

VACUNAS PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE(S.pn)

DR. MARCOS SKÁRMETA M.
INFECTÓLOGO.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

Las infecciones causadas por S.pn. son un importante problema de salud pública en la infancia en todo el mundo. Es la principal causa de infecciones respiratorias altas (otitis media, sinusitis), bajas (neumonía), bacteremia oculta y meningitis agudas. Adicionalmente, el problema de la creciente resistencia a antimicrobianos ha puesto una variable más al complejo escenario clínico.

El estudio de la epidemiología de las infecciones por Streptococcus pneumoniae resulta particularmente importante para conocer el real impacto de medidas de prevención a través de medidas sociales, uso de terapia antimicrobiana empírica y prevención a través de vacunas. En estos aspectos resultan particularmente importantes dos iniciativas en desarrollo: la vigilancia latinoamericana de los serotipos más prevalentes en la región (Sistema Regional de Vigilancia para Vacunas, SIREVA) (8,9) y los estudios locales del Centro para Desarrollo de Vacunas (CVD-Chile) dirigido por la Dra. Rosanna Lagos Z. (1,2,3).

SUMMARY

Infections related to S.pn in children are a matter of concern in the whole world. They are the most common cause of upper and lower respiratory infections (otitis, sinusitis, etc and pneumonia respectively), bacteremias, and acute meningitis. In addition as microbial resistance is occurring further the problem becomes complicated. Understanding the epidemic characteristics of the infections caused by S.pn will assist to design the best strategies which should emphasize the social aspects, indication of proper antibiotics and sensible recommendation of vaccination.

ENFERMEDADES POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Las enfermedades causadas por este agente se clasifican en invasoras y no invasoras. Las enfermedades invasoras se refieren a aquellas causadas por diseminación vía hematógena o por vecindad del agente a un sitio normalmente estéril: bacteremia/sepsis, neumonía con hemocultivos (+), pleureneumonía, meningitis, artritis, peritonitis, pericarditis. En estos escenarios el agente logra ser identificado con mayor regularidad, son las menos frecuentes pero las más relevantes del punto de vista clínico por la morbimortalidad asociada. S.pn. es la primera causa de neumonía en el mundo y también en meningitis en aquellos países que han implementado la vacunación regular contra *Haemophilus influenzae*.

Las enfermedades no invasoras son otitis media aguda y sinusitis. En estas el agente logra acceso al sitio vía canalicular desde la portación nasofaríngea. Son las más frecuentes pero es donde menos se logra la identificación dado que no se estudia regularmente y se opera en base a extrapolación de estudios específicos dirigidos al problema. En nuestro medio son especialmente importantes los estudios de Rosenblut y Santolaya: la primera causa de otitis media aguda en nuestro medio es *Streptococcus pneumoniae*, conocemos su susceptibilidad antimicrobiana y los serotipos más prevalentes (4).

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS TENDIENTES AL DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE VACUNAS CONTRA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:

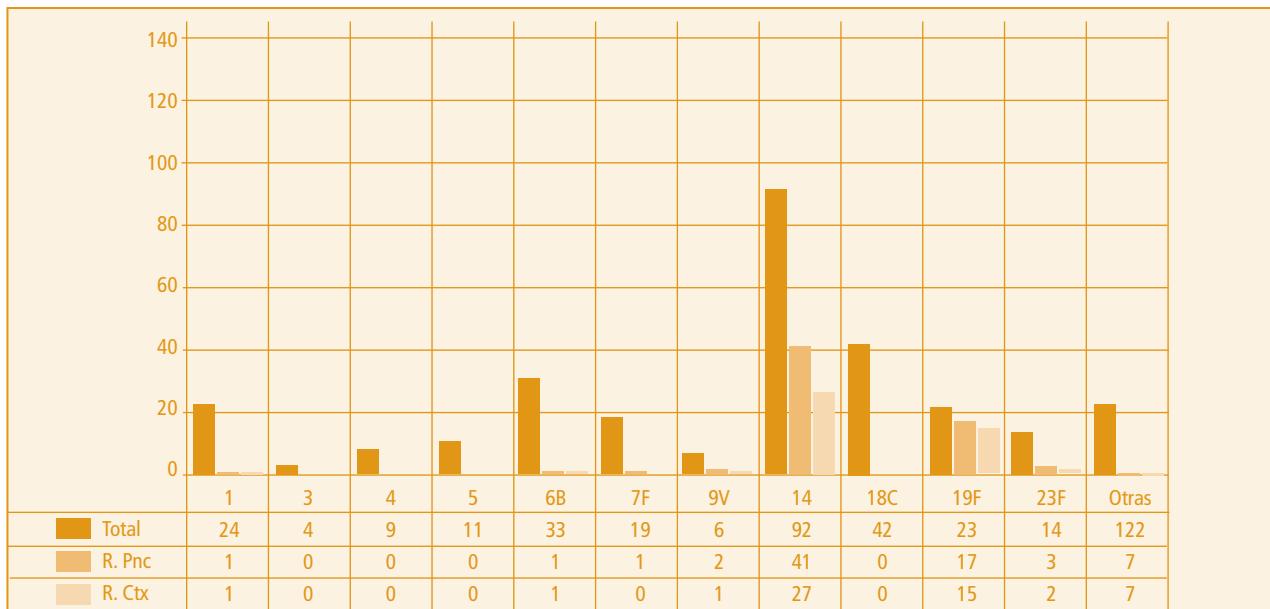
1. El problema de los serotipos: el principal antígeno de *Streptococcus pneumoniae* es su polisacárido capsular. Existen 90 serotipos diferentes, lo que dificulta el desarrollo de vacunas contra este agente. De estos, aproximadamente 30 son los más frecuentes y 10 a 12 son responsables del 80% de las infecciones en seres humanos. La distribución de estos es variable en diferentes regiones del mundo. El conocerlos

FIGURA 1/ DISTRIBUCIÓN DE LOS SEROTIPOS DE *S.pneumoniae* EN AMÉRICA LATINA EN MENORES DE 5 AÑOS. PROGRAMA DE VIGILANCIA SIREVA

CONGRESO SLIPE, MONTEVIDEO, MAYO 2003									
A. Latina	14	6A/B	5	1	18C	23F	19F	19A	7F
México	6	23F	14	19F	19A	9V	5	1	3
Caribe	6	14	19F	23F	5	19A	18C	1	9V
Venezuela	14	6	19F	18C	19A	1	4	9V	7F
Colombia	14	6	23F	5	19F	1	18C	7F	4
Brasil	14	6	1	18C	5	23F	3	19F	9V
Paraguay	14	6	5	9V	1	18C	23F	7F	4
Argentina	14	5	6	1	7F	23F	19A	19F	9N
Uruguay	14	5	1	6	7F	3	19A	23F	19F

La heterogénea distribución de los serotipos a nivel latinoamericano.

FIGURA 2/ SEROTIPOS MÁS FRECUENTES EN SANTIAGO Y RESISTENCIA A PENICILINA Y CEFOTAXIMA



11 serotipos más frecuentemente aislados en sitios normalmente estériles en niños de la Región Metropolitana y su resistencia a penicilina y cefotaxima. Alta resistencia a antimicrobianos se concentra en pocos serotipos. Lagos R, Pediatr Infect Dis J. 2002 Dec;21(12).

es de suma importancia para proyectar la eficacia de las vacunas construidas en base al serotipo. A nivel latinoamericano, SIREVA, muestra lo heterogéneo de su distribución en los diferentes países (Fig. 1). En nuestro país, CVD-Chile vigila en la Región Metropolitana el problema desde 1996 y nos muestra sus características (Fig. 2).

2. Prevalencia de la enfermedad invasora en nuestro medio:

Conforme a la norma nacional de vigilancia de *S.pn* invasor vigente desde 1996, todos los laboratorios de bacteriología del país están mandados a enviar los aislamientos de *S.pn* recuperados de fluidos

corporales normalmente estériles al Laboratorio de Referencia para Streptococcus del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). El Centro para Vacunas en Desarrollo-Chile (CVD-Chile), el laboratorio de referencia de Streptococcus del ISP y los hospitales estatales de la Región Metropolitana (RM) han estado colaborando durante más de 10 años, para examinar el comportamiento clínico-epidemiológico de las enfermedades pneumococcicas invasoras en niños menores de 15 años residentes en la región. Esta colaboración ha permitido potenciar el cumplimiento de la normativa dispuesta por el Ministerio de Salud y al mismo tiempo resolver, al menos en la RM, la mayoría de las de-

bilidades propias de los sistemas de vigilancia basados en referencia laboratorial pasiva, incluyendo posibles sesgos de derivación, desequilibrios de representatividad geográfica, y limitaciones en el espectro de antimicrobianos investigados.

El procedimiento de pesquisa y referencia de las cepas de *S.pn* invasor en la RM ha sido previamente publicado (3). En breve, enfermeras de CVD-Chile visitan regularmente (de lunes a viernes, excepto festivos) los laboratorios de bacteriología de los 10 hospitales estatales que cuentan con servicios de internación pediátrica, para averiguar si ha habido nuevos aislamientos de *S. pn* en muestras de sangre o fluidos corporales normalmente estériles. Cuando ello ocurre revisan los registros necesarios para completar los datos clínicos y demográficos solicitados en el formulario de referencia del ISP, y luego gestionan el trasporte expedido de las cepas al laboratorio de *Streptococcus*, en tubos con medio de transporte Amies Charcoal. En el ISP, la información relativa a cada aislamiento es incorporada en una base de datos computacional; las cepas son sometidas a pruebas de rutina para confirmación de especie (2) y luego son conservadas a -70°C, en caldo cerebro-corazón con glicerol al 20%, para posterior determinación de serotipos y estudios de susceptibilidad a antimicrobianos. Frente al hallazgo de una cepa contaminada, o de un microorganismo cuyo estudio bacteriológico no es compatible con *Streptococcus pneumoniae*, el personal del ISP contacta rápidamente al laboratorio clínico referente, y solicita una réplica del aislamiento para repetir las pruebas.

Los resultados de esta vigilancia y otros estudios nacionales nos han permitido caracterizar la epidemiología local del problema:

a.- En menores de 36 meses, la vigilancia de enfermedades invasoras por *S.pn* en niños hospitalizados y ambulatorios detectados en servicios de urgencia nos muestra la incidencia del problema en la Región Metropolitana: 61 casos/100.000. En hospitalizados 33,9 y en ambulatorios 27/100.000. Se concentran en los menores de 24 meses y especialmente en el grupo de 6 a 11 meses, 124,8/100.000 (2).

b.- La evolución de la vigilancia anual de las infecciones invasoras por *S.pn* desde 1994 a 2004 en pacientes hospitalizados por enfermedades invasoras muestra interesantes resultados: esta se ha elevado significativamente desde 16,6 a 35,3/100.000 en los menores de 5 años ($p < 0,001$). El ascenso más relevante se observa en el grupo etáreo de 6 a 35 meses (12,9 a 51,0 $p < 0,001$) (Tabla 1) (6).

c.- Actualmente, los 10 serotipos más prevalentes en orden decreciente son: 14, 5, 6B, 1, 19F, 18C, 7F, 23F, 9V y 4 (6).

d.- El perfil de resistencia a los antimicrobianos más frecuentemente estudiados (penicilina y cefotaxima) es diferente según el serotipo (Fig.2). Los más resistentes son 19F (73,9% a penicilina y 65,1% a cefotaxima), y 14 (44,6% a penicilina y 29,3% a cefotaxima). No presentan resistencia 3, 4, 5 y 18C. Esto agrega una variable adicional en la prevención. Dado lo complejo de la cobertura de serotipos más prevalentes, se debe valorizar la cobertura a las cepas más resistentes a los antimicrobianos.

e.- La mayor resistencia a antimicrobianos se concentra en los menores de 36 meses (5).

f.- La letalidad en las patologías invasoras vigiladas es de 9,9%. A excepción de las bacteremias ocultas vistas en niños febriles ambulato-

rios y que evolucionaron en forma autolimitada (0%) (3).

g.- La letalidad global en meningitis bacteriana en el Hospital Roberto del Río es cercana al 9%. La principal causa es *S.pn*: OR 7,0 para fallecer o quedar secuelados en comparación con las otras etiologías (*Hib*, *N.meningitidis*) (7). En la RM, la vigilancia de las infecciones invasoras muestra que la letalidad en meningitis bacteriana por *S.pn* es de 16,3%. Las principales etiologías son el serotipo 14 (14,3%), 18C (8,6%), 19F (8,6%), 6B, 1, 3, 5 (5,7% cada uno). Pero, visto de otra manera, la letalidad también es diferente según los serotipos: la letalidad en los casos por serotipo 14 es de un 40%, serotipo 18C, 0%; 19F, 23,8%; 6B, 50%; En los serotipos 1, 3 y 5 es 0%. Otro elemento a considerar en la prevención por vacunas en un problema con múltiples variables epidemiológicas.

3. Enfermedades no invasoras en nuestro medio: otitis media aguda.

Por la alta prevalencia del problema, resultan particularmente interesantes los estudios de Rosenblut y Santolaya (4). En niños chilenos se estudió por timpanocentesis las principales etiologías y su susceptibilidad a antimicrobianos. *S.pn* es la principal causa (47,2%), seguida de cerca por *H.influenzae* sp. (35,6%). *S.pn* muestra un perfil de resistencia a antimicrobianos interesante: 36,3% de alta resistencia a penicilina, 18,5% a cefuroxima y 9,2% a amoxicilina. Los serotipos más prevalentes durante el período de estudio son: 19F, 14, 23F, 18C, 6B.

Factores de riesgo de portación de *S.pn* y de enfermedades invasoras:

La portación nasofaríngea es el primer paso en el desarrollo de enfermedad neumocócica. Un conjunto de factores incrementan su posibilidad. Es importante conocerlos para optimizar el rendimiento de las medidas de prevención.

a.- Hacinamiento.

b.- Asistencia a sala cuna/jardín infantil.

c.- Estación del año: en invierno es más alta dadas las condiciones ambientales que favorecen una más íntima interacción entre las personas.

d.- Edad: es mayor en niños que en adultos e independiente de los otros factores de riesgo.

e.- Factores ambientales: tabaquismo pasivo.

f.- Uso reciente de antimicrobianos.

En cambio, los factores de riesgo de enfermedad invasora son más complejos e interactúan con los anteriores. Se ordenan de acuerdo a cada uno de los protagonistas del problema.

a.- Factores de la bacteria: las propiedades invasoras de los serotipos no es igual. Como vimos anteriormente, pocos serotipos son responsables de la mayoría de las infecciones.

b.- Factores ambientales: la asistencia a sala cuna, el uso reciente de antibióticos, el invierno y el tabaquismo pasivo son también factores probados de mayor riesgo de enfermedades invasoras.

c.- Factores del huésped:

-Inmunidad humoral serotipo específica: el contar con anticuerpos específicos reduce significativamente el riesgo.

- Edad: los menores de 2 años y mayores de 65 años.
- Prematurez/bajo peso de nacimiento.
- Infección viral respiratoria.
- Ausencia de lactancia materna.
- Enfermedades previas: enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, daño neurológico severo.
- Alteraciones de la función inmune: déficit congénito de anticuerpos, VIH, síndrome de Down, alteraciones del complemento, disfunción esplénica, tumores, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica.

Adicionalmente se describe un grupo de factores de riesgo de enfermar por *S.pn.* resistente a la penicilina:

- a.-** Asistencia a sala cuna.
- b.-** Hospitalización en los tres meses precedentes.
- c..-** Uso de antibióticos en los dos meses precedentes.

El impacto de esta información es especialmente relevante para priorizar medidas de prevención de impacto social, uso racional de antibióticos e indicación de vacunas.

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Las vacunas desarrolladas en base al polisacárido capsular son de dos tipos. No conjugadas y conjugadas. Las primeras comprenden 23 serotipos, pero no son inmunogénicas bajo los 24 meses de vida, no afectan la portación de mucosas y se indican bajo ciertas condiciones de riesgo de infecciones por *S.pn.* En cambio, el proceso de conjugación genera una respuesta inmunológica eficiente desde los primeros meses de vida, son más inmunogénicas, generan memoria inmunológica adecuada (respuesta T dependiente) y producen inmunidad a nivel de mucosas por lo que impactan en la portación. Además son bien toleradas, con escasas reacciones adversas y son combinables con las vacunas del plan ampliado de inmunizaciones (PAI). La conjugación más frecuentemente utilizada es con la proteína CRM 197 (toxido diftérico mutante) y por lo complejo de su desarrollo se eligen los serotipos más prevalentes en su escenario de origen. Dada la irregular distribución de estos en el mundo, la eficacia es variable en cada uno de ellos.

En este momento existe en forma comercial sólo un producto con siete serotipos, con el que se han desarrollado la mayoría de los estudios. Se están desarrollando productos con 9, 10 y 11 valencias que deberán optimizar el rendimiento en diferentes escenarios. Los siete serotipos incluidos actualmente son: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F. Construida de esta manera la cobertura estimada es de 80% en USA-Cánada, 60% en Europa, 57% en Chile y 30% en Asia. Adicionalmente se conoce el concepto de serotipo relacionado: dada la similitud antigenica entre algunos, la cobertura vacinal se extiende a otros no incluidos en la vacuna. En Chile, esta cobertura en determinados grupos etáreos puede llegar hasta 73% para enfermedades invasoras.

Expectativas puestas en las vacunas conjugadas:

Los menores de 36 meses son los más afectados por las infecciones neumococicas. En ellos se concentra la mayor incidencia y la mayor resistencia a antimicrobianos. Para ello, resulta relevante el desarrollo de vacunas conjugadas a las que nos referiremos a partir de ahora. Los escenarios clínicos de las enfermedades por *S.pn.* son complejos. Por ello, las expectativas puestas en el desarrollo de estos productos son:

- 1.-** Prevención de enfermedades potencialmente fatales: infecciones invasoras y neumonía.
- 2.-** Control de enfermedades menos severas pero, de alta prevalencia: otitis.
- 3.-** Reducción de la portación y transmisión de *S.pn.*: protección indirecta de otros grupos de riesgo (efecto rebaño).
- 4.-** Reducción de la diseminación de cepas de *S.pn.* resistentes a antibióticos: manejo de la resistencia.

Infecciones invasoras: la vacuna actualmente disponible con siete valencias fue licenciada en USA en febrero de año 2000. Los estudios previos a su aplicación masiva mostraron una eficacia por protocolo de 97,4% para enfermedades neumococicas invasoras por los serotipos incluidos y de 93,9% en niños con al menos 1 dosis (intención de tratamiento por protocolo) (5). Este estudio, doble ciego, controlado, incluyó a 37.000 lactantes que se vacunaron a los 2, 4, 6 meses más una cuarta dosis entre los 12 y 15 meses de edad. En su población incluyó a niños prematuros (4340, entre 32 y 37 semanas) y de bajo peso de nacimiento (1756, entre 750 y 2500 gr.); en ellos demuestran un mayor riesgo significativo de enfermedad invasora, respuesta inmunogénica similar a niños nacidos a término o con peso adecuado, sin mayor número de reacciones adversas y una eficacia protectora de 100% para enfermedades invasoras por serotipos de la vacuna (11)

Los estudios de seguimiento posterior a su licenciatura muestran una importante reducción de casos: al 2005, 77% menos de enfermedades invasoras en menores de un año, 82% en niños de un año de vida, 75% en niños de dos años, 61% en los de tres años y 26% en los de cuatro años (diferencias dadas por la progresiva cobertura, diferencias de serotipos, etc.). Pero, al considerar sólo los serotipos de la vacuna su aislamiento se ha reducido en 98% en menores de cinco años (2005) y sin evidencias de un incremento de serotipos no vacinales.(12,13,14). La principal fortaleza de la vacuna está en la prevención de enfermedades invasoras por los serotipos de la vacuna. En nuestro país la cobertura adicional de los serotipos 1 y 5 es importante por estar entre los más prevalentes. El desarrollo de futuros productos apunta en esa dirección.

Neumonía: el real impacto en el control de este problema ha sido más difícil de evaluar. La falta de definiciones claras, lo difícil de demostrar la etiología y los múltiples agentes causantes apuntan en este sentido. Probablemente además opera el fenómeno de reemplazo: el nicho ecológico desocupado por un serotipo de la vacuna es ocupado por otro serotipo. La eficacia es diferente en distintos escenarios: para la vacuna 7 valente en USA se estima en 20,5% en menores de cinco años. La

mayor reducción ocurre en el primer año de vida (32,2%) y en el segundo (23,4%). Posteriores revisiones de la definición radiológica según parámetros de la OMS con fines de estandarización para estudios epidemiológicos estiman la eficacia en 30,3% (15, 16). Pruebas con vacuna 9 valente en La Gambia, África, muestran una reducción de 37%, cifra que logra incluso impactar en la mortalidad infantil global del país (17). En un problema tan complejo, pero de alta prevalencia, la reducción probada a la fecha es un impacto importante del punto de vista epidemiológico.

Otitis Media Aguda: en los estudios de eficacia en E.E.U.U., en niños con esquema completo de vacunas se reducen las visitas por otitis en 7,8% y uso de antibióticos en 5,7%. Las visitas por otitis recurrentes se reducen mejor a mayor número de episodios: tres episodios en seis meses se reducen en 10% y 10 episodios en 26%. La instalación de tubos de timpanostomía se reduce en 24% (18). En estudios en niños finlandeses, la eficacia en reducir las otitis por diagnóstico clínico es de 6%, de otitis neumococcicas 34% y de otitis por serotipos vacinales de 57%. Pero, aumentan las otitis por serotipos no incluidos en la vacuna (34%) por fenómeno de reemplazo que impacta negativamente en el rendimiento de la vacuna (19). En nuestro país no contamos con estudios similares. En el trabajo de etiología de otitis antes mencionado (4), un 49% de los neumocosos aislados corresponden a serotipos vacinales, lo que permite estimar un impacto de 20% en el total de otitis. Pero, al no contar con estudios dirigidos no podemos estimar el fenómeno de reemplazo que reduciría las proyecciones iniciales de eficacia (4).

En suma, la eficacia en otitis es menos obvia y más compleja: claramente reduce la enfermedad por serotipos de la vacuna, pero se elevan los no vacinales e incluso existen reportes de aumento de las otras etiologías (*H. Influenzae* sp y *M. Catarrhalis*). La mayor parte de la resistencia a antibióticos se concentra en los serotipos de la vacuna, por lo que su indicación reduce el problema (20). Las otitis recurrentes son mejor controladas por la vacuna, probablemente por la mayor relevancia de *S. pn.* en su etiología y por ende una relevante reducción en timpanostomías.

En una patología de tan alta prevalencia y con tan alto consumo de antibióticos, el impacto en la reducción total de visitas y de cirugías de oído medio podría considerarse marginal pero, no es menor. Estudios de costo-eficacia en esta área avalan su indicación en otros países al analizar el problema de la enfermedades neumococcicas como un todo (21, 22, 23).

Portación nasofaríngea: se han realizado estudios con 5, 7, 9 y 11 valencias. En todos ellos se reduce significativamente la portación de serotipos vacinales. Esto tiene particular importancia en el efecto de rebaño, en la diseminación de cepas menos resistentes a los antimicrobianos y menor probabilidad de desarrollar enfermedad por *S. pn.* resistente en el huésped. Pero, se elevan los no incluidos en la vacuna (reemplazo).

Efecto Rebaño: este ocurre cuando las personas vacunadas en una

población, indirectamente protegen a los no vacunados al impedir la transmisión del agente. El control de la portación nasofaríngea en el niño vacunado, con todas sus limitaciones, ha impactado en otros grupos etáreos. Al generar inmunidad de mucosas serotipo específicas se reduce la diseminación del agente a otros grupos potencialmente susceptibles de enfermar. En poblaciones de E.E.U.U. con programa regular de vacunación en niños, se aprecia una significativa reducción de los aislamientos de serotipos de la vacuna en sitios normalmente estériles en los adultos: desde 1998 a 2005, 34% menos en población de 65 años y más, 16% en adultos de 40 a 64 años y 48% en adultos de 18 a 39 años. No se elevan los aislamientos de serotipos no vacinales. (24, 25, 26). El uso regular de la vacuna en niños ha beneficiado a los adultos.

En los menores de 60 días de vida, se informa una reducción de 42% de aislamiento de serotipos vacinales desde su introducción. Tampoco se aprecia elevación de serotipos no vacinales. La modificación muestra una tendencia similar a los otros grupos etáreos que no son objetivo específico de la vacuna. Estos datos sugieren que los menores de 60 días, también se benefician del efecto rebaño (27).

Resistencia a antimicrobianos: La creciente resistencia a penicilina de *S. pn.* es un problema universal (5, 28). Como se describió en la sección de epidemiología nacional, existen diferencias de susceptibilidad entre los diferentes serotipos. El perfil de resistencia a antimicrobianos en una comunidad estará dado por la distribución de los serotipos y la capacidad de controlar la resistencia por las vacunas, estará dada por la cobertura de los más resistentes. La mayoría están incluidos en la vacuna 7 valente. La vigilancia de alta resistencia a penicilina en enfermedades invasoras desde la introducción de la vacuna en E.E.U.U., muestra una reducción de 15 a 5% (29, 30). En la vigilancia de SIREVA a nivel latinoamericano, 93% de los serotipos más resistentes están en la vacuna heptavalente y 96% en nuestro país.

La vacuna logra manejar el problema de la resistencia a penicilina. Es otra variable a considerar en su indicación: la reducción de la enfermedad por *S. pn.* es variable en los distintos escenarios, pero al darse en niños vacunados existe una alta probabilidad que sea por agentes sensibles a penicilina.

Recomendaciones y esquemas de uso de la vacuna conjugada heptavalente:

Recomendaciones.

- 1.- Todos los menores de 24 meses.
- 2.- 24 a 59 meses con las siguientes condiciones.
 - a. Asplenia.
 - b. VIH.
 - c. Otras inmunodeficiencias.

Inmunodeficiencias congénitas.
Inmunodeficiencias adquiridas (Cáncer, Transplantes, uso de corticoides).
S. nefrótico o insuficiencia renal.

TABLA 1/ INCIDENCIA ANUAL Y TENDENCIA POR GRUPO ETÁREO DE ENFERMEDADES INVASORAS (EI) POR S.PN. EN LA REGIÓN METROPOLITANA, CHILE: 1994 – 2004. (6)

	Población anual de niños de 0 a 59 meses	0 - 5 meses		6 - 35 meses		36 - 59 meses		Todos: 0 to 59 meses		
		Casos EI	Incid. Anualx10 ⁵	Casos EI	Incid. Anualx10 ⁵	Casos EI	Incid. Anualx10 ⁵	Casos EI	(% serotipificados)	Incid. Anulax10 ⁵
1994	578.757	47	81,7	37	12,9	12	5,1	96	(62,5)	16,6
1995	580.855	32	55,9	58	20,2	16	6,8	106	(76,4)	18,2
1996	568.998	38	68,1	66	23,5	13	5,6	117	(40,2)	20,2
1997	557.151	35	64,4	77	28,0	10	4,4	122	(55,7)	21,9
1998	545.294	34	64,2	80	29,8	21	9,4	135	(58,5)	24,8
1999	533.442	35	67,9	91	34,7	21	9,6	147	(85,0)	27,6
2000	521.594	25	49,9	78	30,3	20	9,3	123	(93,5)	23,6
2001	518.101	32	63,7	102	40,0	18	8,5	152	(95,4)	29,3
2002	514.608	10	19,8	113	44,4	8	3,8	131	(96,2)	25,5
2003	511.116	33	65,3	101	39,8	23	11,1	157	(95,5)	30,7
2004	507.624	22	43,4	129	51,0	28	13,7	179	(96,6)	35,3
Prom	539.776	31,2	59,0	84,7	31,8	17,3	7,8	133,2	(79,8)	24,7
DS			15,5		10,6		2,9			5,3
X ² Tendencias			0,008		<0,001		<0,001			<0,001

La incidencia de las enfermedades invasoras en pediatría, en la Región Metropolitana, muestra una clara tendencia al alza en los 11 años de vigilancia.

TABLA 2/ ESQUEMAS DE VACUNACIÓN

Edad de 1 ^a dosis (meses)	Serie primaria/ intervalos	Refuerzo
2 - 6	3 dosis / 2 meses	12 - 15 meses
7 - 11	2 dosis / 2 meses	12 - 15 meses
12 - 23	3 dosis / 2 meses	No
24 - 59 (sanos)	1 dosis	No
Inmunodeficientes >24 m.	2 dosis / 2 meses	23v. No conj./ 2 meses

d. Enfermedades crónicas.

Cardiopatías, especialmente cianóticas.
Enfermedad pulmonar crónica. Asma, Fibrosis quística.
Fístulas de LCR.
Diabetes mellitus.

Esquemas de uso:

Idealmente se indica a partir de los dos meses de vida, en un esquema de 4 dosis: a los 2, 4, 6 y 12-15 meses y en conjunto con las vacunas del plan ampliado de inmunizaciones sin que se eleve la reactogenicidad, ni interfiera con la respuesta inmune a otros antígenos (Tabla 2 Esquemas de Vacunación). Según la edad de indicación de la primera dosis pueden operar diferentes esquemas.

TABLA 3/ EFICACIA DE LA VACUNA SEGÚN NÚMERO Y EDAD DE LAS DOSIS

Esquema (edad en meses de aplicación)	Eficacia %	IC 95%
1 dosis ≤ 7 meses	73	43,87
2 dosis ≤ 7 meses	96	88,99
3 dosis ≤ 7 meses	95	88,98
*1 dosis ≤ 7 meses, 1 dosis 7/11 meses, 1 dosis 12/16 meses	100	88,100
2 dosis ≤ 7 meses. 1 dosis 12/26 meses	99	86,100
*3 dosis ≤ 7 meses, 1 dosis 12/16 meses	100	94,100

*Recomendados por Comité Americano de Inmunizaciones

Pacientes inmunodeficientes menores de 24 meses (ej. VIH, S. Nefrótico, inmunodeficiencias congénitas, transplantados, etc.) usan el mismo esquema de los niños sanos. En los mayores de 24 meses se recomiendan dos dosis separadas por dos meses y un refuerzo dos meses después con vacuna 23 valente no conjugada a fin de optimizar la respuesta inmune. El costo de la vacuna ha dificultado su aplicación masiva. Por ello se han intentado diferentes esquemas y su eficacia es variable (Tabla 3

Eficacia de la Vacuna según Número y Edad de las Dosis). Recordemos que la mayor incidencia de enfermedades invasoras por *S.pn.* en nuestro medio se produce entre los seis y 11 meses de vida. El esquema ideal es el inicialmente propuesto. La dosis de refuerzo después del año de vida, además de prolongar en el tiempo la protección es especialmente importante en el control de la portación nasofaríngea de los serotipos de la vacuna y eficacia del efecto rebaño (31).

Reacciones adversas:

- Reacciones locales en los días siguientes a la aplicación: eritema (10%), induración (10%), dolor (20%).
- Fiebre: de 38° C. o más (15 a 25%).
- Reacciones adversas severas: no descritas.

PROBLEMAS PENDIENTES Y EN DESARROLLO

- El problema del reemplazo por serotipos no incluidos en la vacuna está confirmado en portación nasofaríngea, otitis y probablemente en neumonía. No se ha demostrado en enfermedades invasoras. Pero, se reporta en la literatura un incremento significativo del serotipo 19A en los últimos años de la vigilancia y con modificaciones estructurales en su genotipo que modifican la expresión de su antígeno capsular. Inicialmente se le consideraba un serotipo relacionado con 19F y por tanto susceptible de ser cubierto por la vacuna. Esta nueva forma de presentación de su antígeno modifica esta relación. Además es frecuente en portación nasal y es altamente resistente a antibióticos (32). El impacto de esta situación y otras similares que puedan presentarse como fenómeno de reemplazo en infecciones invasoras obliga a mantener una vigilancia permanente (33).

-La protección indirecta en adultos ha resultado beneficiosa, pero no tanto como el conseguido por la vacunación directa. La extensión de su uso en adultos es una tarea pendiente dada la mayor eficiencia antigénica, especialmente en población inmunodeficiente.

- Estudios de costo eficacia: existe importante información en este sentido a nivel internacional, que avalan su uso. Faltan estudios en nuestro país a nivel global como con enfoque de riesgos que avalen su uso a nivel masivo o focalizado.

- La vacuna conjugada ha demostrado eficacia variable en el control de los diferentes escenarios de la enfermedad neumocócica. La tarea pendiente quizás más relevante es lograr la implementación de vacunas con cobertura para un mayor número de serotipos y adecuados a los distintos escenarios. Existen numerosas publicaciones con 9 y 11 valencias, sin que a la fecha se comercialicen. En nuestro país, CVD-Chile está estudiando un producto con 10 valencias con los serotipos más prevalentes en nuestro medio.

- Los distribución de los serotipos varían en el tiempo en un mismo escenario. Esta situación es dinámica y afectará la cobertura de las vacunas como el perfil de resistencia a antimicrobianos. Por ello, la

vigilancia debe ser permanente.

- Duración de la inmunidad: aún no claramente establecida en el largo plazo, los esquemas en uso logran niveles de protección durante el período definido como de mayor riesgo.

- Conducta clínica frente al niño con sospecha de bacteremia oculta: *S.pn.* es la principal causa en los menores de tres años. Existen diferentes protocolos para la definición de riesgo de bacteremia oculta, los estudios necesarios y la conducta terapéutica. En poblaciones con alta cobertura de vacunación, la reducción del problema ha hecho replantear las conductas basadas en riesgo de enfermedad (34, 35). El problema no está bien definido en nuestro medio por lo que se recomienda mantener los protocolos previamente definidos. En el niño vacunado, la probabilidad de ocurrencia será menor y probablemente por *S.pn.* sensible a penicilina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1/ Lagos, Rosanna; San Martín, O; Erazo, A; Avendaño, A; Levine, M.; Grupo de trabajo colaborativo para el diagnóstico de infecciones pneumocócicas del niño. Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños chilenos: Proyecciones clínicas y de salud pública. *Rev Chil Infect* (2001); 18 (Supl. 1): 15-21.
- 2/ Levine, Myron m. md, dtph; Lagos, Rosanna md; Levine, Orin s. phd; et al. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Infections in Infants and Young Children in Metropolitan Santiago, Chile, a Newly Industrializing Country. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 April;17(4):287-293.
- 3/ Lagos R, Munoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Dec;21(12):1115-23.
- 4/ Rosenblut, A. MD; Santolaya, M.E., MD; González, P., MD; Corvalán, V., MD; Avendaño, L.F.,MD; Martínez, M.A., MD; Hormazábal, J.C., MD. Bacterial and viral etiology of acute otitis media in Chilean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 May 20(5): 501-507.
- 5/ Skarmeta, M., Lagos, R. Estudio de la Susceptibilidad de 404 Cepas Invasoras de *Streptococcus pneumoniae* frente a 16 Antimicrobianos. XXII Congreso Chileno de Infectología. P:Varas, Octubre, 2005.
- 6/ Lagos, R.; Muñoz, A.; Heitmann, I.; Loyola, H.; Lenvine M.M.; Secular Variations in Age Incidente and Serotypes causing Invasive Pneumococcal Disease in Children 0 to 59 months of Age in the Metropolitan Region, Chile. 5th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases. April, 2006. Alice Spring, Australia.
- 7/ Skarmeta, M.; Herrera, P.; Factores pronósticos en Meningitis Aguda Bacteriana en el Niño. *Rev. Médica de Chile*. 1998; 126: 1323-1329.

- 8/** Hortal M, Lovgren M, de la Hoz F, Agudelo CI, Brandileone MC, Camou T, Casagrande S, Castaneda E, Corso A, Echaniz G, Hormazabal JC, Pace J, Palacio R, Perez-Giffoni G, Ruvinsky R, Di Fabio JL; PAHO SIREVA-Vigia Study Group. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in six Latin American countries: 1993-1999 surveillance. *Microb Drug Resist*. 2001 Winter;7(4):391-401.
- 9/** Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, Echaniz-Aviles G, Noemi M, Barajas C, Heitmann I, Hormazabal JC, Brandileone MC, Dias Vieira VS, Regueira M, Ruvinsky R, Corso A, Lovgren M, Talbot JA, De Quadros C. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. Pan American Health Organization. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Oct;20(10):959-67.
- 10/** Steven Black, MD; Henry Shinefield, MD; Bruce Fireman, MA; Edwin Lewis, MPH; Paula Ray, MPH; John R. Hansen, BA; Laura Elvin; Kathy M. Ensor, RN; Jill Hackell, MD; George Siber, MD; Frank Malinoski, MD, PHD; Dace Madore, PHD; Ih Chang, PHD; Robert Kohberger, PHD; Wendy Watson, MD; Robert Austrian, MD; Kathy Edwards, MD; The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 March; 19 (3) 187- 195.
- 11/** Henry Shinefield, MD; Steven Black, MD; Paula Ray, MPH; Bruce Fireman, MA; Joan Schwalbe, MS; Edwin Lewis, MPH. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. . *Pediatr Infect Dis J*. 2002 March; 21 (3): 182 - 186.
- 12/** Whitney, C. Impact of Pneumococcal Disease. Disease Burden and Effect of Conjugate Vaccination. Chile, October 2006.
- 13/** A Reingold, MD, California Emerging Infections Program, Oakland, California T Pilishvili, MPH, Office of Surveillance, Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network; CG Whitney, MD, M Moore, MD, Div of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases; DC Burton, MD, EIS Officer, CDC. Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Invasive Pneumococcal Disease-United States, 1998-2003 *MMWR*, September 16, 2005 / 54(36):893-897.
- 14/** Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine*. 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-79-80.
- 15/** Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Sep;21(9):810-5.
- 16/** Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; Sep;25(9):779-81.
- 17/** F T Cutts, S M A Zaman, G Enwere, S Jaffar, O S Levine, J B Okoko, C Oluwalana, A Vaughan, S K Obaro, A Leach, K P McAdam, E Biney, M Saaka, U Onwuchekwa, F Yallop, N F Pierce, BMGreenwood, R A Adegbola, for the Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46.
- 18/** Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jan;22(1):10-6.
- 19/** Eskola J, et al from Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):403-9.
- 20/** Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. : *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;12(6):488-94.
- 21/** Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine*. 2000 Dec 8;19 Suppl 1:S83-6.
- 22/** Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine*. 2004 Mar 12;22(9-10):1138-49.
- 23/** Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21(23):3273-81.
- 24/** Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2043-51
- 25/** Whitney, C. Global Impact of Pneumococcal Disease. Disease Burden and Effect of Conjugate Vaccination. Chile, October, 2006.

- 26/** Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, Hennessy TW. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis.* 2006 Jun 1;193(11):1487-94. Epub 2006 Apr 27.
- 27/** Poehling, Katherine A. MD, MPH; Talbot, Thomas R. MD, MPH; Griffin, Marie R. MD, MPH; Craig, Allen S. MD; Whitney, Cynthia G. et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Infants Before and After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*, Volume 295(14), 12 April 2006, p 1668-1674.
- 28/** Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Apelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2903-13
- 29/** Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jun;23(6):485-9.
- 30/** Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-79-80.
- 31/** Lockhart SP, Hackell JG, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines: emerging clinical information and its implications. *Expert Rev Vaccines.* 2006 Aug;5(4):553-64.
- 32/** Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B; Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):1988-95. Epub 2005 Nov 1.
- 33/** Toltzis P, Jacobs MR. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am.* 2005 Sep;19(3):629-45.
- 34/** Mintegi S, Benito J, Gonzalez M, Astobiza E, Sanchez J, Santiago M. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2006 Aug;22(8):566-9.
- 35/** Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jul;158(7):671-5.