

Original

Cobertura de la vacuna antineumocócica 23-valente en los mayores de 64 años en el área de Castellón y Valencia

M. Montaner, E. Cantón, N. Diosdado, R. Moreno, P. Ramos, R. Igual, D. González-Granda, J.M. García-Aguayo, M. Canós y M. Gobernado

Unidad de Bacteriología Experimental y Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

RESUMEN

Se ha analizado la distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en muestras clínicas de adultos mayores de 64 años en el área sanitaria de las provincias de Castellón y Valencia desde junio de 1999 a diciembre de 2003. En total se evaluaron 163 cepas, de las cuales el 58,3% fueron invasoras, el 47,24% de origen respiratorio y el 4,9% de exudados. El mayor porcentaje de muestras correspondió al grupo de pacientes de 65 a 75 años (60,7%), y el menor al de los mayores de 85 años (10,4%). En este último grupo, el 53% de las cepas fueron invasoras y el 29,4% se aislaron de esputo. En total se identificaron 21 serotipos y los más frecuentes (>3%) fueron el 3 (22,1%), el 19 (12,9%), el 6 (12,3%), el 9 (8,6%), el 14 (10,4%), el 23 (8%), el 29 (3,7%) y el 18 (3,1%). Cabe destacar que el serotipo 3 fue el más frecuente en todo tipo de muestras excepto en exudados, y que el serotipo 23 no se aisló en sangre. La cobertura de la vacuna 23-valente en este grupo de población es del 88,4%. Los serotipos no incluidos en esta vacuna y aislados en muestras profundas fueron el 16, el 24, el 29 y el 35. No se han observado cambios en la distribución de los serotipos en los cuatro años que duró el estudio. Se debe seguir la vigilancia epidemiológica para detectar si con la vacuna se produce una sustitución de los serotipos.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* - Serotipos - Vacunas

Coverage of the 23-valent pneumococcal vaccine in those older than 64 years of age in the region of Castellón and Valencia, Spain

SUMMARY

The different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adults aged over 64 years in the Valencia and Castellon health region of Spain from June 1999 to December 2003 were analyzed. A total of 163 strains were evaluated; 58.3% were invasive, 47.24% were from respiratory source, and 4.9% were from exudates. The greatest percentage of samples was obtained from the group of patients aged 65 to 75 years (60.7%), while the lowest percentage was obtained from the group of patients aged over 85 years (10.4%). In the latter group, 53% of the strains were invasive and 29.4% were isolated from sputum. A total of 21 serotypes were identified, with the most common (> 3%) being: serotype 3 (22.1%); serotype 19 (12.9%); serotype 6 (12.3%); serotype 9 (8.6%); serotype 14 (10.4%); serotype 23 (8%); serotype 29 (3.7%); and serotype 18 (3.1%). Serotype 3 was the most common serotype found in all samples, with the exception of exudate, while serotype 23 was not isolated in blood. In this population group, the coverage of the 23-valent vaccine was 88.4%. Serotypes not included in this vaccine but isolated from invasive samples were serotypes 16, 24, 29 and 35. No changes were observed in serotype distribution over the 4-year period of the study. However, it is necessary to continue epidemiological monitoring to determine whether serotype substitution occurs.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* - Serotypes - Vaccines

INTRODUCCIÓN

Desde su aislamiento simultáneo por Pasteur y Sternberg en 1881, *Streptococcus pneumoniae* está considerado como una de las bacterias más comunes en las enfermedades infecciosas del ser humano. Como colonizador habitual de la nasofaringe lo encontramos en el 30% de los adultos sanos y el 60% de los niños sanos (1), siendo frecuente que un determinado serotipo de los 90 distintos que podemos encontrar pueda permanecer en la nasofaringe durante largos periodos de tiempo (2), y desde allí dispersarse a otros tejidos próximos produciendo infecciones neumocócicas, o bien transmitirse por contacto de persona a persona.

Todos los grupos de población presentan riesgo de infección por *S. pneumoniae*, pero son los ancianos, los pacientes con enfermedades crónicas y los individuos inmunodeprimidos los que tienen mayor riesgo de infección neumocócica. La mayor incidencia de infecciones virales de vías respiratorias, junto con el deterioro de los mecanismos de defensa relacionados con la edad, son las causas de este aumento de incidencia. Las dos infecciones más importantes que produce *S. pneumoniae* en los ancianos son neumonía y meningitis, siendo este microorganismo el principal causante de la última, con una tasa de mortalidad del 30% en los adultos y superior en los mayores de 70 años (3).

En Estados Unidos, en 1990, aproximadamente un millón de enfermos dados de alta hospitalaria habían sido diagnosticados de neumonía como primer diagnóstico. De ellos, la mitad correspondían a mayores de 65 años y el 5% fallecieron (3).

En España, el 21,4% de las neumonías notificadas al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria en 1996 correspondieron a *S. pneumoniae* (4). En el adulto la incidencia oscila entre dos y diez casos por mil habitantes, requiriendo hospitalización un 35%, con una mortalidad del 5% al 35%, dependiendo de la edad y las enfermedades de base (5).

Los datos del proyecto EPINE (1990-1994) indican que las neumonías representan el 13% a 16% de las infecciones comunitarias que requieren hospitalización (6). En la Comunidad Valenciana, desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 1996, el número de hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasora en los mayores de 65 años fue de 5052, lo que representa una incidencia anual en los mayores de 65 años de 488 por 100.000 habitantes (media de España = 523), con una tasa de mortalidad entre el 8,9% (65-74 años) y el 32,3% (>85 años) (7). Hay que tener presente que las dificultades de diagnóstico de las neumonías infravalora el impacto que representa el neumococo en esta enfermedad, ya que el 80% de los diagnósticos de neumonía adquirida en la comunidad corresponden a microor-

ganismos sin especificar, estimándose que un 30% a 50% son causadas por *S. pneumoniae*. Si a estos datos de incidencia añadimos que cada episodio de neumonía neumocócica invasora en este grupo de edad requiere una media de 11,5 días de ingreso hospitalario, se concluye que estamos ante un problema de salud pública que, por su morbilidad, mortalidad y coste económico, podemos catalogar de primer orden. Es por ello que las medidas preventivas mediante la implantación de programas de vacunación neumocócica, como recomiendan los principales organismos científicos, constituyen una opción terapéutica muy interesante y de relación coste-beneficio favorable (8). Para efectuar una vacunación adecuada es necesario conocer y actualizar la prevalencia de los distintos serotipos en un área determinada, para conocer la cobertura de las nuevas vacunas anti-neumocócicas, la conjugada heptavalente (VCN 7-v) y la polisacáridica 23-valente (VCN 23-v), y así vigilar y actualizar los posibles cambios, como consecuencia de la vacunación, en los serotipos prevalentes detectados previamente. Esto es lo que ha constituido la base del presente trabajo, llevado a cabo en población mayor de 64 años del área valenciana.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante un periodo de cinco años (junio de 1999 a diciembre de 2003) se recogieron un total de 163 aislamientos de *S. pneumoniae* procedentes de los laboratorios de microbiología de siete centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana: el Hospital Universitario La Fe de Valencia, el Hospital de la Ribera de Alzira, el Hospital Francisco de Borja de Gandía, el Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, el Hospital General y el Hospital La Plana de Castellón, y el hospital de Requena. Estos hospitales, según datos disponibles del año 2001, atienden a una población de 1.397.763 personas, 245.797 de ellas mayores de 64 años. Los aislamientos procedían de muestras biológicas de adultos mayores de 64 años con infecciones adquiridas en la comunidad social, atendidos en las diferentes unidades clínicas de esos hospitales. Estos centros, a través de sus Servicios de Microbiología, remitían por transporte especial urgente las cepas aisladas al Hospital Universitario La Fe de Valencia, encargado de comprobar los resultados de las pruebas de sensibilidad y realizar la serotipificación.

Identificación de los aislamientos

Los aislamientos, a su llegada al centro de referencia, se sembraron en medio de agar Mueller-Hinton suplementa-

do con un 5% de sangre de carnero (AS) y se incubaron durante 24 horas a 35-36 °C en atmósfera con un 5% de CO₂ para comprobar su pureza e identidad, lo que se confirmó mediante la sensibilidad a la optoquina (halo de inhibición >20 mm), hemólisis alfa y solubilidad de las sales biliares. Posteriormente, las cepas identificadas se suspendieron en un medio de leche descremada (*Skim Milk*, Difco) y se guardaron congeladas a -80 °C para su conservación y estudios adicionales. De cada paciente se obtuvieron los datos referentes a edad, sexo y origen de la muestra. Los aislamientos recogidos de un mismo paciente se consideraron como un único aislamiento tras comprobar que el serotipo era el mismo en todas las muestras.

Serotipificación

La determinación del serotipo se realizó mediante la reacción de la cápsula de Neufeld, basada en una reacción de precipitación entre el polisacárido capsular y el anticuerpo homólogo, que confiere propiedades refractivas a la cápsula del neumococo, que vista al microscopio, con ayuda o no de colorantes, aparece hinchada y refringente. Los sueros antineumocócicos se obtuvieron del Statens Serum Institute (Copenhague, Dinamarca); el lote consta de un *omniserum* (mezcla de todos los serotipos de neumococos), nueve sueros polivalentes (A-I), que reacciona con 8-14 serotipos, y 46 serotipos o serogrupos (25 tipos y 21 serogrupos). La reacción con el *omniserum* constituyó una prueba adicional de identificación bacteriana. Los aislamientos correctamente identificados que no reaccionaron con el *omniserum*, ni con ninguno de los nueve sueros polivalentes (A-I), se consideraron neumococos no tipificables. Antes de etiquetar-

los como no tipificables se resembraron y se repitió todo el proceso hasta tres veces.

RESULTADOS

Origen de las muestras

Se evaluaron 163 cepas procedentes de los siete hospitales participantes en el estudio. Del total de cepas evaluadas, el 31,3% correspondían a mujeres y el 68,8% a hombres. El 58,3% de las cepas fueron invasoras y se aislaron en muestras normalmente estériles (sangre, LCR y aspirado broncoalveolar); el 47,24% fueron de origen respiratorio y el 4,9% de exudados (conjuntivales, óticos y de herida).

En la Fig. 1 se muestra el porcentaje de cepas aisladas en las diferentes muestras en cada grupo de edad. El mayor porcentaje de aislamientos correspondió al grupo de 65 a 75 años (60,7%) y el menor al grupo de mayores de 85 años (10,4%); al grupo de 76 a 85 años correspondió el 28,8%. La mayoría de las cepas fueron de origen invasor (58,2%), el 35% se aislaron en esputo y el 10% en exudados. En el grupo de los mayores de 85 años, el 53% de las cepas aisladas fueron invasoras y es el grupo con menor porcentaje de cepas aisladas en esputo (29,4%).

Distribución de los serotipos

En la Tabla 1 se muestra la distribución de los serotipos en las diferentes muestras evaluadas. Se identificaron en total 21 serotipos/serogrupos, y de ellos ocho se aislaron con una frecuencia >3% y representan el 81,1% de los aislamientos. Los dos serotipos más frecuentes se aislaron en

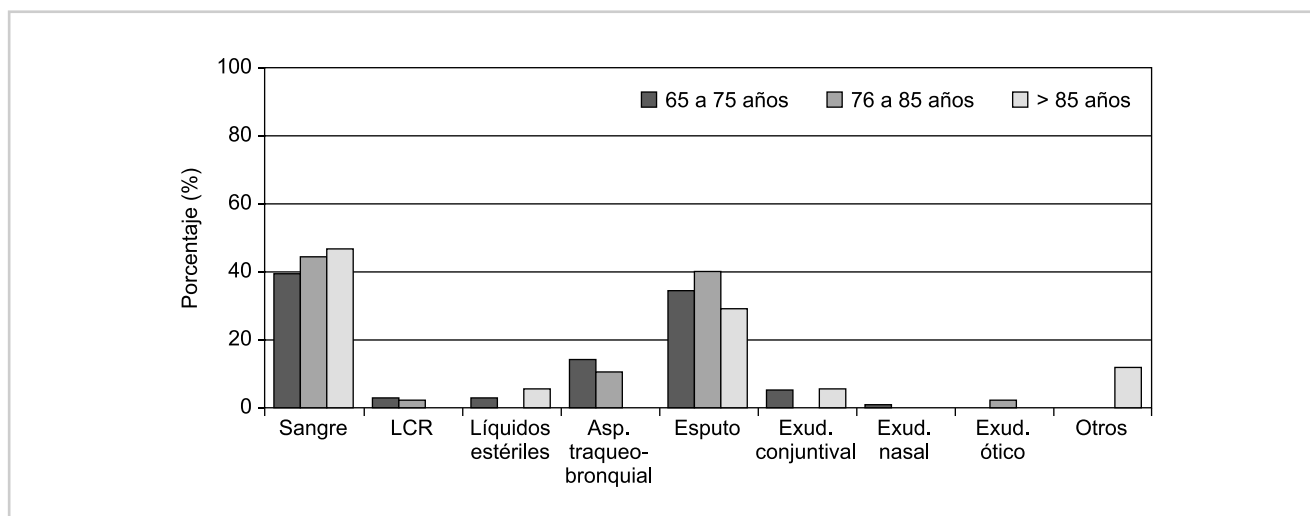


Figura. 1. Porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* distribuido por grupos de edad y muestra.

Tabla 1. Distribución de los serogrupos/serotipos de *S. pneumoniae* por tipo de muestra.

Serotipo	Nº de cepas									Total
	Sangre	LCR	Líquido estéril	Aspirado traqueobronquial	Espujo	Exudado conjuntival	Exudado nasal	Exudado ótico	Otros	
3	14	1	2	1	17				1	36
4	2			1						3
6	8			2	8	2				20
7	1									1
8	1								1	2
9	6			3	5					14
10					1					1
11	1				3					4
14	9	1		2	4		1			17
15			1		1					2
16	1	1								2
17	1			1						2
18	3			2						5
19	9	1		4	6	1				21
20	1				1					2
21					1					1
22					1					1
23			1	2	7	3				13
24	1			1	1					3
29*	3				2			1		6
35	1									1
No tipificables	6									6
Total	68	4	4	19	58	6	1	1	2	163

*Los serotipos 29, 35 y 42 suelen tener reacción cruzada, y cuando esto ocurrió se consideraron serotipo 29.

el 35% de las muestras. Los serotipos más frecuentes (porcentaje >3%) fueron, por orden de frecuencia, el 3 (22,1%), el 19 (12,9%), el 6 (12,3%), el 9 (8,6%), el 14 (10,4%), el 23 (8%), el 29 (3,7%) y el 18 (3,1%). La frecuencia de aislamiento cambió ligeramente a lo largo de los años, pero el serotipo 3 siempre fue el más frecuente. Entre los que se aislaron con una frecuencia <3% debemos destacar los serotipos 1 y 7, que se aislaron sólo en una ocasión. Los demás serotipos pertenecían a muestras de exudados. En cuanto a la distribución de los serotipos en las diferentes muestras, observamos que el serotipo 3 fue el más frecuente en todas ellas, pero no se aisló en exudados. El serotipo 23 se aisló en muestras respiratorias y en tres ocasiones en exudado conjuntival, y fue el único de los serotipos más frecuentes que no se aisló en sangre. En la Tabla 2 se muestra el número de cepas de cada serotipo aisladas en los distintos grupos de edad. La distribución es prácticamente la misma. El serotipo 23 se aisló sobre todo en el grupo de 65 a 75 años (84,6%), y los no tipificables se aislaron en sangre y en el grupo de los mayores de 85 años. En la Fig. 2 se representa el porcentaje de serotipos más frecuentes en las

cepas invasoras junto con el porcentaje acumulado de la cobertura de la vacuna polisacáridica 23-valente. Los serotipos no incluidos en la vacuna y aislados en cepas invasoras fueron el 16, el 24, el 29 y el 35.

DISCUSIÓN

Aunque se han descrito 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, sólo un grupo de ellos son causa de la mayoría de las enfermedades producidas por este microorganismo. La distribución y frecuencia con que se aíslan depende de diferentes factores, como son el área geográfica, los grupos de edad y el tipo de muestra, entre otros. Por ello es conveniente determinar la distribución de los serotipos en los diferentes grupos de edad con el fin de conocer la cobertura de las vacunas antineumocócicas, ya que sólo incluyen un determinado número de serotipos. Además, los serotipos prevalentes pueden variar con el paso del tiempo (9) y por tanto modificar la cobertura de las vacunas, con la consiguiente variación de los resultados de las campañas de vacunación.

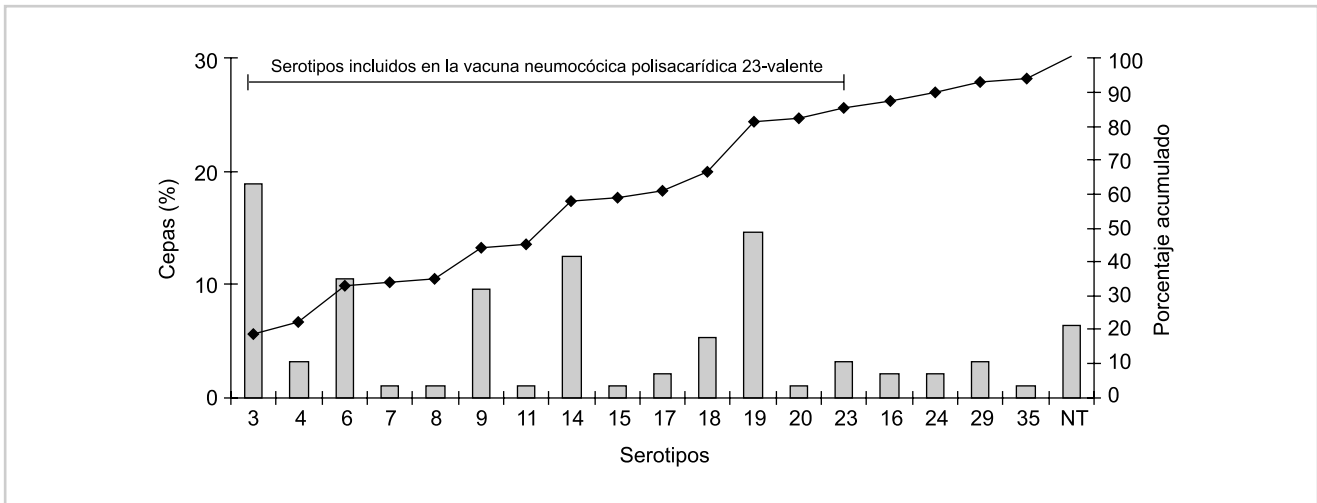


Figura 2. Distribución de serotipos (barras) y porcentaje acumulado de éstos (línea) en las cepas invasoras de *S. pneumoniae*.

En este trabajo se ha estudiado la distribución de los serotipos más prevalentes en la población mayor de 64 años del área sanitaria de Valencia y Castellón en distintos tipos de muestras. Los serotipos aislados con más frecuencia fueron el 3, el 6, el 19, el 23, el 9 y el 29. El serotipo 3 siem-

pre fue el más frecuente en este grupo de edad durante los cinco años estudiados y también lo fue en todo tipo de muestras, excepto en las de origen respiratorio, donde no se aisló ninguna cepa de este serotipo, en las cuales el serotipo más frecuente fue el 23; la mayoría se obtuvieron en el grupo de 65 a 75 años (84,6%). Debemos destacar que el serotipo 23 no se aisló en sangre ni en LCR, a pesar de ser las muestras más comunes (58,2%); sólo se aisló una cepa en líquidos estériles. El serotipo 23, junto con el 14, son los más resistentes a los antibióticos (10). En el grupo de los menores de 15 años el serotipo 3 ocupa el quinto lugar de frecuencia en el mismo periodo de tiempo estudiado (10). Comparando con los resultados obtenidos en un estudio anterior (1979-1980), los serotipos más frecuentes eran el 6, el 14, el 23 y el 3, y esta distribución era homogénea en toda la población estudiada (niños y adultos) (11). En los años 1999 y 2000, los más frecuentes eran el 19, el 6, el 23, el 14, el 3 y el 9 (6, 14, 19 y 23 en las muestras de origen respiratorio y 14 y 19 en sangre, incluidos niños y adultos) (12), distribución algo diferente a la encontrada actualmente. Esta diferencia puede deberse al grupo de edad aquí estudiado. La cobertura de la vacuna 23-valente en la población estudiada es del 88,34%, y si se consideran únicamente las cepas invasoras la cobertura es del 85,26%. Los serotipos que se han aislado con mayor frecuencia están incluidos en la vacuna 23-valente. En la heptavalente, vacuna más indicada para la población infantil, sobre todo en los menores de 2 años, no está incluido el serotipo 3.

A pesar de que se ha descrito que no todos los serotipos tienen la misma respuesta antigénica y que algunos individuos responden escasamente a la vacuna, por ahora, y debido a su bajo coste, se aconseja la vacunación de las personas mayores de 64 años y revacunar a los dos años (8).

Tabla 2. Distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* por grupos de edad.

Serotipo	Nº de cepas			Total
	65 a 75 años	76 a 85 años	>85 años	
3	18	14	4	36
4	1	2		3
6	15	4	1	20
7	1			1
8		1	1	2
9	10	3	1	14
10	1			1
11	2	2		4
14	10	6	1	17
15	2			2
16	2			2
17	2			2
18	1	3	1	5
19	14	4	3	21
20	1	1		2
21		1		1
22	1			1
23	11	2		13
24	2	1		3
29	1	3	2	6
35	1			1
No tipificables	3		3	6
Total	99	47	17	163

Algunos autores han observado una sustitución o reemplazo de serotipos no incluidos en la vacuna después de implantarla (13, 14); otros, en cambio, no han encontrado reemplazo ni aumento de la enfermedad neumocócica por serotipos no incluidos en la vacuna (15). En nuestra área sanitaria, la vacunación antineumocócica se implantó en octubre del año 2002. Algunos centros de salud vacunaron en 2002 al 10% de los mayores de 64 años de la población que atienden (16). Según el registro nominal de vacunas de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, la cobertura de la vacuna en la población mayor de 64 años al finalizar el año 2003 es del 52,9%. Nuestros datos, aunque sean limitados, no reflejan todavía ningún cambio importante en cuanto a la variación de la frecuencia de serotipos en el año 2003 con respecto a los anteriores. Habrá que esperar más años y seguir la vigilancia epidemiológica para poder determinar si hay sustitución de serotipos.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la técnico de laboratorio Sandra Cuellar Tovar por su ayuda en la realización de este trabajo y la serotipificación de las cepas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fedson, D.S., Musher, D.M. *Pneumococcal vaccine*. En: Plotkin S.A., Mortimer E.A. (Eds.). *Vaccines*. WB Saunders, Filadelfia 1994; 517-564.
2. Musher, D.M. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin R. (Eds.). *Principles and Practice on Infectious Diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone, New York 1995; 1811-1826.
3. Wenger, J.D., Hightower, A.W., Facklam, R.R., Gaventa, S., Broome, C.V., and the Bacterial Meningitis Study Group. *Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of multistate surveillance study*. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-1323.
4. Muñoz, A., Sobrino, L., Velasco, M.L., Cano, R., Mateo, S. *Vigilancia de las neumonías en España*. *Bol Epidem Sem* 1997; 4: 29-36.
5. Gudiol, F. *Neumonía adquirida en la comunidad*. En: *Infecciones en el tracto respiratorio inferior*. *Protocolos Clínicos de la SEIMC*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid; 8-15.
6. Vaqué, J., Roselló, J., Trilla, A. y cols. *Nosocomial infections in Spain: Results of five nationwide serial prevalence surveys (EPINE Project, 1990 to 1994)*. *Nosocomial Infections Prevalence Study in Spain*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 293-297.
7. Monge, V., San Martín, M., González, A. *The burden of community-acquired pneumonia in Spain*. *Eur J Public Health* 2001; 11: 362-364.
8. Artz, A.S., Ershler, W.B., Longo, D.L. *Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults*. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 308-318.
9. Fenoll, A., Jado, I., Vicioso, D. y cols. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990-1996)*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-3454.
10. Cantón, E., Montaner, M., Pérez-Bellés, C. y cols. *Serotipos y sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae en niños del área de Valencia y Castellón: Estudio multicéntrico*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 412-420.
11. Gobernado, M., Igual, R., Marco, V. y cols. *Infecciones neumocócicas. Epidemiología, serogrupos y resistencias*. *Med Clin* 1983; 80 (Suppl. 1): 54-59.
12. Montaner, M. *Determinación de serotipos y patrones de resistencia de Streptococcus pneumoniae en la Comunidad Valenciana*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia 2001.
13. Whitney, C.G. *The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children*. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 961-970.
14. Ling, P., Michaels, M.G., Janosky, J., Ortenzo, M., Wald, E.R. *Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of pneumococcal conjugate vaccine*. *Pediatrics* 2003; 111: 896-899.
15. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B. y cols. *Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. *Pediatr Infect Dis* 2002; 19: 187-195.
16. Montamarta, C., Climent, J.L., Milian, C., Ordas, E., Escrig, J. *Vacunación antineumocócica: Bienio 2001-2 y estudio médico legal en Alcaicer (Valencia)*. 2º Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología, Las Palmas de Gran Canaria 2003.