

Ponencia

Repercusión de la vacuna contra el neumococo en las resistencias

J.J. Granizo Martínez

Unidad de Epidemiología Clínica de la FJD (excedencia), GRANA DATOS S.L., Barcelona

INTRODUCCIÓN

El empleo de la vacuna polisacárida contra 23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* parece que ha tenido una reducida repercusión poblacional debido a que sus indicaciones la han limitado a pequeños grupos de riesgo. La llegada, a finales de la pasada década, de una nueva vacuna conjugada heptavalente indicada en niños, en los que la enfermedad es muy frecuente, ha aumentado su uso significativamente, con lo que se han detectado algunos cambios importantes en la incidencia de la enfermedad por este microorganismo. Estos cambios epidemiológicos pueden tener consecuencias importantes en uno de los problemas fundamentales de esta bacteria, como es la resistencia a los antibióticos de uso de más común.

EL EFECTO DE LA VACUNA HEPTAVALENTE

En aquellos países en que se ha puesto en marcha un programa de vacunación masivo con esta vacuna se han producido cambios sensibles en la incidencia de la enfermedad por *S. pneumoniae*. En Australia se han descrito reducciones de un 20% a un 35% en la incidencia de enfermedad invasora por neumococo en los niños (1). Las reducciones en las producidas por los serotipos para los que resulta eficaz la vacuna han sido muy importantes (24% a 63%), sin que se hayan detectado cambios en la incidencia de los serotipos no afectados directamente por la vacuna. Es importante señalar que estos cambios se han observado comparando periodos de cinco años prevacunales (1996-2001) con periodos posvacunales (2002-2005), por lo que podemos decir que el efecto se ha notado con relativa rapidez. Las reducciones en la incidencia de la enfermedad han sido más marcadas en aquellas zonas geográficas donde la incidencia era más alta.

En Estados Unidos la reducción de la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna ha sido hasta del 100% (no se han detectado casos en niños menores de 1 año). La reducción de la incidencia en los niños de hasta 5 años de edad han sido similares y, lo que es importante, no se han detectado aumentos de la incidencia por serotipos no incluidos en la vacuna. De una manera significativa, la alta resistencia a la penicilina en el neumococo se ha reducido del 15% al 5% entre 2000 y 2003 (5).

Estas modificaciones epidemiológicas parece que trascienden el ámbito de la población vacunada porque también se han detectado cambios en la incidencia de enfermedad invasora en los adultos, reduciéndose hasta un 28% en los mayores de

50 años, sin que se detecten incrementos importantes de la incidencia por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, ya que los aumentos detectados son del orden del 13% (6).

Otro de los efectos que la vacunación masiva parece tener es el de reducir la “cantidad” de portadores de *S. pneumoniae* en otros segmentos de edad no afectados directamente por la vacuna, como son los niños mayores y los adultos (2). Esta observación apoya la idea de que la reducción del número de portadores y enfermos entre los niños vacunados podría reducir la incidencia total de portadores y posiblemente también la de enfermos en todas las edades.

Sin embargo, en otros lugares, como en Barcelona, no se ha detectado una reducción de la incidencia real de la enfermedad invasora por el neumococo, ya que se ha documentado un aumento de los casos producidos por serotipos no incluidos en la vacuna (duplicando su incidencia), de manera que el efecto real que esta vacunación ha tenido ha sido mínimo (4).

Los efectos de la vacuna heptavalente conjugada en la reducción de la enfermedad invasora parecen bien documentados en este momento, pero en otras enfermedades más comunes y leves, como la otitis o la neumonía, todavía necesitan un cuidadoso estudio. No existen registros fiables sobre la incidencia de estas enfermedades, por lo que las tendencias deben ser evaluadas con estudios *ad hoc*. A este particular, y estudiando los casos atendidos en consultas ambulatorias, se observa una reducción del 20% en la incidencia de otitis media en los niños menores de 2 años, pero no se detecta ningún cambio en la incidencia de neumonía u otras infecciones respiratorias. Otros grupos de niños tampoco demostraron reducciones en la incidencia de enfermedad (3).

Todos estos estudios deben analizarse cuidadosamente porque las tasas de vacunación son muy irregulares, al ser una vacuna de reciente introducción y no haberse completado las cuatro dosis recomendadas en la mayoría de los niños incluidos en ellos.

MODELO MATEMÁTICO DE PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA EN *S. PNEUMONIAE* TRAS LA VACUNACIÓN MASIVA

Si queremos evaluar qué ocurriría en nuestro país tras una campaña de vacunación masiva contra *S. pneumoniae* debemos asumir una serie de supuestos teóricos sobre la posible eficacia de la vacuna. Estas suposiciones se basan en los estudios observacionales previamente publicados, cuyas conclusiones podemos resumir en los siguientes puntos:

- En los niños (hasta 5 años) podemos ver una considerable reducción de la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna (hasta del 75%), sin que aumente la incidencia de enfermedad por los serotipos no vacunales.
- En este mismo grupo de edad se observa hasta un 25% de reducción en las enfermedades no invasoras, como la otitis.
- En los adultos encontramos reducciones del 30% en la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna y un aumento del 15% por los serotipos no incluidos.

Poblaciones de *S. pneumoniae*

En nuestro medio, las principales fuentes sobre la frecuencia relativa de serotipos de *S. pneumoniae* y la resistencia a los antibióticos son estudios observacionales con aislamientos de pacientes con enfermedad invasora, pero fundamentalmente enfermedad respiratoria no invasora (más del 80% de los aislamientos). Además, en estos estudios el porcentaje de cepas pediátricas, en las que se ha demostrado mayor efecto, no supera el 25%. Tomaremos estos estudios como población de referencia para establecer el efecto de la vacunación.

Modelo

El ajuste de los porcentajes de reducción de la resistencia se hará por el método directo, estableciendo una población tipo, teórica, según los datos actuales de resistencia y prevalencia relativa del serotipo, y evaluando varios modelos de predicción en función de cambios en esta prevalencia relativa de los serotipos.

En los últimos años se ha observado que la frecuencia de aislamientos resistentes y con resistencia intermedia a la penicilina ha disminuido, desde un máximo cercano al 40% alcanzado a finales de la anterior década a un máximo de un 20% en torno a 2002-2003. El porcentaje de aislamientos resistentes a la eritromicina sigue en proporciones cercanas al 35% a 40%, sin que se detecten reducciones de resistencia apreciables.

El porcentaje de aislamientos teóricamente cubiertos por la vacuna heptavalente (S4, 6, 9, 14, 18, 19 y 23) ha permanecido estable entre 1996 y 2002 (55%). En ese contexto, la introducción de una campaña de vacunación masiva podría lograr que en el total de la población se redujera la prevalencia de estos serotipos en torno a un 25% como mínimo, llegando a un 50% como máximo inicialmente.

Resultados

En el supuesto de una reducción de la incidencia del 50% para los serotipos incluidos en la vacuna, el porcentaje de alta resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* podría pasar del 20% al 12,4%, lo que supondría una reducción del 38%. El porcentaje de resistencia a la eritromicina bajaría del 34,5% al 23,6%, con un descenso porcentual del 31,6%, siendo menos beneficiada que la penicilina.

Si la reducción estimada en la frecuencia de recogida de aislamientos cubiertos por la vacuna heptavalente fuera sólo del 25%, los porcentajes de resistencia esperados en el modelo serían del 15,8% para la penicilina y del 29,7% para la eritromicina, con porcentajes de reducción relativos del 21% y el 13,9%, respectivamente.

En ninguno de los dos supuestos la resistencia al ciprofloxacino parece cambiar sustancialmente, pues oscilaría entre el 4,8% actual y un 4,5% en cualquiera de ellos.

Discusión

Los supuestos que en este modelo matemático se han manejado suponen importantes reducciones en la resistencia a los dos principales antibióticos marcadores de las familias de los betalactámicos (penicilina) y los macrólidos (eritromicina), y no implican cambios en la resistencia a las quinolonas (ciprofloxacino).

Estas predicciones consideran que no habrá un incremento de la incidencia real de infección por los serotipos no afectados por la vacuna conjugada, como se ha visto en Estados Unidos y otros países, y presuponen un efecto rápido de la vacunación, que podría ser manifiesto en menos de cinco años. A esto habría que añadir los cambios que se están operando en la población de *S. pneumoniae*, que ha reducido la resistencia a la penicilina de manera sustancial en los últimos años, y los posibles cambios clonales que se pueden producir a medio plazo como consecuencia de la readaptación a esta nueva situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giele, C., Moore, H., Bayley, K. y cols. *Has the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine had an impact on invasive pneumococcal disease in Western Australia?* Vaccine 2007; 25: 2379-2384.
2. Mackenzie, G., Carapetis, J., Leach, A., Hare, K., Morris, P. *Indirect effect of childhood pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage adults and older children in Australian Aboriginal communities.* Vaccine 2007; 25: 2428-2433.
3. Grijalva, C.G., Poehling, K.A., Nuorti, J.P., Morris, P. *National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States.* Pediatrics 2006; 118: 865-873.
4. Calbo, E., Díaz, A., Cañadell, E. y cols. *Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: Early impact of pneumococcal conjugate vaccine.* Clin Microbiol Infect 2006; 12: 867-872.
5. Black, S., Shinefield, H., Baxter, R. y cols. *Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults.* Vaccine 2006; 24 (Suppl. 2): 79-80.
6. 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.