

Ponencia

Consideraciones sobre la infección neumocócica pediátrica en Navarra

E. Bernaola¹, M. Herranz¹, N. Clerigué¹, L. Torroba², F. Gil¹ y A. Gil-Setas²

Servicios de ¹Pediatría y ²Microbiología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona

ANTECEDENTES

En junio de 2001 se comercializó la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VN7v), constituida por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, con el nombre comercial de *Prevenar*[®].

La infección neumocócica invasora no era ni es recogida ni vigilada por el Centro Nacional de Epidemiología (no es una enfermedad de declaración obligatoria), por lo que no hay datos oficiales sobre su incidencia, características clínicas, mortalidad ni distribución de serotipos, y únicamente el Instituto Carlos III suministra datos de los serotipos que se le envían desde los laboratorios de microbiología de algunos hospitales españoles. Existen estudios retrospectivos locales en algunas comunidades autónomas que son dignos de tener en consideración, y otros con cifras de incidencia mínimas y dudosa eficacia en su recogida.

En este escenario, en junio de 2001 se comercializa la VN7v y se inicia su administración financiada por la sanidad pública en las situaciones recogidas en su ficha técnica. Dado que la vacuna está disponible en las oficinas de farmacia, los niños sanos menores de 24 meses comienzan a ser vacunados por indicación de sus pediatras de una forma progresiva, en especial tras su inclusión en el año 2003 en el calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría (AEP). En la actualidad se calcula que la cobertura vacunal en algunas comunidades autónomas es superior al 50% de la población menor de 2 años. Desde su comercialización, la vacuna ha sido sufragada completamente por los padres de los niños sanos.

Resulta difícil evaluar el número de niños vacunados y las dosis administradas a cada niño, y todos los cálculos que se hagan basándose en el número de dosis vendidas no son nada más que aproximaciones a la verdadera situación vacunal del país. En el año 2004 se produjo un desabastecimiento de vacuna en España que sin duda contribuyó al deficitario cumplimiento de los calendarios vacunales que se iniciaban o debían completarse durante los meses que duró la falta de vacunas en las oficinas de farmacia.

EXPERIENCIA EN ESPAÑA

En España, los datos de que se dispone son incompletos y provenientes en muchas ocasiones de fuentes medianamente fiables, como el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), y parciales de algunas comunidades autónomas que han realizado una vigilancia en concreto de la meningitis neumocócica.

Hay estudios, como el de Navarra y el País Vasco, que partiendo de informes previos a la vacunación han recogido datos de los años posteriores, y hay otras experiencias concretas en Cataluña, Galicia, Andalucía y Madrid que pueden ofrecer una visión algo más objetiva de lo que sucede en nuestro país.

INFORME DE LA COMUNIDAD DE NAVARRA

A partir de junio de 2001, cuando fue comercializada, y en especial tras su inclusión en el calendario vacunal de la AEP en el año 2003, la vacuna se implementa de forma progresiva en el niño sano por indicación de los pediatras y a demanda de los padres. Resulta difícil evaluar el número de niños vacunados y las dosis administradas a cada uno; todos los cálculos basados en el número de dosis vendidas son sólo aproximaciones a la verdadera situación vacunal de Navarra. Se sugiere que en 2005 podían estar vacunados un 50% de los niños menores de 2 años, pero es un porcentaje especulativo.

Los datos de este estudio referentes a Navarra forman parte de la base de datos aportada al Grupo de Estudio de la Enfermedad Neumocócica Invasora Pediátrica del País Vasco y Navarra, que se constituyó por todos los Servicios de Pediatría y Microbiología de los hospitales públicos y privados de ambas Comunidades Autónomas.

Para el análisis de los datos de Navarra (incidencia de la enfermedad, situación de las distintas formas clínicas, incidencia por grupos de edad y sensibilidad antibiótica) se ha utilizado la base de datos creada en colaboración con los Servicios de Microbiología de los hospitales de Navarra. La serotipificación de los neumococos se realizó en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, en Madrid. Los datos clínicos, la situación vacunal y la valoración de los factores de riesgo se comprobaron de la historia clínica de cada paciente y se completaron con llamadas telefónicas a las familias cuando era preciso algún dato que no figurase en ella.

El número de hemocultivos realizados en las Unidades de Urgencias se obtuvo del registro de actuaciones médicas recogidas en los Libros de Urgencias de cada Unidad. Los datos poblacionales son los oficiales de la comunidad.

Resultados

En los datos globales de Navarra según los distintos grupos de edad, llama la atención la no modificación del número de casos hasta el año 2005, con la peculiaridad de que el 95% de los habidos en dicho año fueron producidos por serotipos no vacunales (sólo una bacteriemia por el serotipo 6B).

Es importante destacar que, a diferencia de lo que se ha argumentado en otras sedes por responsables de Navarra, la metodología de la recogida de datos en las Unidades de Urgencias sí ha variado sustancialmente, ya que en el año 1999 se hacía la sexta parte de hemocultivos que en el año 2005, a pesar de que en este año el número de niños atendidos fue menor. Esta exhaustiva búsqueda de casos ha hecho que los resultados analizados de forma parcial y superficial se hayan comunicado equivocadamente, obteniendo conclusiones erróneas sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en Navarra.

A continuación se analizan los datos en bruto y posteriormente corregidos y modificados según el número de hemocultivos realizados cada año.

Las cifras anuales de incidencia, partiendo de $140,3 \times 100.000$ en el año 2001, con una cifra de hemocultivos para ese periodo de 1146, desciende progresivamente en los años 2003 y 2004 (105,6 y 101,3, respectivamente), y en el año 2005 hasta situarse en 73×100.000 , con un número anual de hemocultivos de 3482. Así pues, en el año 2005 se observa una reducción del 48,9% de casos de enfermedad neumocócica invasora con respecto a 2001. Cabe señalar que en 2005 se triplicaron los hemocultivos con respecto a los realizados en el año 2001 (3482 frente a 1146).

En los menores de 2 años la incidencia en 2001 era de 169×100.000 , con una cifra anual de hemocultivos de 1146. Estas cifras disminuyeron de forma evidente en 2005, con una incidencia de 120×100.000 y un número de hemocultivos anuales tres veces mayor (3482) que en 2001. La disminución para este grupo de edad en el año 2005 es del 29% con respecto al año 2001.

En los menores de 12 meses la incidencia en el año 2001 era de 186×100.000 y disminuyó en 2005 a una cifra de 100×100.000 , lo que supone una reducción de los casos de enfermedad neumocócica invasora en este grupo de edad de un 46,3%, a pesar de haberse efectuado tres veces más hemocultivos en el año 2005 que en el año 2001.

En los menores de 2 años el número de casos, tanto de bacteriemias como de neumonías, ha disminuido durante el año 2005, siendo este último año el que se han realizado más hemocultivos (el triple que en 2001), y sin embargo el número de bacteriemias descendió un 33%.

Los pediatras de las Unidades de Urgencias han hecho una búsqueda exhaustiva, incrementando progresivamente la cifra de hemocultivos dentro de la metodología sistemática para llegar al diagnóstico etiológico de las formas clínicas de enfermedad neumocócica invasora. Por este motivo se han conseguido en Navarra tasas de incidencia de dicha enfermedad similares a las descritas en Estados Unidos antes de la implantación de la vacuna. Como consecuencia lógica, la enfermedad neumocócica invasora en números absolutos no ha disminuido sustancialmente en los años pasados, aunque en 2005 se aprecia una clara disminución en todos los grupos de edad.

Para poder evaluar la verdadera incidencia de la enfermedad y el porcentaje de reducción entre los periodos prevacunales y posvacunales, teniendo en cuenta lo referido en las líneas anteriores se hizo un análisis estadístico de los casos de enfermedad neumocócica invasora que se hubieran encontrado en la etapa posvacunal si se hubiese realizado en las Unidades de Urgencias el mismo número de hemocultivos que los años prevacunales para una población similar.

Análisis estadístico

El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 12. Se realizó un análisis comparativo entre las distintas etapas de control de la infección mediante tablas de contingencia y se consideró un resultado significativo cuando el valor de p era menor de 0.05, y muy significativo cuando era menor de 0.01. Los datos cualitativos se compararon mediante el test de χ^2 de Pearson (con corrección Yates en las tablas 2×2). En los casos en que más del 20% de los “valores esperados” eran menores de 5 se sustituyó la χ^2 por el valor del test exacto de Fisher.

Incidencia corregida de enfermedad neumocócica invasora en los distintos grupos de edad

En la Fig. 1A se aprecia la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en los distintos grupos de edad si la situación de vigilancia no hubiese cambiado en ambos periodos (1999-2001 y 2002-2005). En la Fig. 1B se ha realizado la corrección según el número de hemocultivos realizados en ambos periodos, y las diferencias de incidencia entre ellos en cualquiera de los tres grupos de edad son altamente significativas ($p < 0.0001$). Las reducciones en la incidencia de enfermedad neumocócica invasora, en el periodo vacunal, son del 62,9%, el 60,8% y el 75,5% en los grupos de edad < 5 años, < 2 años y < 12 meses, respectivamente.

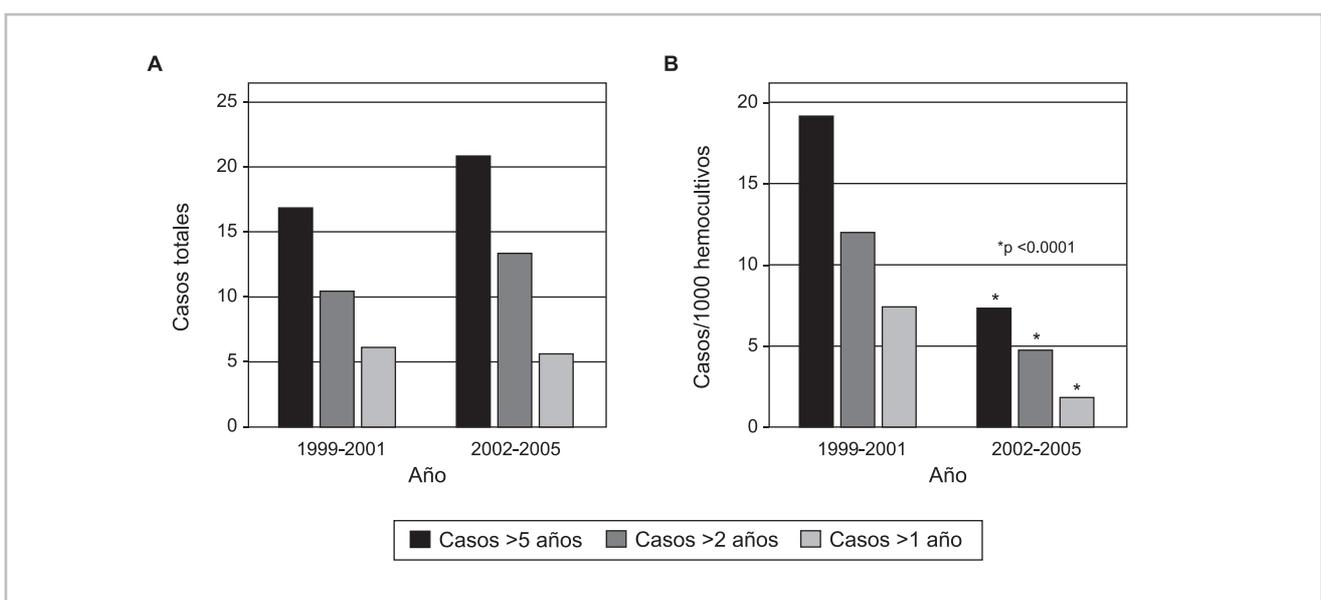


Figura 1.

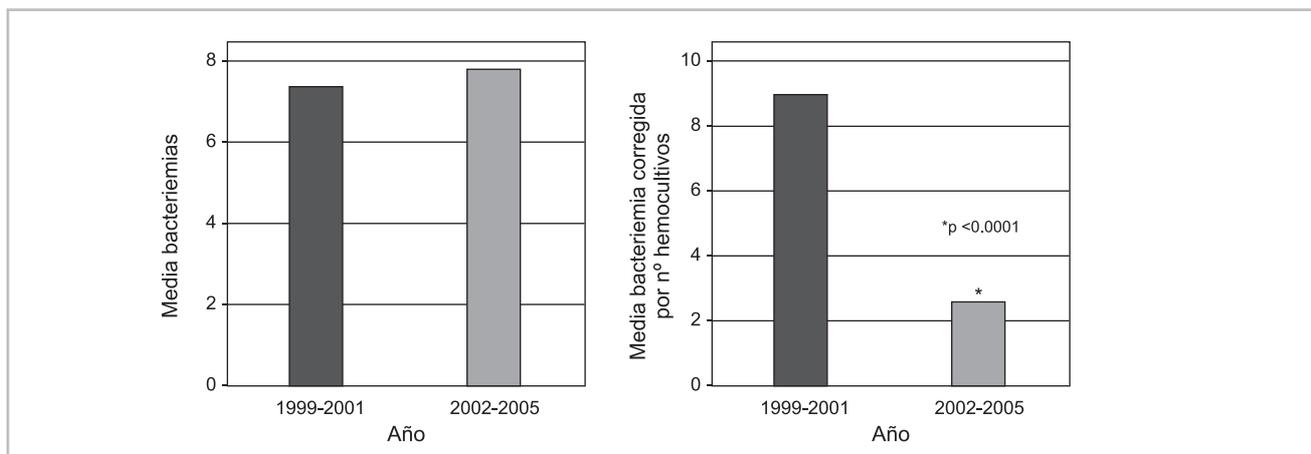


Figura 2.

Para analizar el efecto del número de hemocultivos en las distintas formas clínicas de la infección invasora (bacteriemia oculta y neumonía) se ha realizado un cálculo estadístico similar al anterior, y los resultados para la bacteriemia oculta se pueden apreciar en la Fig. 2.

Incidencia corregida de bacteriemia oculta en los menores de 5 años

Es evidente que en los dos periodos analizados los casos de enfermedad neumocócica invasora no han experimentado un cambio sustancial, pero cuando se introduce para cada periodo la variable de los hemocultivos realizados se aprecia que la diferencia de bacteriemia entre ambos periodos tiene una significación estadística evidente ($p < 0.0001$), y una reducción de las bacteriemias ocultas del 71,20% en el periodo vacunal (2002-2005).

Incidencia corregida de neumonías bacteriémicas en los menores de 5 años

Si realizamos el mismo análisis estadístico sobre la incidencia de las neumonías bacteriémicas (Fig. 3) se puede apreciar que la diferencia entre los dos periodos es mínima y carente de significación estadística, pero cuando se introduce la variable de hemocultivos realizados en los dos periodos, las diferencias son evidentes y con una significación estadística clara ($p < 0.013$), con una reducción de las neumonías bacteriémicas en el periodo vacunal del 62,31%.

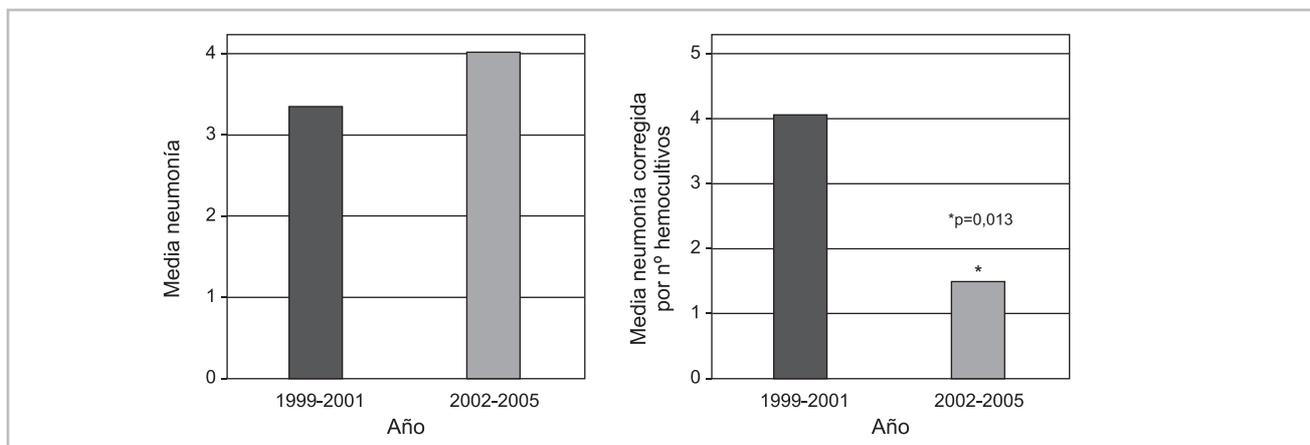


Figura 3.

Conclusiones del estudio sobre enfermedad neumocócica invasora de Navarra

- La vigilancia epidemiológica y la metodología han cambiado sustancialmente en esta comunidad entre el año 2000 y el 2005.
- La incidencia debe ser corregida teniendo en cuenta el importante incremento en el número de hemocultivos.
- Los resultados obtenidos demuestran una disminución global de la enfermedad neumocócica invasora en Navarra en la era vacunal con respecto al periodo previo a la vacunación, con una alta significación estadística.
- La disminución es igualmente significativa en los distintos grupos de edad analizados: menores de 5 años (62,9%), menores de 2 años (60,8%) y menores de 12 meses (75,5%).
- Se objetiva una disminución de las bacteriemias neumocócicas (71,20%), con una alta significación estadística entre los periodos prevacunales y vacunales.
- Se demuestra una disminución (62,31%) estadísticamente significativa en la incidencia de neumonías bacteriémicas entre el periodo prevacunales y el posvacunal.

SITUACIÓN DE LOS SEROTIPOS NO VACUNALES EN LA ACTUALIDAD

Es obvio y no merece más comentarios que, actualmente, la enfermedad neumocócica invasora en España y en los demás países que tienen introducida la vacunación universal se producen por serotipos no vacunales. Lo único que este hecho demuestra es que la vacuna es extremadamente eficaz y evita la enfermedad neumocócica invasora producida por los serotipos que incluye.

Afirmar que la vacuna no sirve porque no hay serotipos vacunales es gratuito y hay que ser riguroso cuando se hacen afirmaciones o se especula con la mayor o menor agresividad de los serotipos no vacunales. Estas afirmaciones o conjeturas se deben hacer de forma seria, cuando se tiene el respaldo de grandes series y no con casuísticas limitadas.

La mayor o menor agresividad de los serotipos no vacunales está por demostrar. Hay grupos de trabajo que analizan los clones de los distintos serotipos y hallan indicios de que ése puede ser el camino, pero hay que ser riguroso y no concluir lo que no está probado.

SITUACIÓN DE LAS NEUMONÍAS NEUMOCÓCICAS Y LOS EMPIEMAS PLEURALES

Se asiste a un aumento del número y la gravedad de los empiemas pleurales, que la literatura internacional viene recogiendo desde hace tiempo, años antes del comienzo de la implementación de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

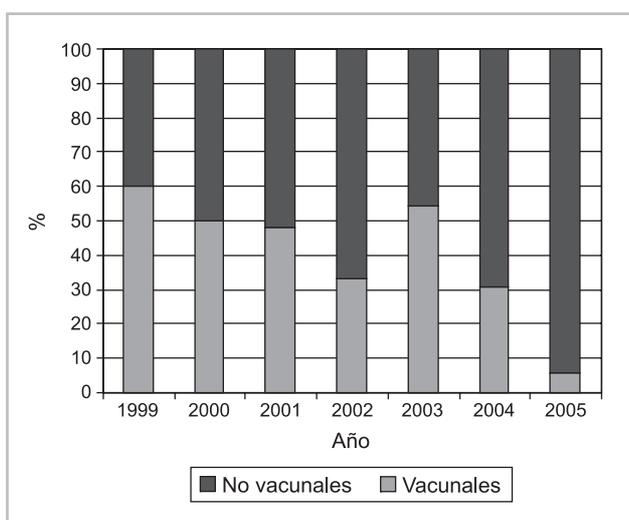


Figura 4. Evolución de los serotipos en Navarra.

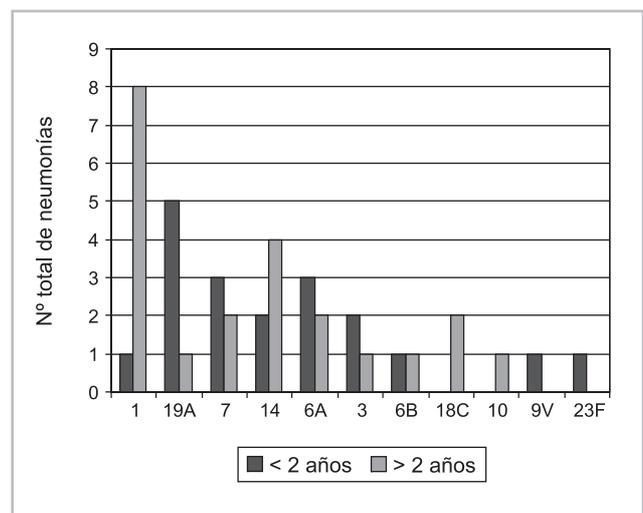


Figura 5. Distribución de serotipos en las neumonías neumocócicas en los mayores y menores de 2 años en Navarra hasta 2005.

Todas las series demuestran que la mayor incidencia de neumonías se produce en los mayores de 2 años, en especial las que desarrollan empiemas. El tratamiento previo con antibióticos y otros muchos factores pueden ser una de las causas, y por otra parte, otros microorganismos, además del neumococo, se han comunicado como causantes de este aumento.

De los datos publicados en España no se puede inferir que hayan aumentado la neumonía neumocócica bacteriémica ni los empiemas debidos a *Streptococcus pneumoniae*.

En la Fig. 5 se puede apreciar la distribución por edades de los serotipos causantes de neumonías bacteriémicas. Se observa que el serotipo 1, no vacunal, produce neumonía neumocócica a partir del segundo año de vida. En los menores de 2 años el serotipo más prevalente es el 19A, que causa una menor incidencia de empiemas. En el estudio de Byngton, que analiza los serotipos previos a la vacunación, se observa una incidencia elevada del serotipo 1, lo que indica su relación con la neumonía bacteriémica y con el empiema anterior a la era vacunal.

Para finalizar, en los estudios de Byngton en Estados Unidos se indica una limitación a sus conclusiones, y es que en esa región tradicionalmente hay una cantidad inusitada de empiemas.

Este aumento de los empiemas también se ha producido en otros países, como el Reino Unido, que no han implementado la vacuna VN7v. Por otro lado, antes de disponer de la vacuna algunas referencias ya llamaban la atención sobre el incremento del número de empiemas.

Es verdad que se han elaborado hipótesis sobre las causas de este aumento y no hay nada claro, pero la asistencia a la guardería, la coinfección con virus respiratorios, situaciones de inmunodepresión, tratamientos antibióticos previos, asma y otras circunstancias se han descrito como cofactores, lo que indica que no hay nada que claramente se identifique como causa de este incremento, y por lo tanto achacarlo a la vacunación es, en el mejor de los casos, imprudente y de dudoso rigor científico.

Conclusiones

- No existe ningún estudio en la literatura que pueda relacionar el aumento de los casos de neumonía neumocócica complicada con empiema con la implementación de la VN7v.
- En España no existe ningún estudio que demuestre que los empiemas debidos a infección por neumococo hayan aumentado en los últimos años.
- De la literatura se desprende que puede haber otros factores que justifiquen este aumento de los empiemas, que también se observa en países que no han implementado la VN7v.

RESISTENCIA DE *S. PNEUMONIAE* A LOS ANTIMICROBIANOS EN ESPAÑA

Un aspecto que no conviene olvidar es que los aislamientos de neumococos productores de infecciones en nuestro país presentan los valores más elevados del mundo de resistencia a la penicilina y a otros antimicrobianos (compartiendo esta situación con algunos países), hasta el punto de que ciertas cepas son conocidas como “neumococo español”.

En los últimos años, coincidiendo con la introducción de la vacuna neumocócica conjugada (que precisamente contiene algunos de los serotipos más resistentes) se ha observado una disminución notable de estas resistencias, demostrada en varios estudios publicados. Estos datos coinciden con otros internacionales que además indican que esta disminución de la incidencia y de la resistencia comporta un menor uso de antimicrobianos, y por ello un mayor descenso en la cifra de resistencias.

CONCLUSIONES

- 1) En España, el descenso de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora se ha producido en menor medida que lo registrado en países como Estados Unidos, que tiene una cobertura vacunal mayor que la conseguida en nuestro país.
- 2) La carga de la enfermedad debe seguir siendo monitorizada y relacionada con la vigilancia epidemiológica que se ejerza. Es difícil comparar los datos actuales en grupos en que la recogida de casos previa era muy irregular.
- 3) En Navarra se objetiva una disminución de la tasa de enfermedad neumocócica invasora.
- 4) El registro de meningitis neumocócica ha sido desigual, con comunidades autónomas en las que ha aumentado en relación con el mejor registro y diagnóstico y otras en que claramente ha disminuido, como Galicia.

- 5) Existe una disminución porcentual de la enfermedad neumocócica invasora causada por serotipos vacunales, lo cual es lógico cuando se está haciendo un importante esfuerzo vacunal por parte de padres y pediatras. Lógicamente, asistimos a un aumento de los casos producidos por serotipos no vacunales.
- 6) No hay pruebas en los estudios de incidencia de que se esté produciendo un reemplazo de serotipos no vacunales, salvo el referido al serotipo 19A.
- 7) Los datos de la literatura internacional, no la española, indican que existe un incremento de los empiemas producidos en especial por el serotipo 1. Este aumento de la incidencia y de la agresividad es independiente de la introducción de la vacuna VN7v, ya que hay referencias de este aumento previas a la vacunación.
- 8) Es evidente una disminución de los neumococos resistentes a la penicilina desde el inicio del empleo de la vacuna conjugada heptavalente en nuestro país.
- 9) Esta vacuna debe ser mejorada con la incorporación de nuevos serotipos para poder controlar formas clínicas de la enfermedad que no lo están en la actualidad, como la neumonía bacteriémica.
- 10) El Ministerio de Sanidad debe establecer un sistema de vigilancia de neumococos en España y controlar eficazmente la enfermedad en todas las edades.
- 11) Para finalizar, instar a las autoridades sanitarias a que introduzcan esta vacuna en el calendario vacunal de las comunidades autónomas para poder controlar de una forma más eficaz, como lo hacen en otros países de nuestro entorno, la enfermedad neumocócica infantil grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernaola, E., Arístegui, J., Herranz, M. y cols. *Estudio de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra*. An Pediatr 2002; 57: 301-309.
- Black, S., Shinefield, H., Baxter, R. y cols. *Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 485-489.
- Byngton, C.L., Korgenski, K., Daly, J., Ampofo, K., Pavia, A., Mason, E.O. *Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema*. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 250-254.
- Byngton, C.L., Spencer, L.Y., Johnson, T.A. y cols. *An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations*. Clin Infect Dis 2002; 34: 434-440.
- Centers for Disease Control and Prevention. *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 2005; 54: 894-897.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003*. An Pediatr 2003; 58: 257-262.
- Deirós Bronte, L., Baquero-Artigao, F., García-Miguel, M.J. y cols. *Derrame pleural paraneumónico: Revisión de 11 años*. An Pediatr (Barc) 2006; 64: 40-45.
- Eastham, K.M., Freeman, R., Kearns, A.M. y cols. *Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England*. Thorax 2004; 59: 522-525.
- Ficha técnica de *Prevenar*[®]. Disponible en <http://www.emea.eu.int/humans/EPAR/prevenar.htm>.
- Hsu, K., Pelton, S., Karumuri, S., Heisey-Groe, D., Klein, J. *Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 17-23.
- Kaplan, S., Mason, E. Jr., Wald, E. y cols. *Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospital in the United States after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine*. Pediatrics 2004; 23: 485-489.
- Kyat, M., Lynfield, R., Schaffner, W. y cols. *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006; 354: 1455-1463.
- Lexau, C.A., Lynfield, R., Danila, R. y cols. *Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine*. JAMA 2005; 294: 2043-2051.
- Rees, J.H., Spencer, D.A., Parikh, D., Weller, P. *Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK*. Lancet 1997; 349: 402.
- Talbot, T., Poehling, K., Hartert, T. y cols. *Reduction in high rates of antibiotic non susceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine*. Clin Infect Dis 2004; 39: 641-648.
- Whitney, C. *Impact of conjugate pneumococcal vaccines*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 729-730.
- Whitney, C., Farley, M., Hadler, J. y cols. *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. N Engl J Med 2003; 348: 177-1746.