 serotipos (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) a los 7 serotipos originales (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) de la VCN7V. En este informe, se describen los resultados de la vigilancia de los años 2007 a 2011 completos, proveyendo información preliminar sobre el impacto de la VCN13V en las infecciones invasivas por neumococo (IINs) en niños.

Métodos

El Grupo Multicéntrico Pediátrico de Vigilancia Neumocóccica de Estados Unidos está formado por investigadores de 8 hospitales pediátricos que identifican prospectivamente a los niños tratados como pacientes hospitalizados o ambulatorios en sus centros por infecciones invasivas causada por *S. pneumoniae* comenzando en septiembre de 1993. Las fechas de la vigilancia de este informe se centran principalmente en el período de 5 años del 1 de enero de 2007, al 31 de diciembre de 2011. El estudio ha sido aprobado con el consentimiento informado de las Juntas de Revisión Institucional de cada uno de los hospitales participantes.

Las infecciones sistémicas fueron documentadas por cultivos positivos de un sitio normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido sinovial, líquido peritoneal, etc.). El diagnóstico de neumonía por neumococo

requirió una radiografía de tórax anormal más un cultivo positivo en sangre, líquido pleural o pulmón. La mastoiditis también se consideró como una infección invasiva en la que los aislamientos se obtuvieron de líquido del oído medio, de un absceso subperióstico o del hueso mastoideo. El acercamiento para obtener cultivos de sangre en niños con fiebre sin foco fue inconsistente entre los 8 hospitales pediátricos, así como entre los médicos de cada hospital. La información demográfica y clínica se recogió retrospectivamente y se registró en un formulario estándar de informe de caso para cada episodio de infección. La administración de la VCN7V o la VCN13V se documentó a través de las historias clínicas o poniéndose en contacto con el proveedor de atención médica del paciente. Un caso invasivo debido a un serotipo de la vacuna o relacionado con la vacuna que ocurriera después de la recepción de la VCN7V o la VCN13V se contó como un fracaso de la vacuna solo si la infección se produjo al menos 2 semanas después de recibir una VCN. Se obtuvo el número de ingresos anuales para cada uno de los 8 hospitales de niños para los años 2009 hasta 2011.

La base de datos de los pacientes se mantuvo en una oficina central (Hospital Infantil de Texas y el Baylor College of Medicine, Houston, TX). Los aislamientos neumocócicos se identificaron utilizando métodos estándar en los laboratorios de microbiología de cada hospital y se enviaron a un laboratorio central para realizar pruebas adicionales (Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Niños de Texas, Houston, TX). Las pruebas de sensibilidad para penicilina y ceftriaxona se realizaron por dilución de microcaldo estándar con medio de Mueller-Hinton suplementado con sangre de caballo lisada al 3%. Las susceptibilidades para eritromicina, clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol se determinaron mediante la prueba estándar de difusión en disco. Las categorías de susceptibilidad se definieron como "susceptible", "intermedio" o "resistente" como fuera definido por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio 2012. Los aislamientos se serotipificaron o seroagruparon por método capsular utilizando antisueros disponibles comercialmente.

Las variables dicotómicas se analizaron mediante el test de χ^2 o el test χ^2 para tendencia. Se utilizó el programa estadístico True Epistat (Epistat Σ Servicios, Richardson, TX).

Resultados

Los casos de IINs se redujeron después de la introducción de la VCN7V en 2000, alcanzando su punto más bajo en 2004 para luego aumentar lentamente durante 2009 (n=228) debido a un aumento de los casos no vaccinales, principalmente por el serotipo 19A. Tras la introducción de la VCN13V en 2010, los casos disminuyeron en 2010 (n=170) y nuevamente en 2011 (n=124). Por lo tanto, en comparación con la media del número de casos para los años 2007, 2008 y 2009 (media=215), los casos de IINs disminuyeron en un 42% en 2011. Los casos por 100000 admisiones por año en los hospitales combinados disminuyeron significativamente durante los años 2009, 2010 y 2011 ($P < 0,001$). El número de

casos disminuyó un 53% y un 46% en 2011 para los niños < 24 meses y de 25 a 60 meses, respectivamente, en comparación con las medias de los años 2007 a 2009.

En los últimos 5 años de estudio combinados, 46 aislamientos (5%) no estuvieron disponibles para su serotipificación. Se determinaron los aislamientos de los serotipos de la VCN7V más los añadidos en la VCN13V (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) y los aislamientos de los serotipos más comunes no incluidos en la VCN13V en los años 2007 a 2011. En 2010, sólo 4 cepas (6B-1, 9V-1 y 19F-2) eran serotipos de la VCN7V. En 2011, 5 aislamientos eran serotipos de la VCN7V (4-1, 6B-1 y 19F-3). Los casos de IINs causados por aislamientos de serotipos de la VCN13V disminuyeron un 57% en el 2011 (n=58) en comparación con la media (n=134) para los años 2007 a 2009, los últimos 3 años completos antes de la incorporación de la VCN13V. El número de aislamientos de 19A (n=34) en 2011 se redujo un 58% en comparación con el promedio de aislamientos de 19A en 2007, 2008 y 2009 (n=81). Los aislamientos de serotipo 3 y serotipo 7F disminuyeron un 68% y 54%, respectivamente, en 2011 en comparación con el promedio de los aislamientos anuales de 2007 a 2009. Se recuperaron sólo 2 cepas del serotipo 1 en 2011, en comparación con el 9, 3 y 8 en 2007, 2008 y 2009, respectivamente. El número de aislamientos del serotipo 6C cayó en 2011 en comparación con 2008 y 2009, pero las cifras fueron muy pequeñas.

Los serotipos más comunes no incluidos en la VCN13V encontrados en los años 2010 y 2011 combinados fueron el 33F (n=16), el 22F (n=12) y 7 aislamientos de cada uno de los serotipos 12, 15B, 15C y 23A. Hubo 6 aislamientos del serotipo 11 en el 2011, un aumento de 0 a 4 de dichos aislamientos por año de 2007 a 2010. En general, el número total de serotipos no incluidos en la VCN13V aislados cada año se mantuvo bastante estable, sugiriendo que el serotipo 33F está aumentando ligeramente.

Sítios de infección

Los sitios de infección para los años 2007 a 2011 se muestran en la Tabla 1. Después de 2009, el número anual de casos disminuyó en todas las categorías, especialmente en la mastoiditis y la neumonía. La menor reducción fue en los casos de meningitis. En 2011, 16 de los 34 aislamientos de los serotipos 19A fueron recuperados de los niños con neumonía y el serotipo 19A representó >50% (16/31) de los aislamientos causantes de neumonía.

Condiciones subyacentes

Se observó una condición subyacente en el 36,6% (236/644) de los niños durante los años 2007 a 2009 en comparación con el 44% (55/124) de los niños en 2011 (P=0,13). Los tipos y frecuencias relativas de las condiciones subyacentes de 2007 a 2009 y 2011 se muestran en la Tabla, contenido digital suplementario 2, <http://links.lww.com/INF/B364>. Las enfermedades malignas siguen siendo las condiciones subyacentes más comunes en los períodos pre y post-VCN13V.

Tabla 1: Sitios de IINs

Sitio de infección	2007	2008	2009	2010	2011
Bacteriemia	66	80	82	58	47
Meningitis	26	26	26	28	23
Neumonía	63	63	73	56	31
Mastoiditis	31	15	27	13	4
Artritis séptica	6	6	5	1	3
Osteomielitis	3	2	3	1	1
Peritonitis	3	3	2	1	3
Celulitis	3	1	4	1	3
Absceso	8	5	5	5	8
Otros	3	3	1	6	2
Total	212	204	228	170	124

Número de infecciones anuales de 2007 a 2011

Dosis de VCN7V y VCN13V e IINs

Durante el 2011, las IINs causadas por un serotipo que se encuentra o estaba relacionado con la VCN13V o con la VCN7V en pacientes que las habían recibido antes de la infección fueron causadas en su mayoría por el serotipo 19A. La mayoría de estas infecciones se produjeron en los primeros 6 meses de vida, o en pacientes con condiciones subyacentes que podrían haber comprometido las defensas del huésped. Siete niños <24 meses con IIN en 2011 no recibieron ninguna dosis de VCN7V o VCN13V; 2 de los aislamientos fueron serotipo 19A (ambos de 10 meses de edad) y 1 de cada uno fue 6B (recién nacido), 19F (1,6 meses), 15C, 23A y 31.

Susceptibilidades a los antibióticos

En 2011, la proporción total de cepas con CIM de penicilina $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ fue del 8,2% (10/122) en comparación con el 21,2% (89/420) para el 2008 y 2009 combinados ($P=0,002$). El serotipo 19A representó casi todos los aislamientos, con una CIM de penicilina $\geq 2\mu\text{g}/\text{ml}$. Una disminución similar de la proporción de aislamientos con CIM de ceftriaxona $\geq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ se observó en 2011 en comparación con los aislamientos en 2008 y 2009 (Fig., contenido suplementario digital 4, <http://links.lww.com/INF/B366>). Los porcentajes de aislamientos no susceptibles a trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina y clindamicina se mantuvieron sin cambios en 2011 en comparación con 2008 y 2009 (Tabla, contenido digital suplementario 5, <http://links.lww.com/INF/B367>).

Discusión

Después de la introducción de la VCN7V en los Estados Unidos en el 2000, se produjo un marcado descenso de las IINs en los niños, pero en 2005 empezaron a aumentar ligeramente los casos debido a los serotipos que no estaban incluidos en la VCN7V, particularmente el serotipo 19A. En marzo de 2010 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomendaron la VCN13V para su utilización de rutina en niños, y a mediados de 2010, la VCN13V estaba siendo ampliamente utilizada en los Estados Unidos. Los autores encontraron una reducción del 42% en las IINs en 2011, el primer año calendario completo después

de la incorporación de la VCN13V, en comparación con el número promedio de casos que se produjeron en los 8 hospitales pediátricos entre 2007 y 2009. Miller y colaboradores estimaron que la eficacia de la VCN13V en los primeros 15 meses después de su introducción en el Reino Unido y Gales fue del 78% para las 2 dosis administradas a niños menores de un año y del 77% para 1 dosis dada en mayores de un año. En general, hubo una reducción del 50% en las IINs debido a los 6 nuevos serotipos incluidos en la VCN13V más 6C para los niños <2 años del 2010 al 2011 en comparación con el mismo periodo de tiempo en 2009 y 2010. La disminución de las IINs después de la incorporación de la VCN13V también se observó en Alaska y en Massachusetts en informes preliminares. Se encontró un impacto similar en portadores nasofaríngeos de los nuevos serotipos de la VCN13V en niños con otitis media aguda en Francia y en niños atendidos en visitas de control de salud o por enfermedad aguda en Massachusetts después de la incorporación de la VCN13V.

En este estudio multicéntrico, se observó una reducción del 57% en los casos en 2011 frente a la media del número de casos en 2007 a 2009 si se consideran sólo los serotipos de la VCN13V. Los serotipos que no se encuentran en la VCN13V representaron el 54% de los aislamientos invasivos en 2011. El aislamiento del serotipo 19A disminuyó en un 58% en 2011, pero siguió siendo el serotipo más comúnmente aislado. El aislamiento del serotipo 7F también se redujo sustancialmente, y el número de aislamientos del serotipo 3 fue menor en 2011 (n=5) que en cualquiera de los últimos 4 años (rango 8 a 22/año). En los ensayos aleatorizados realizados para obtener la licencia, el punto final primario preespecificado para garantizar la concentración de anticuerpos IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 mes después de la tercera y cuarta dosis de VCN13V no se logró para el serotipo 3. Sin embargo, se halló que la actividad opsonofagocítica en estos sueros era adecuada contra los aislamientos del serotipo 3. Aunque los números de los autores son pequeños, el número de casos de infecciones de serotipo 3 en 2011 disminuyó > 50% en comparación con el promedio de los años 2007 a 2009. Por lo tanto, el estudio de los autores ofrece cierta evidencia preliminar de la eficacia de la VCN13V en la prevención de infecciones invasivas por el serotipo 3. El aislamiento de serotipo 1 fue también el más bajo en 2010 y 2011, lo que sugiere que la VCN13V está proporcionando algún tipo de protección para este serotipo también. En el estudio realizado en el Reino Unido y Gales, la eficacia de la vacuna fue de 70% y 76% para los serotipos 19A y 7F, respectivamente; la efectividad de la vacuna se estimó en 62% y 66% para los serotipos 1 y 3, respectivamente.

Los serotipos 5 y 6A ya no eran comunes en 2007 y en adelante, por lo que no se puede sacar ninguna conclusión en este estudio sobre estos 2 serotipos. Hay un indicio de que el serotipo 6A que compone la VCN13V está proporcionando alguna protección contra el serotipo 6C aislado porque se trataba de un serotipo en aumento después de la incorporación de la VCN7V. Los números de aislamientos del serotipo 6C en 2010 y 2011 se redujeron ligeramente en comparación con los 3 años anteriores, pero el número de aislamientos fue bastante pequeño. Cooper y colaboradores sugirieron que la VCN13V podría proporcionar una protección

cruzada para el serotipo 6C aislado en base a la actividad opsonofagocítica in vitro en sueros obtenidos de los niños luego de 3 dosis de VCN13V.

Como se esperaba, la mayor reducción en el número de casos ocurrió en niños < 24 meses. Los casos de meningitis no disminuyeron tanto como los casos de bacteriemia o neumonía. Los casos de mastoiditis, que se asociaron especialmente con el serotipo 19A, tuvieron el mayor porcentaje de disminución en 2011 en comparación con los 3 años anteriores a la incorporación de la VCN13V.

La proporción de niños con una enfermedad subyacente entre los que tenían IIN aumentó al 44% de los pacientes en 2011, a partir del 36,6% entre 2007 y 2009, pero esta diferencia no fue significativa. Las enfermedades malignas siguen siendo las condiciones subyacentes más comunes en los pacientes del estudio con IIN en 2011 como se puede ver a partir del 2000 en los estudios de los autores. En el año 2011 la mayoría (12/16) de los niños con infecciones debidas a serotipos que se encuentran en la VCN13V o relacionadas, a pesar de haber recibido 1 o más dosis de VCN13V al menos 2 semanas antes de la infección, tenían < 6 meses de edad o una enfermedad subyacente que probablemente alteró las defensas del huésped para *S. pneumoniae*. El serotipo 19A causó la mayoría de estos casos. Sólo un niño de 7,7 meses por lo demás sano con enfermedad por 19A (meningitis) había recibido 3 dosis de VCN13V en esta revisión de datos de 8 centros.

La proporción de aislamientos en 2011 con CIM altas para penicilina y ceftriaxona disminuyó en comparación con los años pre-VCN13V, aunque los resultados de susceptibilidad para los demás antibióticos probados no cambió.

Este estudio está limitado en que es un estudio basado en casos y no basado en la población, pero los autores encontraron una disminución del número de IINs en 2010 y 2011 a pesar de que fueron admitidos un número creciente de niños a los 8 hospitales pediátricos combinados cada año. Sólo se incluyeron hospitales pediátricos en el presente estudio, por lo que la población de niños estudiados puede estar sesgada en comparación con todos los niños con infección invasiva. Finalmente, el 5% de los aislamientos no estaba disponible para la tipificación.

En conclusión, las IINs disminuyeron significativamente entre los niños atendidos en 8 hospitales pediátricos de Estados Unidos porque se recomendó la administración rutinaria de la VCN13V en marzo de 2010. Se anticipan más reducciones a medida que más niños sean plenamente inmunizados y se optimice la protección de rebaño. La vigilancia permanente aclarará el alcance del éxito de la VCN13V, así como la aparición de cualquier reemplazo por serotipos no incluidos en la VCN13V.

Comentario: El presente estudio destaca la relevancia de la vigilancia epidemiológica de las infecciones invasivas por neumococo luego de la introducción de la vacuna 7 valente, que permitió evidenciar el reemplazo por serotipos no incluidos en la misma y la recomendación de incorporar la VCN13V.

Será necesario contar con estudios de vigilancia en nuestro medio para evaluar el impacto de la incorporación en el calendario nacional de la VCN13V en 2012 y la epidemiología de las infecciones invasivas por neumococo.

♦ Resumen y comentario objetivo: **Dra. Alejandra Coarasa**