



PDF generado el 28 de Junio de 2006

Los contenidos de este documento solo pueden ser utilizados bajo los principios de las Advertencias de uso que puede encontrar en www.vacunasaep.org/advertencias.htm

Enfermedad Neumocócica Invasora y Vacunación Conjugada Heptavalente Antineumocócica

Antecedentes

La infección neumocócica invasora (ENI) no es una enfermedad de declaración obligatoria, no era ni es recogida ni vigilada por el Centro Nacional de Epidemiología, y por lo tanto, no existen datos oficiales sobre su incidencia, características clínicas, mortalidad, y distribución de serotipos. Únicamente el Instituto Carlos III suministra datos de los serotipos de las muestras que de forma voluntaria y aleatoria se le envían desde los laboratorios de Microbiología de algunos hospitales del Estado. Existen además algunos estudios retrospectivos locales en algunas Comunidades Autónomas (CCAA).

En este escenario y desde Junio 2001 se comercializa en España la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VP7v) constituida por los serotipos: [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F]¹ y con el nombre comercial de Prevenar[®]. Se inicia su administración financiada por la Sanidad Pública únicamente 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)². La vacuna desde su comercialización ha sido sufragada completamente por lo 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 basados en el número de dosis vendidas, no son nada más que aproximaciones a la verdadera situación vacunal del país. Además en el año 2004 se produjo un desabastecimiento de vacuna en España que sin duda contribuyó a la deficitaria cumplimentación de los calendarios vacunales que se iniciaban o debían completarse durante los meses que duró la falta de vacunas en las oficinas de Farmacia.

En el año 2004, tres años después del inicio de la implementación progresiva de la vacunación, se inicia por parte del Instituto de Salud Carlos III un estudio en quince CCAA para conocer el impacto de la vacunación. El estudio se hizo en la mayoría de las CCAA de forma retrospectiva y así se explican los resultados que oscilaban para el mismo grupo de edad, menores de 12 meses, entre 29.1/100.000³, que es la cifra recogida más elevada en dicho informe, y la cifra que en el año 2003 Navarra tenía para ese mismo grupo de edad, una tasa de 127/100.000 Esta variabilidad refleja la diferente vigilancia epidemiológica en las distintas CCAA y el deficiente sistema de recogida de los casos en muchas de ellas.

Lógicamente y dado que ya se vacunaba en España, la incidencia de serotipos vacunales había descendido con respecto a la incidencia previa al comienzo de la vacunación. A la vista de estos resultados la Comisión de Salud Pública se reafirma, en el año 2004, en su indicación de vacunación únicamente para los niños con factores de riesgo y a partir de ese momento se compromete a mejorar la vigilancia epidemiológica y los sistemas de recogida de casos. Pese a esta declaración, en la actualidad persisten limitaciones similares que hacen muy difícil conocer el impacto de la vacunación:

- Ni la infección neumocócica ni sus formas clínicas se incluyen como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO)
- La meningitis neumocócica tampoco se recoge en el EDO en todas las CCAA
- Debemos ser muy cautelosos a la hora de interpretar lo datos proporcionados por el ISCIII en cuanto a la incidencia de casos y sus características, más aún si tenemos en consideración el marcado incremento del número de muestras que son remitidas para su análisis producto de una mayor sensibilización de los clínicos frente a esta infección: en el año 2003 el número de muestras enviadas fue más del doble que en

el año 2000. Esta consideración es especialmente importante si se pretende realizar comparaciones con los datos existentes de la era prevacunal.

- En este estudio³ del año 2004 realizado por el Ministerio, se señala un mayor porcentaje de serotipos no vacunales 19A y 6A, siendo esta observación medida en tantos por ciento; no teniendo un valor definitivo, debido a la menor incidencia de cepas vacunales como consecuencia del incremento de la vacunación y la gran eficacia de la VPC7v

Experiencia en Estados Unidos

Estados Unidos es el país que tiene más experiencia en la vacunación ya que la introdujo en su calendario vacunal en el año 2000 recomendándola para todos los niños sanos menores de 5 años. Desde entonces hasta la actualidad se han presentado en diferentes publicaciones científicas de prestigio internacional, artículos revisados por pares, en los que se demuestra el impacto que ha tenido la progresiva vacunación con VPC7v en la carga de la enfermedad neumocócica en toda la población de ese país. Estas publicaciones han sido realizadas por investigadores individuales y también por el Centro de Control de Enfermedades (CDC), organismo que mantiene una constante vigilancia de la enfermedad y de su incidencia en distintos grupos de edad.⁴⁻¹²

Los hallazgos más relevantes se pueden resumir en los siguientes:

- Importante disminución de la incidencia de la enfermedad invasora por neumococos contenidos en la vacuna.
- Este descenso se comprueba no solo en los niños vacunados sino también en los niños mayores, adultos y ancianos que obviamente no habían sido vacunados, lo que refleja la capacidad de la vacuna para producir inmunidad colectiva.
- El descenso es global en la enfermedad invasora, y las tasas de incidencia de enfermedad previas a la vacunación disminuyen dramáticamente.
- Se aprecia un descenso manifiesto en niños no vacunados incluyendo los lactantes menores de 3 meses debido a la probada inmunidad de grupo que tiene la vacuna, y por lo tanto la disminución de la enfermedad es también una realidad en los no vacunados.
- Las publicaciones han llamado la atención sobre el reemplazo de serotipos vacunales por serotipos no vacunales, fenómeno por otro lado lógico y esperado. Por el momento el único serotipo para el que se ha demostrado un moderado incremento en su incidencia es el 19 y los demás, (33F, 15, 20, 35,...), demuestran su aumento porcentual y en algún caso en cifras absolutas en estudios locales

- En ningún caso este aumento de la incidencia de enfermedad por serotipos no vacunales, ha supuesto una mayor incidencia global de la enfermedad neumocócica invasora.
- Hasta la fecha el aumento del serotipo 19A ha dejado claro que no existe inmunidad cruzada entre serotipos del serogrupo 19, y también que el discreto aumento de la incidencia es a través de la expansión de clones que ya existían antes de la instauración de la vacuna, y ocasionando formas no graves en especial bacteriemias, y sin una clara disminución de la sensibilidad a betalactámicos de dichas cepas.
- No se ha demostrado un aumento de enfermedad en forma de neumonía bacteriémica. Solamente un autor¹² lo pone de manifiesto y es a expensas del serotipo 1 (no vacunal) el cual ya era previamente responsable de formas clínicas de neumonía con o sin empiema. Afecta preferentemente a niños mayores de 2 años y son varios los autores que no han comprobado su aumento a partir del inicio de la vacunación con vacuna conjugada. De acuerdo con los estudios más recientes de este autor se puede afirmar que las neumonías con o sin empiema debidas al serotipo 1 existían antes y después de la vacunación con VPN7v, que no ha habido incremento de la incidencia y sí disminución porcentual de este serotipo 1, que ha habido una aparición no significativa del serotipo 19A como responsable de neumonías y empiemas y que el serotipo 3 ha sufrido un ligero aumento en la casuística de este autor y no en otras como en la experiencia de Navarra¹³ y Cataluña¹⁴ (Ver más adelante informe detallado sobre neumonías y empiema)

Como resumen se puede señalar, que en Estados Unidos la experiencia publicada indica que desde el comienzo de la vacunación, la incidencia de la enfermedad ha disminuido globalmente de forma manifiesta y progresiva a medida que la cobertura vacunal se ha incrementado. Que han disminuido las formas clínicas de mayor gravedad y que también han disminuido las cepas con menor sensibilidad antibiótica. La posibilidad de reemplazo de serotipos vacunales por no vacunales solo es significativa para el serotipo 19A lo cual no ha supuesto un aumento de la incidencia ni de la gravedad de la enfermedad. Que la inmunidad de grupo es una realidad, lo cual permite evitar enfermedad en no vacunados de cualquier edad.⁸

Experiencia en España

En España los datos de que se disponen son incompletos y provenientes en muchas ocasiones de fuentes no demasiado fiables como el CMBD, y parciales de algunas CCAA que han realizado una vigilancia en especial de meningitis neumocócica.

Hay otros estudios como el de Navarra y el País Vasco que partiendo de datos previos a la vacunación ha 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.

Es importante de nuevo resaltar que la vacunación frente a neumococo se está realizando desde hace ya cinco años, y que se desconocen las coberturas vacunales, existiendo únicamente aproximaciones estimativas calculadas a partir del número de dosis vendidas.

Informe de la Comunidad de Navarra

A partir de junio de 2001, fecha de comercialización de la vacuna, y en especial tras su inclusión en el año 2003 en el Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría (AEP), la vacuna se implementa de forma progresiva en el niño sano, debido a la indicación de los Pediatras y a la 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 no son nada más que aproximaciones a la verdadera situación vacunal de Navarra. Se sugiere que en 2005 pueden estar vacunados un 50% de los niños menores de 2 años, si bien es un dato 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 (CCAA).

Hasta la actualidad esta colaboración se ha plasmado en diversas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y en dos publicaciones en revistas revisadas por pares independientes.

- “Estudio retrospectivo de Enfermedad Neumocócica Invasora en el País Vasco y Navarra en niños menores de 5 años” publicado en Anales Españoles de Pediatría 2002¹⁵
- “Reduction of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease in the Basque Country and Navarra after the introduction of the Heptavalent Pneumococcal Vaccine” (EurJ Clin Mycrob en prensa)

Para el análisis correspondiente a los datos de Navarra: la incidencia de la enfermedad, situación de las distintas formas clínicas, la incidencia por grupos de edad, y la sensibilidad antibiótica se ha utilizado la base de datos creada en colaboración con los Servicios de Microbiología de los hospitales de Navarra. El serotipado de los neumococos ha sido realizado en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, en Madrid. Los datos clínicos, situación vacunal, y valoración de los factores de riesgo se han comprobado de las

historias clínicas de cada paciente, y completados con llamadas telefónicas a las familias cuando era preciso algún dato que no figurase en la historia clínica.

El número de hemocultivos realizados en la Unidad de Urgencias, se ha obtenido del registro de actuaciones médicas recogidas en los libros de Urgencias de la Unidad de Urgencias del Hospital Virgen del Camino. proveedora del 85% de los casos totales. Los datos poblacionales son los obtenidos de los datos oficiales de La Comunidad.

Resultados

En los datos globales de Navarra según los distintos grupos de edad, llama la atención la ausencia de modificación en el número de casos hasta el año 2005, con la peculiaridad de que el 95% de los casos habidos en dicho año han sido debidos a serotipos no vacunales, con la excepción de una bacteriemia por serotipo 6B.

Es importante resaltar, 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 realizaba 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 parcial y superficialmente, se hayan comunicado equivocadamente obteniéndose conclusiones erróneas sobre la incidencia de ENI en Navarra.

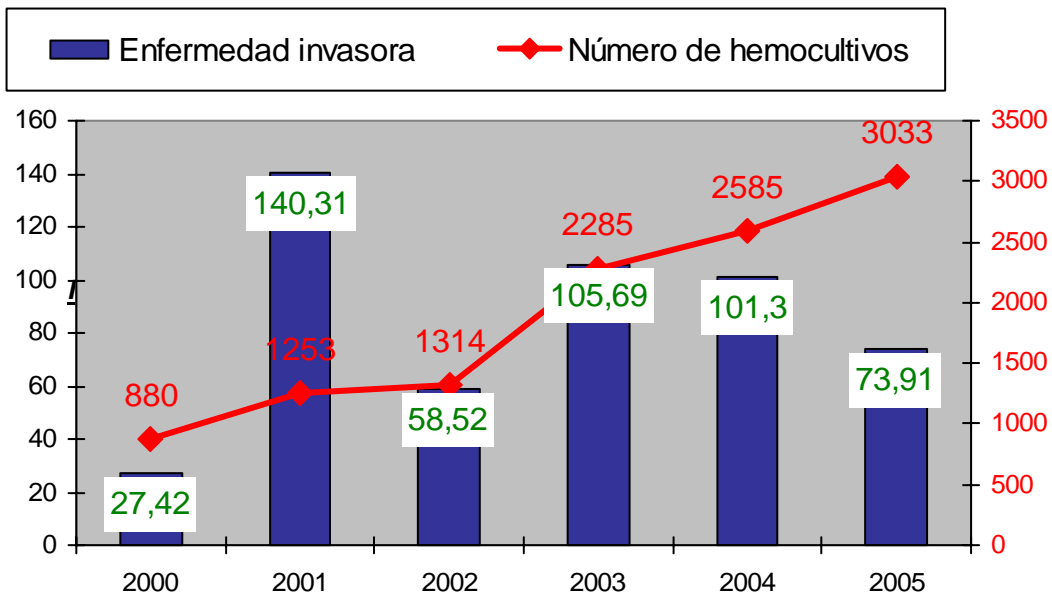
A continuación se analizan los datos en bruto y posteriormente corregidos y modificados según el número de hemocultivos realizados cada año.

Incidencia casos/100.000 de ENI menores 5 años

En la figura 1 se observan las cifras anuales de incidencia que partiendo de 140.3 x 100.000 en el año 2001 con una cifra de hemocultivos para ese periodo de 1.253; desciende progresivamente en los años 2003 y 2004 (105.6 y 101.3) respectivamente y en el año 2005 una incidencia de 73x100.000 con un número anual de hemocultivos de 3.033.

Comentario: En el año 2005 casi se triplicaron los hemocultivos con respecto a los realizados en el año 2001 (3.033 frente a 1.253/146)

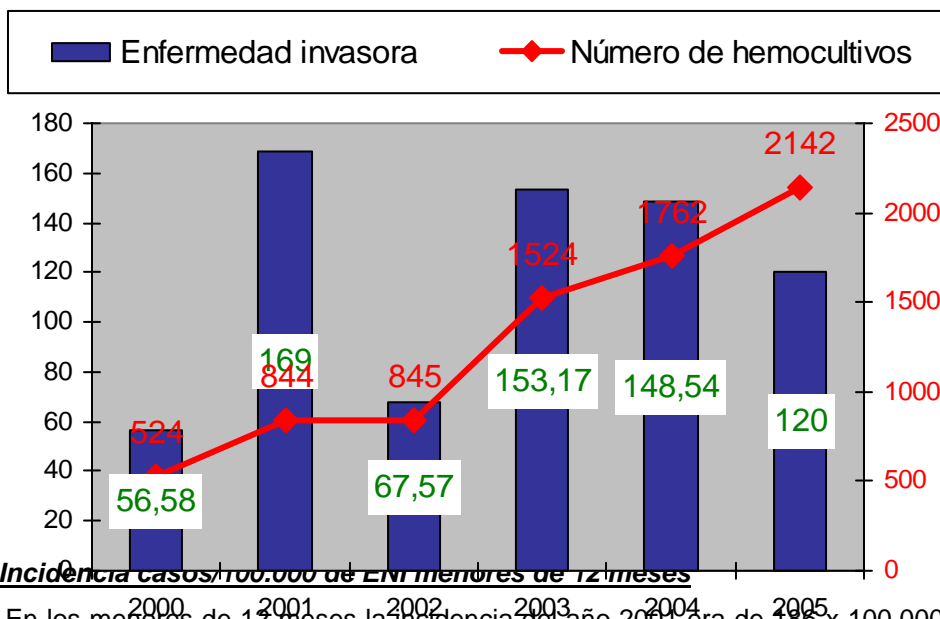
Figura 1 incidencia de ENI menores de 5 años incidencia x 10⁶



Incidencia casos/100.000 de ENI menores de 2 años

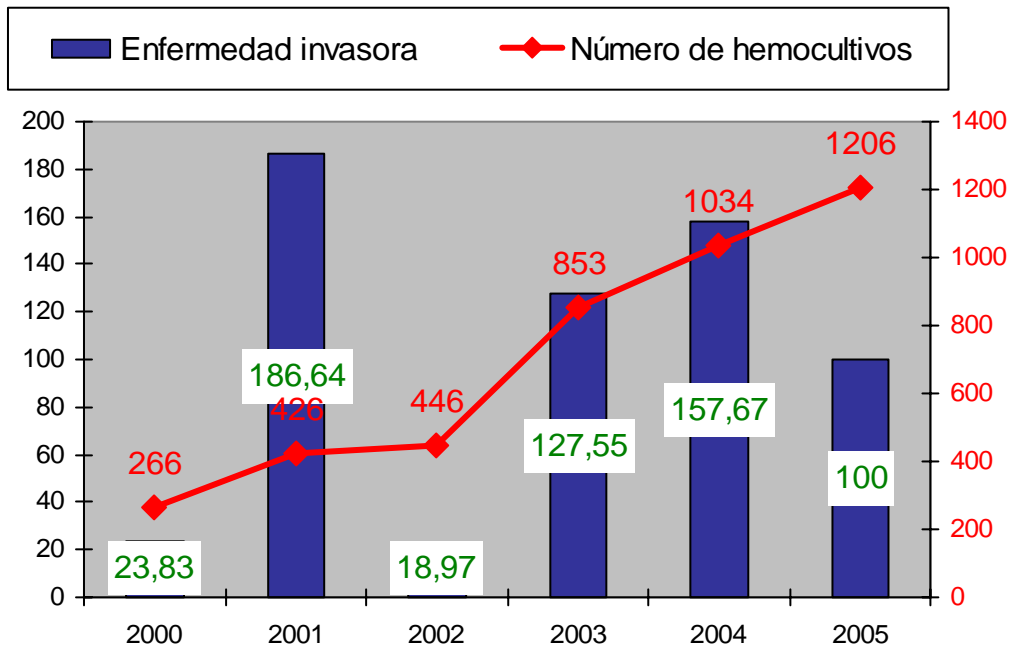
En los menores de 2 años la incidencia en 2001 era de 169 x 100.000 con una cifra anual de hemocultivos de 844; disminuye de forma evidente en el 2005 con una incidencia de 120 x 100.000 y un número de hemocultivos anuales casi tres veces mayor (2142) que el 2001.

Figura 2 Incidencia de ENI menores de 2 años incidencia x 10⁶



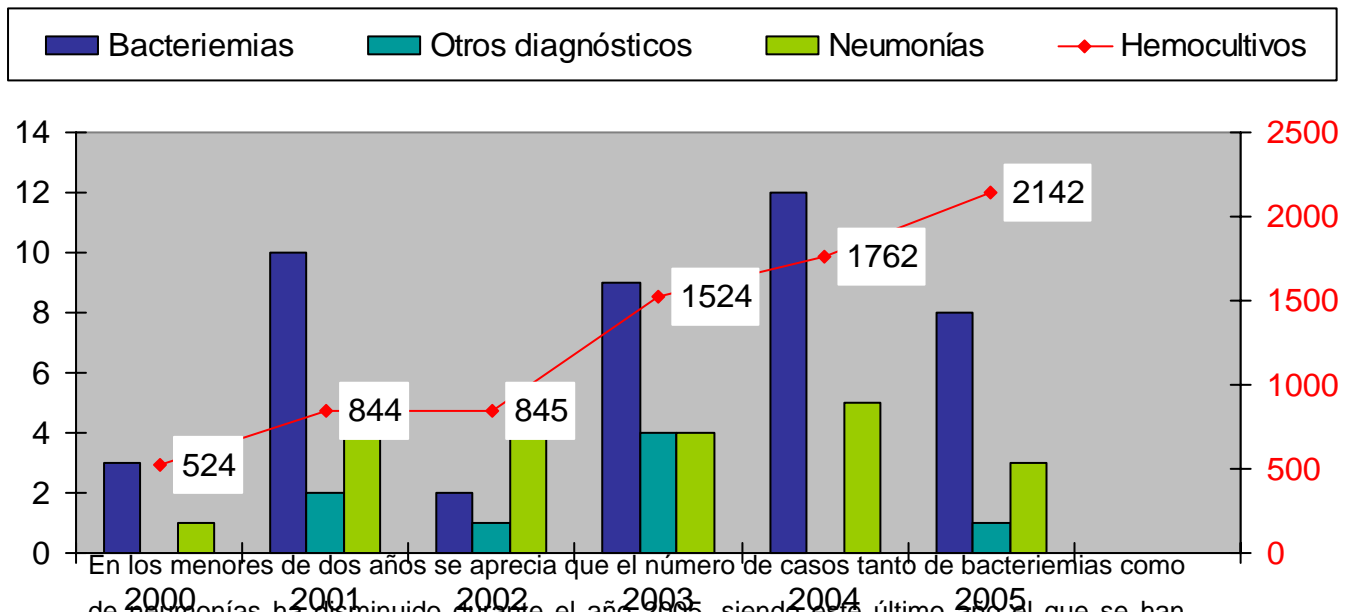
En los menores de 12 meses la incidencia del año 2001 era de 169 x 100.000 y disminuye en especial el año 2005 a una cifra de 120 x 100.000, a pesar de haberse efectuado cerca de tres veces más hemocultivos en el año 2005 que en el año 2001.

Figura 3 Incidencia de ENI menores de 12 meses incidencia x 10⁶



Nº de casos distribuidos por años y formas clínicas <2 años

Figura 4 Formas clínicas de ENI distribuidas por años



En los menores de dos años se aprecia que 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; sin embargo **el número de bacteriemias descendió un 33% y la relación: bacteriemia/otras formas clínicas, aumentó en el 2005.**

Influencia de la Vigilancia Epidemiológica (nº de hemocultivos) en la incidencia de ENI en Navarra

Es evidente y significativo el cambio en la rutina práctica de los pediatras de las Unidades de Urgencia, que han incrementado progresivamente el número de hemocultivos realizados

en el proceso de diagnóstico de la fiebre sin foco en el niño pequeño. En Navarra desde el año 2002 se cambia el protocolo del niño con fiebre entre 3 y 36 meses incrementándose notablemente los exámenes complementarios en esa franja de edad. El resultado es el incremento manifiesto del número de hemocultivos realizados en las Unidades de Urgencia y en consecuencia el aumento de los diagnósticos etiológicos de diversas enfermedades infecciosas y en especial de las formas menos graves de ENI como son la bacteriemia sin foco y la celulitis, mastoiditis e incluso neumonías.

Es muy demostrativo el trabajo realizado en colaboración con Mallorca comparando la incidencia global de ENI y de sus principales formas clínicas en las dos CCAA en las que la práctica de hemocultivos es muy diferente. Este trabajo en fase de publicación ha sido motivo de una comunicación oral en el reciente congreso del ESPID (Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas) en Basilea (Suiza) Mayo de 2006¹⁶ Los datos se muestran en la **tabla 1**

	Incidencia por 100000 <14 años		RR (95% IC)	p
	Navarra	Mallorca		
Bacteriemia oculta	57.2	4.9	11.8 (4.7-29.7)	<0.001
Neumonía Bacteriémica	10.1	3.9	2.6(1.5-4.4)	0.001
Meningitis	1.1	1.4	0.8 (0.2-2.8)	0.983

Del análisis de estos datos comparativos se concluye que debido al mayor número de hemocultivos realizados en Navarra con respecto a Mallorca la posibilidad de que en Navarra se identifique una bacteriemia o una neumonía es 11 veces y 2.5 veces mayor que en Mallorca y sin embargo la posibilidad de diagnosticar una meningitis neumocócica es similar.

Este estudio corrobora la idea de que la intensidad de la búsqueda, es decir la mayor vigilancia de la enfermedad influye decisivamente en la incidencia de la enfermedad.

Por este motivo se han detectado en Navarra tasas de incidencia de ENI similares a las descritas en EEUU antes de la implantación de la vacuna¹⁷. Como consecuencia lógica la ENI en números absolutos no ha disminuido sustancialmente en los años pasados, aunque en 2005 se aprecia una clara disminución de ENI en todos los grupos de edad.

Para poder evaluar la verdadera incidencia de la enfermedad y el porcentaje de reducción entre los periodos pre y post vacunales, teniendo en cuenta el impacto que el cambio en los hábitos de detección de la enfermedad tiene en esta medición, hemos realizado una corrección de las tasas de incidencia en función del número de hemocultivos realizados..

Resultados

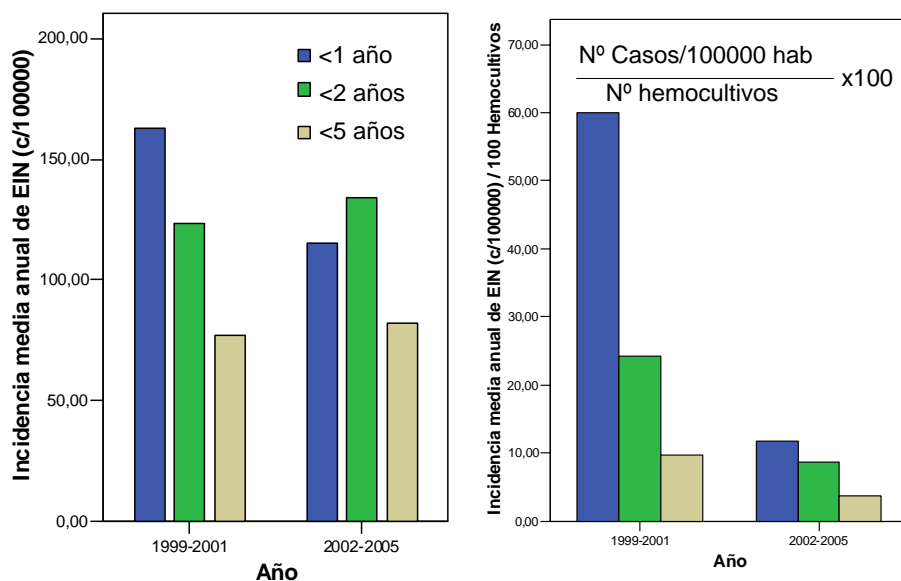


Figura 5 Incidencia de ENI corregida en los distintos grupos de edad

En esta figura se aprecia la incidencia de ENI (izquierda) en los distintos grupos de edad si el patrón de vigilancia no hubiese cambiado en ambos periodos (1999-2001) vs (2002-2005). En la figura de la derecha 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 evidentes.

Para analizar el impacto del número de hemocultivos en las distintas formas clínicas de la infección invasora: bacteriemia oculta, neumonía y meningitis, se ha realizado un cálculo similar al anterior y los resultados para bacteriemia oculta se pueden apreciar en la figura 6

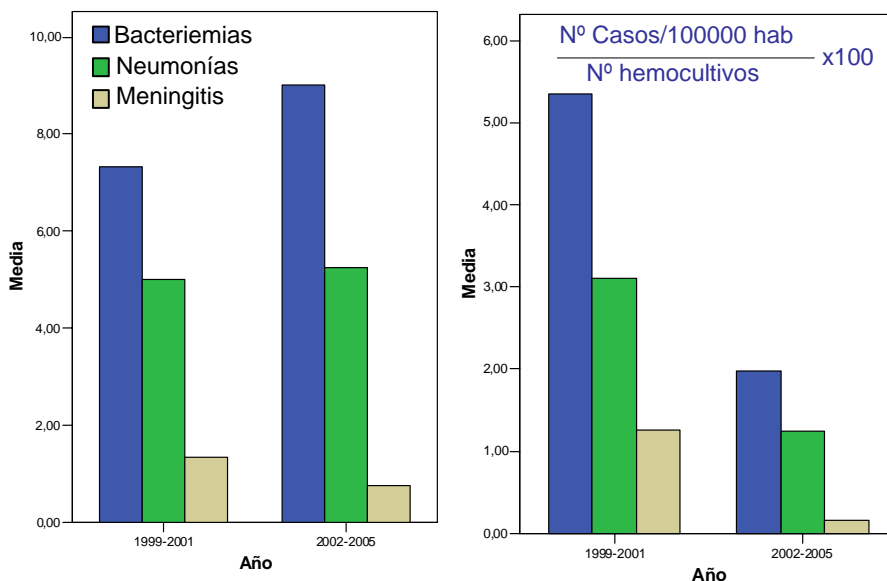


Figura 6 Incidencia corregida de bacteriemia oculta neumonías y meningitis en menores de 5 años/100.000

Es evidente que en los dos periodos analizados los casos de ENI (figura de la izquierda) no ha experimentado un cambio sustancial pero cuando se introduce para cada periodo la variable de los hemocultivos realizados se aprecia (derecha) que las diferencias para bacteriemias y neumonías son evidentes y no así para las meningitis.

Conclusiones del estudio ENI de Navarra

- La vigilancia epidemiológica y la metodología han cambiado sustancialmente en esta Comunidad desde el año 2000 al 2005
- Las tasas de incidencia deben ser corregidas teniendo en cuenta el importante incremento en el número de hemocultivos.
- Los resultados obtenidos tras la corrección por el incremento del número de hemocultivos, demuestran una disminución global de la Enfermedad Neumocócica Invasora ENI en Navarra en la era vacunal con respecto al periodo previo a la vacunación.
- La disminución se produce para todos los grupos de edad
- Se objetiva una disminución de las bacteriemias neumocócicas y de las neumonías entre los periodos prevacunales y vacunales.
- Cuando los datos se comparan en zonas en las que la vigilancia de la ENI es diferente, la incidencia de bacteriemias y neumonías en las zonas de mayor vigilancia de la infección, es significativamente mayor.

A partir de los datos de las altas hospitalarias obtenidos por el CMBD se detecta una disminución progresiva de la incidencia de enfermedad invasora asociada desde el año 1999 a expensas de un descenso de neumonías neumocócicas. Estos datos evolutivos son de los pocos que se encuentran publicados (Boletín Epidemiológico Semanal) figura 8. **La disminución de la incidencia afecta en Madrid a todos los grupos de edad, siendo más importante en lo niños menores de dos y cinco años: 30.69% y 28.85% respectivamente¹⁹.**

Comunidad de Madrid. Enfermedad invasora por neumococo CMBD 1998-2003.
Incidencia anual

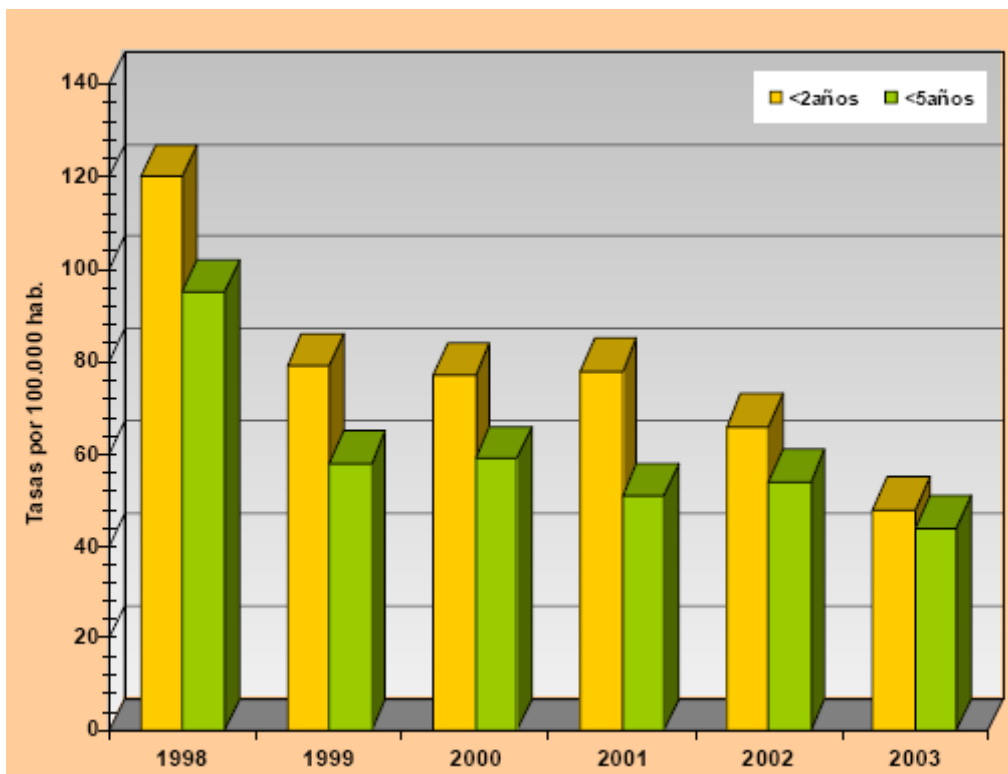


Figura 8

Informe de la Comunidad de Galicia²⁰

En esta comunidad sucede algo parecido a lo que ha pasado en Navarra, tiene unas cifras de ENI superiores al periodo prevacunal y los responsables de la vigilancia epidemiológica indican que el número de hemocultivos ha aumentado considerablemente en el afán de hacer el diagnóstico de la fiebre sin foco en el niño pequeño, por lo que las cifras no se pueden comparar con épocas pasadas.

Informe de la Comunidad del País Vasco²¹

En el País Vasco y según comunica su Boletín Epidemiológico 2003²¹ se produce un descenso de la incidencia de ENI en el año 2002 muy considerable: 73.8% en menores de cinco años.

Los datos disponibles en la actualidad de esta comunidad a final de 2005, recogidos en todos los hospitales públicos y privados, indican que la reducción en el año 2005 con

respecto al año 2000 en los menores de 5 años, 2 años y 12 meses son: (55.1%, 65.6%, y 72.8%) respectivamente. [Fuente: Grupo de Estudio ENI País Vasco Y Navarra]

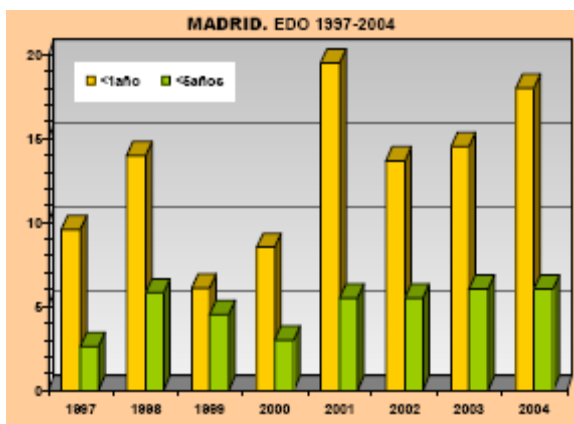
Incidencia de Meningitis Neumocócica

Se parte de unas cifras basales de incidencia de meningitis bajas para algunas CCAA como lo demuestra la publicación de Casado en 2002²².

En la comunidad de Galicia²⁰ se observa una disminución de las meningitis neumocócicas, en especial en menores de 5 años que ya en 2003 era del 34.94%. Las cifras de 2005 son muy llamativas habiendo bajado a la mitad la incidencia en menores de 12 meses y no existiendo casos en otras edades pediátricas

En la Comunidad de Madrid¹⁹ sucede algo similar; no disminuye la incidencia de meningitis, mientras desciende la incidencia global

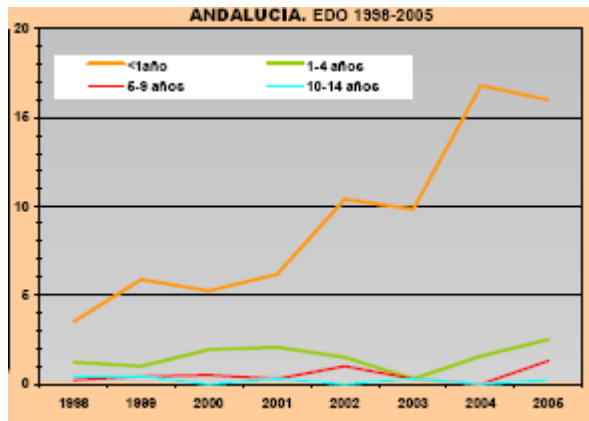
Figura 9



Como se puede apreciar en la figura 9 la mayor incidencia es en los menores de 12 meses y las diferencias con los años prevacunales no son marcadas, teniendo en cuenta la mejora en el diagnóstico de esta grave forma clínica de ENI^{18,19}.

En la Comunidad de Andalucía³ se asiste a un incremento de la incidencia de meningitis neumocócica que además es progresivo en los últimos años. Ante estas cifras se puede interpretar que dada la bajísima incidencia previa a la introducción de la vacuna, se trata de un aumento ficticio y lo que sucedía antes es que no se diagnosticaba adecuadamente o no se recogía la incidencia. No conocemos si los serotipos son vacunales, pero resulta preocupante la cifra en menores de 12 meses que contrasta con la incidencia en los otros grupos de edad que no se ha modificado. (Nota: Estos datos no han podido ser referenciados)

Figura 10



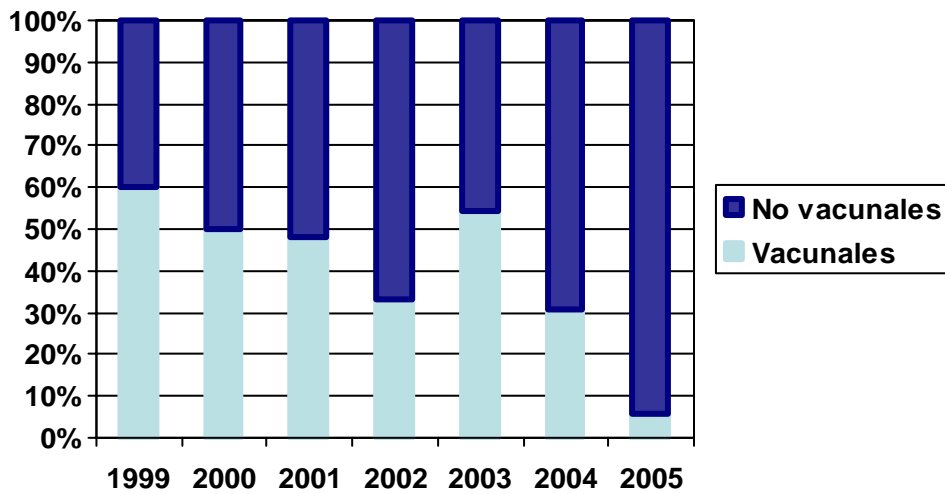
Resumen de la situación de la incidencia de meningitis neumocócica:

Los datos de las distintas CCAA son contradictorios en algunas ya que aumenta la incidencia de la enfermedad y baja la de meningitis (Galicia) y en Madrid sucede lo contrario baja la ENI globalmente y aumenta la meningitis neumocócica. En Andalucía los datos son especialmente llamativos y no han podido ser contrastados, pero destaca el aumento de meningitis exclusivamente en los menores de 12 meses sin datos de serotipos responsables y ni de la incidencia global de ENI en esa CA. Por último tenemos los datos no publicados del Hospital de Sabadell en el que en los años 1997-2001 hay 9 casos de meningitis neumocócicas y en contraste desde el año 2002 hasta la actualidad solamente ha habido un caso y por un serotipo no vacunal. En resumen no hay datos que aclaren lo que ha sucedido en el caso de la meningitis neumocócica, y todas las informaciones son datos parciales, sin datos fiables previos al periodo vacunal y por lo tanto difícil de referenciar las incidencias actuales.

Evolución de los serotipos responsables de ENI

Es obvio y esperable que la introducción de la vacuna conlleve el reemplazamientos de serotipos;, de hecho si no fuese así, significaría que la vacuna no estaría siendo suficientemente efectiva.

Figura 11 *Evolución de los serotipos en NAVARRA*



Es gratuito, especulativo y pretencioso afirmar, con los datos que existen en nuestro país, que la vacuna no sirve, amparándose en la ausencia de serotipos vacunales o la mayor o menor agresividad de los serotipos no vacunales reemplazantes.. Estas afirmaciones o conjeturas se deben hacer de forma seria, cuando se tiene el respaldo de grandes series, y no hacerlo con casuísticas limitadas³,

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

Como se puede apreciar en la figura 11, a medida que pasan los años desde la comercialización de la vacuna conjugada, el porcentaje de ENI causada por serotipos no vacunales es mayor lo que no quiere decir que exista un reemplazo. Es necesario indicar la tasa de incidencia de ENI por serotipos no vacunales y solo así se podría afirmar que hay verdadero reemplazo. Lo mismo pasa en los datos del Instituto Carlos III como se puede apreciar en la Figura 12. Se aprecia como a lo largo de los últimos años el porcentaje de serotipos vacunales va disminuyendo y aumenta el porcentaje de los no vacunales y de los serotipos relacionados.

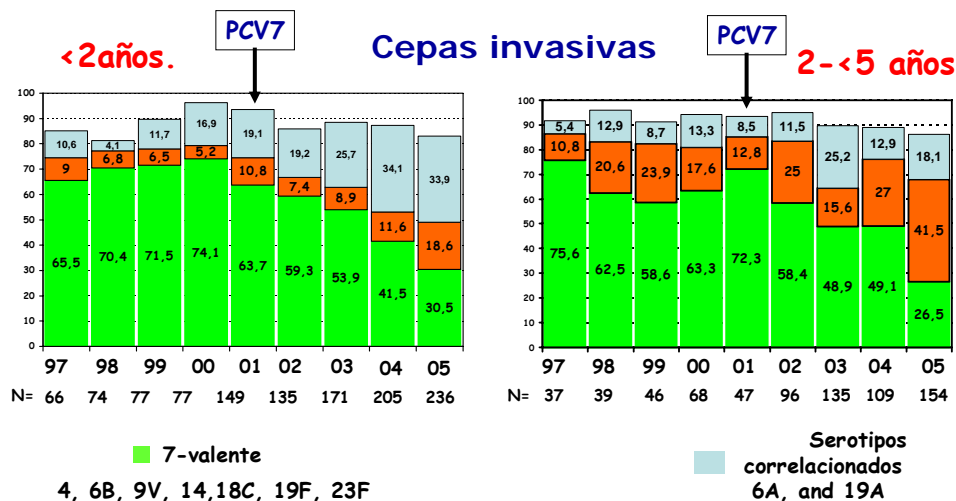


Figura 12 Cortesía de A Fenoll

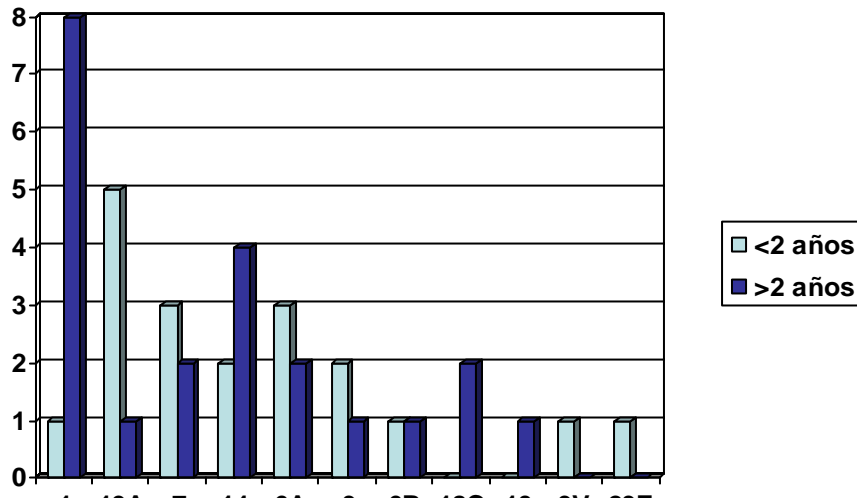
Situación de las neumonías neumocócicas y los empiemas pleurales

Se asiste a un aumento y gravedad de los empiemas pleurales paraneumónicos y la literatura internacional lo recoge desde años antes del comienzo de la implementación de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente²³⁻²⁹. Todas las series demuestran que la mayor incidencia de neumonías se produce en mayores de 2 años, y en especial las que desarrollan empiemas. El tratamiento previo con antibióticos y otros muchos factores pueden ser la causa o causas y se han comunicado otros microorganismos además del neumococo, como responsables de este aumento.

De los datos publicados en España^{13,14,30} no se pueden inferir ni que haya aumentado la neumonía neumocócica bacteriémica, ni que los empiemas sean debidos a *Streptococcus pneumoniae*.

En la Figura 12 se puede apreciar la distribución por edades de los serotipos responsables de neumonías bacteriémicas aislados entre 1997 y 2005 en Navarra y se aprecia que el serotipo 1 no vacunal es el responsable de las neumonías neumocócicas a partir del segundo año de vida. En los menores de 2 años el serotipo más prevalente es el 19A que condiciona una menor incidencia de empiemas. En el estudio de Byngton¹⁰ que analiza los serotipos previos a la vacunación se observa una incidencia elevada del serotipo 1 lo cual indica su relación con la neumonía bacteriémica y con el empiema, anterior a la era vacunal

Figura 12 *Distribución serotipos Neumonías neumocócicas < de 2 años Navarra*



Para finalizar, en los estudios de Byington en USA el autor indica una limitación a sus conclusiones y es que en esa región tradicionalmente hay una cantidad inusitada deempiemas. Este aumento de empiemas se ha producido también en países como el Reino Unido²⁵⁻²⁷ que no han implementado la vacuna VPC7v Por otro lado antes de la implementación de la vacuna hay referencias que llaman la atención del incremento de empiemas¹⁰

Es verdad que se han hecho hipótesis sobre las causas de este aumento y no hay nada claro, pero la asistencia a guardería, la coinfección con virus respiratorios, situaciones de inmunodepresión, tratamientos antibióticos previos, asma y otros factores se han descrito como cofactores, lo que indica que no hay nada que claramente se identifique como responsable 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 de las Neumonías Neumocócicas.:

- No existe ningún estudio en la literatura que pueda relacionar el aumento de neumonía neumocócicas complicadas con empiema con la implementación de la VPC7v
- En España no existe ningún estudio que demuestre inequívocamente 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 empiemas. Que por otra parte se constata en países en los que no se ha implementado la VPC7v

Situación de las resistencias de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos en España

Un aspecto que no conviene olvidar es que los aislados de neumococo productores de infecciones en nuestro país presentan los valores más elevados de resistencia a la penicilina y a otros antimicrobianos, del mundo (compartiendo esta situación con algunos países), hasta el punto de que algunas de estas 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, evidenciadas en varios estudios publicados³⁰. Estos datos coinciden con otros publicados internacionalmente en los que además se indica que esta disminución de incidencia y de resistencias conlleva un menor uso de antimicrobianos y por ello un mayor descenso en la cifra de resistencias.

Conclusiones del Informe de la Asociación Española de Pediatría sobre la vacuna neumocócica conjugada 7 Valente (Prevenar®)

- 1- En España se ha producido un descenso de la incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI), si bien en menor medida que lo registrado en países como EEUU que tienen una cobertura vacunal mayor que la conseguida en nuestro país.
- 2- La carga de la enfermedad debe seguir siendo monitorizada y analizada en función de las características de los métodos de vigilancia epidemiológica desarrollados en cada Comunidad. Es difícil comparar los datos actuales en grupos en los que la recogida de casos previa era muy irregular, y existen divergencias entre comunidades en los sistemas de vigilancia aplicados..
- 3- En las CCAA de Madrid, País Vasco y Navarra se objetiva una disminución de la tasa de ENI.
- 4- El registro de meningitis neumocócica ha sido desigual, habiendo CCAA en las que ha aumentado su incidencia en relación con el mejor registro y diagnóstico y en otras que claramente ha disminuido tales como Galicia, País Vasco.
- 5- Existe una disminución de ENI causada por serotipos vacunales, lo cual es lógico cuando se está haciendo un importante esfuerzo vacunal por parte de padres y pediatras; de la misma manera asistimos a un aumento porcentual de ENI debida a serotipos no vacunales.
- 6- No hay evidencias en los estudios de incidencia que se esté produciendo un reemplazo de serotipos no vacunales, salvo el referido el serotipo 19A y su incremento en donde se ha cuantificado, es sensiblemente menor que el descenso global de ENI .
- 7- Los datos referidos por la literatura internacional, que no la española, indican que existe un incremento de los empiemas producidos en especial por serotipo 1. Este aumento de la incidencia y de la agresividad se demuestra independiente de la introducción de la vacuna VNC7v, ya que hay referencias de este aumento previas a su introducción.
- 8- Es evidente una disminución de los neumococos resistentes a penicilina desde el inicio de la vacunación conjugada heptavalente en nuestro país y en consecuencia una disminución del consumo de antibióticos.
- 9- Esperar que esta vacuna sea 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 que introduzcan esta vacuna en el calendario vacunal de las CCAA para poder controlar de una forma mas eficaz,

como lo hacen otros países de nuestro entorno, la enfermedad neumocócica infantil grave

La Asociación Española de Pediatría a la vista de los datos de este informe, de la experiencia internacional y la propia de nuestro país, se reafirma en la decisión que tomó en el año 2003 de incluir la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en su calendario vacunal, y continua recomendando la vacunación sistemática antineumocócica: de todos los niños sanos menores de dos años, de aquellos hasta 3 años que asisten a guarderías, y de todos los niños menores de 5 años de las categorías de riesgo.

Bibliografía

1 Ficha técnica de Prevenar®

<http://www.emea.eu.int/humans/EPAR/revenar.htm>

2 Comité Asesor de Vacunas Asociación Española de Pediatría Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr* 2003;58:257-262

3 Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años 2004. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo

4 Whitney C Farley M Hadler J Harrison L Bennett N Lynfield R et al Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:177-1746

5 Kaplan S Mason E Jr Wald E Schutz G Bradley J Tan T et al Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospital in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 23:485-489.

6 Black S Shinefield H Baxter R Austrian R Braken L Hansen J et al 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

7 Whitney C Impact of conjugate pneumococcal vaccines *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:729-730

8 Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294(16):2043-51.

9 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

10 Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):434-40

11 Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):499-504.

12 Tan TQ, Mason EO, Jr., Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):1-6.

13 Bernaola E. de Arístegui J, Herranz M, Fernández C, et al Incidencia y características de la neumonía neumocócica bacteriémica en niños entre 0 y 5 años en el País Vasco y Navarra *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 74 - 75

- 14 Pineda V, Pérez A, Domingo M, Larramona H, Segura F, y Fontanals D. Neumonía neumocócica bacteriémica en la infancia. *An Esp Pediatr* 2002;57:408-13
- 15 Bernaola E, Aristegui J, Herranz M, Gacia Calvo C, Fernandez C et al. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Pediatr* 2002;57:301-309
- 16 Pérez A, Herranz M, Segura M, Padilla E, Torroba L, Durán G, Ferres F, Esteve A and Bernaola E. Impact of blood-culture practices and antimicrobial resistance on the epidemiology of invasive pneumococcal infections in children ESPID. Basilea 2006
- 17 Hausdorff WP, Siber G, and Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-52
- 18 Informe sobre la Enfermedad Neumocócica en niños. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Madrid 2005
- 19 Boletín Epidemiológico Comunidad de Madrid 2005
- 20 Boletín Epidemiológico Comunidad Galicia 2005
- 21 Boletín Epidemiológico Comunidad del País Vasco
- 22 Casado J et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 295 – 300
- 23 Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004;59(6):522-5.
- 24 Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113(6):1735-40.
- 25 Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands. *Lancet* 1997;349:402-3
- 26 Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax*.2006; 61: 179-180
- 27 Fletcher M, Lenning J et al. Childhood empyema: Limited potential impact of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PIDJ* 2006;25(6):559-560
- 28 Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Parapneumonic Empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):250-254
- 29 Talbot T, Poehling K, Hartert T, Arbogast P, Halasa N, Mitchel E et al. 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
- 30 Deirós Bronte L, Baquero-Artigao F., García-Miguel MJ., Hernández González N., Peña García P., del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(1):40-5.

31 Kyat M Lynfield R Schaffner W Craig A Hadler JReingold A et al Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Sterptococcus pneumoniae N Engl J Med 2006;354:1455-1463