Med Clin (Barc). 2011;**137(1)**:1–7

MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original

Serotipos de neumococo en nasofaringe de niños preescolares sanos tras la vacunación antineumocócica conjugada heptavalente

César García-Vera [a,b,*], María Ángeles Ruiz Andrés [b,c], Teresa Arana Navarro [a,b], Isabel Moneo Hernández [b,d], José Antonio Castillo Laita [b,e], Rosa Macipe Costa [e] y María José Revillo Pinilla [c]

[a] *Centro de Salud J.R. Muñoz Fernández, Zaragoza, España*
[b] *Investigadores Colaboradores del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España*
[c] *Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*
[d] *Centro de Salud Fuentes Norte, Zaragoza, España*
[e] *Centro de Salud Fuentes de Ebro, Zaragoza, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 28 de junio de 2010
Aceptado el 28 de septiembre de 2010
On-line el 22 de abril de 2011

Palabras clave:
Streptococcus pneumoniae
Nasofaringe
Preescolar
Resistencia atimicrobiana
Vacuna conjugada neumocócica heptavalente

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC-7 v) se plantea investigar en nuestro medio las características que influyen en la colonización por serotipos de neumococo en niños preescolares sanos, la distribución de serotipos y su sensibilidad a antimicrobianos.
Sujetos y método: Entre febrero de 2008 y enero de 2009 se recogieron muestras nasofaríngeas a niños de entre 2 meses y 5 años de edad que acudían a revisiones del niño sano en 4 centros de atención primaria de la provincia de Zaragoza (España) para cultivo y serotipado. Mediante regresión logística se estudiaron diferentes variables relacionadas con el estado de portador y las resistencias.
Resultados: De los 371 niños estudiados, un 30,7% portaban neumococo en la nasofaringe. Con una cobertura de VNC-7 v del 66%, factores relacionados con el hecho de ser portador fueron el número de hermanos (odds ratio [OR] 1,44; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,05 a 1,97 por cada hermano), estar escolarizado o asistir a guardería (OR 3,99; IC 95% 2,00 a 7,96), y padecer afección leve de vías respiratorias altas en el momento de la toma (OR 1,72; IC 95% 1,02 a 2,90). Solamente correspondían a serotipos incluidos en la vacuna (STV) un 8,7%. Los serotipos no vacunales más frecuentemente aislados fueron 19A, 6A, 15B, 11 y 15A. Se detectaron significativamente más resistencias a antibióticos entre los STV.
Conclusiones: Los niños menores de 6 años de nuestro medio portan neumococos más frecuentemente cuando tienen hermanos, están escolarizados o padecen afecciones leves de vías respiratorias altas. Tras la introducción de la vacuna VNC-7 v, los STV son casi anecdóticos (8,7%) y los serotipos emergentes presentan mejor sensibilidad a antibióticos.
© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Nasopharyngeal carriage of pneumococcal serotypes in healthy pre-school aged children after 7-valent pneumococcal vaccine

Keywords:
Child
Pre-school
Drug resistance bacterial
Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine
Nasopharynx
Streptococcus pneumoniae

ABSTRACT

Background and objective: To determine the characteristics influencing pneumococcal serotype colonization in healthy pre-school aged children, the distribution of serotypes and their antimicrobial susceptibility, after the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (VNC-7 v).
Sujetos and methods: Nasopharyngeal samples were collected from children under 6 years of age attending well-child examinations in the province of Zaragoza (Spain). Logistic regression was used to study different variables related to the status of the carriers.
Results: Of the 371 children studied 30.7% were found to be carriers. With a vaccine coverage rate of 66%, factors related with presence of pneumococcal carriage were found to be the number of siblings

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cgarciavera@gmail.com (C. García-Vera).

0025-7753/$ – see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2010.09.051

(OR 1.44; CI 95% 1.05-1.97 for each sibling), attending a school or child day care centre (OR 3.99; CI 95% 2.00-7.96) and suffering from a minor upper respiratory tract infection (URTI) (OR 1.72; CI 95% 1.02-2.90). Only 8.7% corresponded to VNC-7 v serotypes. The most common non VNC-7 v serotypes isolated were 19A, 6A, 15B, 11, and 15A. Significantly greater resistance was detected among VNC-7 v serotypes.
Conclusion: Children in the setting of this study carried pneumococci more commonly when they have siblings, attend school or day care, or suffer from minor URTI. In the VNC-7 v vaccine era, VNC-7 v serotypes have become rare occurrences (8.7%) and emerging serotypes present better susceptibility to antibiotics.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC-7 v) con altas tasas de cobertura, como en países que la incluyen en los calendarios de vacunaciones sistemáticas, ha supuesto una importante disminución de la carga de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños pequeños, tal y como se puede demostrar en la mayoría de países en los que se dispone de estudios epidemiológicos rigurosos antes y después[1–4]. Paralelamente, se ha constatado que la ENI por serotipos no incluidos en dicha vacuna (STNV) aumenta su incidencia en niños menores de 5 años[5–8], sin llegar todavía a los niveles que previamente a la vacunación tenían las ENI por serotipos presentes en la vacuna heptavalente (STV). Además, los serotipos que reemplazan a los anteriores presentan, salvo excepciones como los serotipos 1, 5 o 19A, menor virulencia[9,10] y menos resistencias a antimicrobianos, al menos hasta el momento[11,12].

Salvo para serotipos de elevada virulencia (1, 5, 7), ha quedado comprobada la relación entre serotipos en nasofaringe de niños sanos y aquellos que terminan produciendo enfermedad invasiva[13,14]. La variación en los serotipos que portan los niños (principal fuente y reservorio en la extensión de la enfermedad a toda la población), atribuible a la presión ejercida por la vacuna y al consumo de antibióticos, entre otros factores, también parece ser determinante en la selección de serotipos emergentes productores finalmente de ENI. En España, sólo hay un estudio previo a la introducción de la vacuna conjungada sobre los serotipos de neumococo que anidaban en nasofaringe de niños portadores sanos[15], y pocos se han publicado tras la introducción de la vacunación[16,17].

Con objeto de mejorar la protección que supuso esta vacuna, disponemos ya de dos nuevas vacunas que amplían la cobertura a 10 serotipos (Laboratorios GSK) y a 13 serotipos (Laboratorios Pfeizer). Parece, por tanto, esencial, conocer cómo en nuestro medio están evolucionando las cepas que aparecen en nasofaringe de niños sanos para valorar la adecuación de las nuevas vacunas a la evolución de los serotipos de neumococo.

Para investigar cuál está siendo la situación actual en los serotipos de neumococos que portan niños sanos en nuestro medio, los factores que pueden condicionar su presencia y sus resistencias a antimicrobianos, se planteó este estudio en el ámbito de la provincia de Zaragoza (España).

Material y método

Ubicación

En la provincia de Zaragoza, con una población estimada de niños menores de 6 años, en el momento del estudio, de 31.000.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, observacional, sobre niños de 2 meses a 5 años de edad atendidos en las revisiones de salud en centros de atención primaria, estratificados por población urbana (centro ciudad), de barrio (barriada en periferia de la ciudad) y rural (municipio rural de población menor de 10.000 habitantes), con toma de muestras mediante hisopado nasofaríngeo durante el período de un año (febrero de 2008 a enero de 2009). Para dicha población infantil, una prevalencia esperada de portar neumococos del 30%, una potencia de 0,5 y un nivel de seguridad (1-α) de 95%, se necesitaban finalmente recoger muestras de 376 niños (con un incremento del 15% por posibles pérdidas). Se distribuyeron 200 muestras a recoger en niños atendidos en centros urbanos (2 centros), 100 para urbanos periféricos (barrio) (1 centro) y 75 para rurales (1 centro). En cada uno de los centros la toma la hizo el pediatra, convenientemente entrenado, y se procuraba recoger un número similar de muestras cada mes distribuidas por edades, y siempre en niños que acudían a revisiones del niño sano (se consideró que la citación espontánea por parte de los padres a las agendas aleatorizaba la selección de pacientes). Se solicitó de los padres o tutores consentimiento informado por escrito. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón (acta n° CP12/03/08).

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 2 y mayor de 71 meses, haber recibido cualquier tratamiento antibiótico en los 15 días previos a la toma del frotis, inmigrantes con menos de 2 meses de permanencia en nuestro medio, padecer cualquier enfermedad crónica que afecte potencialmente la inmunidad (neoplasias, inmunodeficiencias, renales, cardiacas, hepáticas, hematológicas, pulmonares graves, síndrome de Down), o tratamientos inmunodepresores. Además, se excluían los que padeciesen procesos agudos de moderados a graves. Los niños con cuadros catarrales limitados a vías respiratorias altas fueron admitidos en el estudio y el dato se incluyó en el análisis.

Se definieron como variables primarias portar o no neumococo, y el serotipo concreto. Como variables secundarias fueron consideradas las siguientes: edad, sexo, etnia, lugar de residencia (urbano, barrio, rural), número en la fratría, escolarización (asistencia regular a guardería -más de 3 horas/día- o colegio), uso de antibiótico en los 60 días previos (nombre, dosis/día, duración), tabaquismo pasivo (número de cigarros por día en domicilio por parte de los padres u otros convivientes), presencia de afección de vías respiratorias en el momento de la toma, número de dosis de VNC-7 v recibidas, y patrón de resistencias a antibióticos. Los datos fueron recogidos en el mismo momento de la toma de muestra a partir del interrogatorio a los padres y cotejándolos con los disponibles en la historia clínica del niño y en los registros específicos vacunales.

Estudio de colonización

Se realizó siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este tipo de estudios[18]. La toma de muestras se efectuó mediante torunda Pernasal Plain (Transwab®) hasta nasofaringe y envío de la misma para la realización de cultivo al Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

La siembra de las muestras se realizó en placa de agar-sangre, incubada durante 24-48 horas en atmósfera de CO_2 (5-10%) a una temperatura de 37 °C. La identificación de *Streptococcus pneumoniae* se efectuó mediante morfología de la colonia, alfahemólisis en agar sangre y sensibilidad a optoquina.

Tras la identificación, los neumococos se remitieron al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (Laboratorio Nacional de Referencia de *S. pneumoniae*) para su serotipado mediante la técnica de Quellung. Para la determinación de sensibilidades a penicilina (PCN), amoxicilina, cefotaxima, eritromicina, tetraciclina, vancomicina y levofloxacino, se realizó la concentración mínima inhibitoria (CMI) por dilución en agar siguiendo las normas del Clinical and Laboratory Standars Institute (CLSI)[19].

Los puntos de corte utilizados para considerar las cepas sensibles o resistentes fueron los definidos por el CLSI[20], teniendo en cuenta los diferentes puntos de corte para PCN según el lugar de aislamiento y la vía de administración: 1) parenteral y en formas clínicas diferentes a meningitis: sensible si $\leq$ 2 μg/mL, intermedia = 4 μg/mL y resistente $\geq$ 8 μg/mL. 2) PCN V oral: sensible $\leq$ 0,06 μg/mL, intermedia = 0,12 μg/mL y resistente $\geq$ 1 μg/mL. Para amoxicilina en formas diferentes a meningitis sensible $\leq$ 2 μg/mL, intermedia = 4 μg/mL y resistente $\geq$ 8 μg/mL. Para vancomicina sensible $\leq$ 1 μg/mL; tetraciclina sensible $\leq$ 2 μg/mL, intermedia = 4 μg/mL y resistente $\geq$ 8 μg/mL; eritromicina sensible $\leq$ 0,25 μg/mL, intermedia = 0,5 μg/mL y resistente $\geq$ 1 μg/mL; levofloxacino sensible $\leq$ 2 μg/mL, intermedia = 4 μg/mL y resistente $\geq$ 8 μg/mL; y cefotaxima sensible $\leq$ 0,5 μg/mL, intermedia = 1 μg/mL y resistente $\geq$ 2 μg/mL.

Administración de vacunación conjugada

En España la vacuna conjugada heptavalente (Prevenar®, Pfeizer, para serotipos 4, 6B, 9 V, 14, 18C, 19F y 23F) fue aprobada para su venta en farmacias en el año 2001. Hasta la fecha las administraciones públicas han decidido no incluirla en los calendarios financiados, a excepción de la Comunidad Autónoma de Madrid (donde reside un 13,5% del total de la población española). Es entonces complicado el cálculo de la cobertura actualmente en nuestro medio con respecto a esta vacuna. Se ha estimado (considerando el número de ventas) que rondaría el 50-60% de niños menores de 5 años, aunque esta cifra aumenta año a año.

Análisis estadístico

Se calculó la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa. Las variables cuantitativas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se calcularon indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

En cuanto al análisis bivariado, se calcularon primero las prevalencias relativas (PR) o razones de prevalencia, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), entre las diferentes variables categóricas en relación con las variables primarias, y segundo, dado que las pruebas de K-S determinaron normalidad, se realizaron tests paramétricos (t de Student) entre las variables primarias y las diferentes variables cuantitativas.

Se completó el análisis con la construcción de un modelo de regresión logística, tomando como variable dependiente el hecho de ser o no portador de neumococo en nasofaringe, e independientes aquellas que presentaron diferencias estadísticamente significativas en los contrastes anteriores. Se aplicó el mismo modelo de regresión tomando como variable dependiente el hecho de portar STV o STNV, y también con la sensibilidad a antimicrobianos (cepas sensibles a todos o no).

El análisis se realizó mediante el software SPSS y como nivel de significación se tomó $p < 0,05$.

Resultados

Del total de 375 niños captados, en tres hubo problemas con la recogida de muestras, y en uno más se perdió el resultado. Finalmente, se contó con 371 muestras nasofaríngeas válidas, de las que 114 fueron positivas a neumococo (30,7%), incluyendo una muestra con dos neumococos diferentes, razón por la que el estudio de serotipos se realizó sobre 115 aislamientos de neumococo. El grupo de niños de menos de 12 meses portaba neumococo en el 10% de casos, el de 13 a 47 meses en un 40,33% y el mayor de 47 meses en un 30%.

La tabla 1 muestra la comparación entre las principales variables secundarias en relación a la variable principal ser o no portador de neumococo. Se expresan las PR con su IC 95%, y en la comparación de medias el grado de significación (valor de p).

El número de niños vacunados con VNC-7 v fue de 246 (66% del total de la muestra), el 95% de ellos correctamente vacunado para su edad (según pauta 3 + 1).

Factores relacionados con el estado de portador

Los niños no vacunados portan con menos frecuencia neumococo (25,4%) que aquellos vacunados (33,9%). La PR de portar neumococo de los vacunados sobre los no vacunados es de 1,33 (IC 95% 0,94 a 1,89). La tabla 2 ofrece los resultados del análisis de las

Tabla 1
Análisis bivariante de la relación entre ser portador o no de neumococo y cada variable secundaria

	Portadores (n = 115)	No portadores (n = 256)	Comparación
Edad (m ± DE, meses)	30,12 ± 16,45	26,09 ± 20,04	p = 0,059 (t-Student)
Sexo (niñas/niños)	64/51	140/116	PR 1,03 (IC 95% 0,76 a 1,39)
Ámbito (urbano/rural)	83/33	212/43	PR 0,65 (IC 95% 0,47 a 0,89)
Edad gestacional (m ± DE)	38,84 ± 2,06	39,09 ± 2,15	p = 0,284 (t-Student)
Inmigrantes (sí/no)	14/102	28/227	PR 1,08 (IC 95% 0,68 a 1,70)
N° hermanos (m ± DE)	0,82 ± 0,81	0,67 ± 0,71	p = 0,07 (t-Student)
Escolarización (sí/no)	85/30	120/136	PR 2,29 (IC 95% 1,60 a 3,30)
Tabaquismo pasivo (sí/no)	47/68	111/145	PR 0,93 (IC 95% 0,68 a 1,27)
N° cigarros hogar (m ± DE)	9,15 ± 16,31	9,11 ± 13,85	p = 0,983 (t-Student)
Antibiótico 2 meses (sí/no)	17/98	30/226	PR 1,20 (IC 95% 0,79 a 1,81)
IVRA (sí/no)	41/74	52/204	PR 1,66 (IC 95% 1,23 a 2,24)
Vacuna VNC-7v (sí/no)	83/32	162/94	PR 1,33 (IC 95% 0,94 a 1,89)
N° dosis vacuna (m ± DE)	2,36 ± 1,66	1,89 ± 1,65	p = 0,012 (t-Student)

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; m: media; PR: prevalencia relativa; VNC-7 v: vacuna neumocócica conjugada heptavalente; IVRA: infección respiratoria de vías altas.

Tabla 2
Resultados de la regresión logística para el cálculo de los factores finalmente relacionados con el hecho de ser portador de neumococo en nasofaringe

	OR (IC 95%) ajustada de ser portador	p
Ámbito (rural/urbano)	0,69 (0,40 a 1,21)	0,197
N° hermanos	1,44 (1,05 a 1,97)	0,025
Edad (años)	0,84 (0,69 a 1,02)	0,088
Escolarización (sí/no)	3,99 (2,00 a 7,96)	< 0,001
IVRA (sí/no)	1,72 (1,02 a 2,90)	0,042
N° dosis VNC-7v	1,10 (0,95 a 1,28)	0,197

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IVRA: infección respiratoria de vías altas; OR: odds ratio; VNC-7 v: vacuna conjugada heptavalente.

variables relacionadas finalmente con ser o no portador de neumococo en nuestra serie (análisis multivariante). Se relacionan con una mayor probabilidad de ser portador de neumococo el tener hermanos (OR 1,44; IC 95% 1,05 a 1,97, por cada hermano que se tiene), estar escolarizado (OR 3,99; IC 95% 2,00 a 7,96) y padecer afección respiratoria catarral de vías altas en el momento de la recogida del frotis (OR 1,72; IC 95% 1,02 a 2,90). La edad menor de dos años, la residencia en zonas urbanas, los tratamientos antibióticos en los meses previos, la vacuna conjugada o el tabaquismo pasivo no mostraron relación significativa con el hecho de ser portador de neumococos con el ajuste que ofrece la regresión logística.

Características de los serotipos aislados

Solamente se aislaron 10 STV (8,7% del total de aislamientos): 6B (n = 4), 19F (n = 3), 23F (n = 2) y 4 (n = 1). El resto correspondieron a STNV (96/115; 83,5%) y a serotipos no tipables (9/115; 7,8%). La figura 1 muestra la frecuencia de los diferentes STNV aislados. Solamente uno de los casos en que se aisló STV había recibido la vacuna VNC-7 v (niña de 18 meses, serotipo 19F, que había recibido 4 dosis de vacuna). Entre los niños que habían recibido la primovacunación, un 11,4% portaban STV, porcentaje que descendía al 6,4% entre los que habían recibido el recuerdo por encima del año. Por el contrario, en los niños portadores no vacunados, el 27,3% de neumococos fueron STV.

En el análisis de regresión logística, solamente se asoció con mayor predisposición a portar STNV el número de dosis de VNC-7 v (OR 2,87; IC 95% 1,43 a 5,76 por cada dosis de vacuna).

Resistencia a antibióticos

El 100% de cepas aisladas son sensibles a PCN parenteral (infección no meníngea, según criterios CLSI[20]). Sin embargo, para penicilina V oral, el 34,5% serían no susceptibles (intermedia 31,0% y resistentes 3,5%). El 7,8% de cepas presentan algún tipo de resistencia a amoxicilina según criterios de no meningitis (1,7% intermedia y 6,1% resistentes). Un 40,5% de cepas aisladas fueron resistentes a eritromicina (resistencia completa). Para tetraciclinas, el 27,6% de cepas presentaron resistencia (todas completa). El 99,1% de neumococos eran sensibles a cefotaxima y el 100% a vancomicina y levofloxacino.

El 58,3% de las cepas fueron sensibles a todos los grupos antibióticos testados, pero considerando el criterio para PCN oral, este porcentaje descendía al 49,6%. El 6,9% del total fueron cepas multirresistentes (tres o más grupos de antimicrobianos) según el primer criterio para PCN y, sin embargo, lo fueron el 24,3% para el criterio de PCN V oral.

Se constataron diferencias en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre el total de STV y STNV. La tabla 3 las muestra en forma de PR, con sus respectivos IC 95%. El 30% de las cepas vacunales eran multirresistentes frente al 4,7% de las no vacunales (PR 6,30; IC 95% 1,76 a 22,57).

Entre los serotipos más frecuentemente aislados y considerando ahora el criterio para PCN y amoxicilina de cepas aisladas en infección no meníngea, en los STV, 3 de los 4 aislamientos de 6B eran multirresistentes frente a ninguno de 19F y 23F. De los STNV, multirresistentes fueron el 45,5% de 19A, y ninguno del resto de serotipos, mientras que 18,9% de aislamientos 19A, 77,8% de 6A, 88,9% de 15B, 16,5% de 15A, 12,5% de 11, 100% del grupo 22, 50% de 23A, 100% de 23B y 83,3% de 31 eran sensibles a todos los antibióticos.

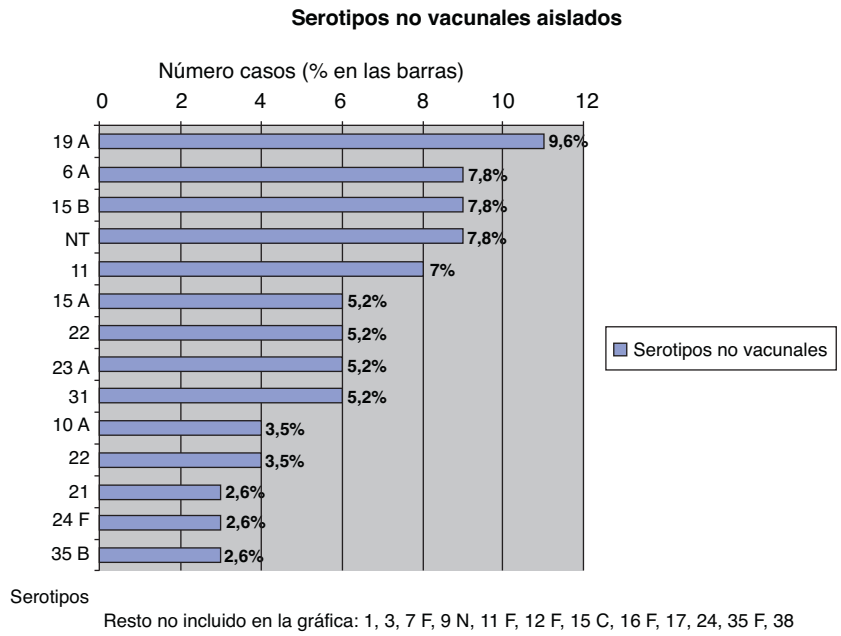

Figura 1. Serotipos no vacunales entre los 115 aislamientos. Los porcentajes son sobre el total de aislamientos (incluidos los serotipos vacunales). El resto de serotipos no listados (1, 3, 7 F, 9 N, 11 F, 12 F, 15 C, 16 F, 17, 24, 35 F, 38) se aisló en número inferior a 3 veces (en total 15,7% de aislamientos). NT: no tipables.

Tabla 3
Comparación de resistencias a antibióticos entre los aislamientos de serotipos vacunales y no vacunales portados por los niños del estudio

	Resistencia (I + R) STV resistentes/STV (%)	Resistencia (I + R) STNV resistentes/STNV (%)	PR (IC 95%)
Penicilina[a]	0/10 (0)	0/105 (0)	-
Penicilina[b]	7/10 (70)	33/105 (31,4)	2,23 (1,36 a 3,65)
Amoxicilina[a]	3/10 (30)	6/105 (5,7)	5,25 (1,54 a 17,87)
Eritromicina	6/10 (60)	41/105 (39,1)	1,54 (0,88 a 2,69)
Tetraciclina	5/10 (50)	27/105 (25,7)	1,94 (0,97 a 3,92)

Se ofrecen los datos de resistencia global (I: intermedia; R: completa).
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PR: probabilidad relativa; STNV: serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente; STV: serotipos presentes en la vacuna heptavalente.
[a] Según criterio del *Clinical and Laboratory Standars Institute* para neumococo aislado en lugar no meníngeo[20].
[b] Según criterio del *Clinical and Laboratory Standars Institute* para valorar tratamiento con pencilina V oral[20].

En el análisis multivariante, la probabilidad de presentar alguna resistencia sólo se relacionó significativamente con el hecho de residir en medio rural frente al urbano (OR 0,36; IC 95% 0,14 a 0,92), mientras que haber recibido antibiótico en los dos últimos meses (OR 0,32; IC 95% 0,09 a 1,16) o portar STV (OR 0,22; IC 95% 0,05 a 1,07) mostraron una relación muy próxima a la significación.

Serotipos cubiertos por vacunas conjugadas

Entre todos los serotipos hallados, sólo el 8,7% son de los incluidos en la actual vacuna VNC-7 v, mientras que un 10,4% estarían incluidos en la decavalente (añade serotipos 1, 5 y 7F) y un 28,9% en la tridecavalente (añade serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

Discusión

Desde la comercialización de la vacuna VNC-7 v, se ha especulado con la posibilidad de que la hipótesis de "nicho ecológico" y sustitución de serotipos pudiera finalmente generar problemas que afectasen a la efectividad y seguridad final de dicha vacuna. Se planteaba un escenario en el que nuevos serotipos de neumococo pudieran sustituir a los incluidos en la vacuna en la producción de ENI, con incierto comportamiento en cuanto a virulencia y resistencia a antibióticos. Si bien parece incuestionable la efectividad de la VNC-7 v, con coberturas extensas, en la drástica disminución de ENI por STV sobre todo en niños menores de 2 años[1–3,5], hay suficiente evidencia de que las ENI actuales lo son fundamentalmente por serotipos que sustituyen a los vacunales, alguno de los cuales tiene manifiesta agresividad (1, 19A) y son multirresistentes a antimicrobianos (19A)[6,7,21].

Las cepas productoras de ENI en niños menores de 5 años han evolucionado en nuestro país, según datos del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del año 2008 y con una cobertura vacunal estimada de aproximadamente un 60%, a una situación en la que el porcentaje de serotipos productores de ENI cubiertos por la vacuna heptavalente es ya sólo del 13% en menores de 2 años y del 16% en niños entre 2 y 5 años[7]. Sin embargo, en esta misma serie la vacuna de 10 serotipos cubriría el 34% de serotipos y la de 13 el 73% en niños menores de 2 años (70 y 87% en el grupo de 2 a 5 años). Otros estudios nacionales son contradictorios en cuanto a la disminución de la frecuencia global de ENI, aunque sí que coinciden en la caída de las producidas por STV. Es posible que la discusión sobre la efectividad de la vacunación en nuestro país[8,17,22–28] tenga que ver, en relación a otros de nuestro entorno[3], con la menor cobertura que presenta una vacuna que en la mayoría de casos supone un coste directo para los padres de los niños. Parece, por datos de estos estudios y de otros ya citados a nivel internacional, que la efectividad sobre la ENI por STV es muy alta cuando las coberturas son también altas. Pero también la sustitución de serotipos empieza pronto, y no conocemos cómo puede evolucionar a largo plazo. En nuestro país, los serotipos emergentes en la producción de ENI en niños pequeños serían 1, 19A, 6A, 7F, 5, 3, 15 y 24F[7,17,24–27,29].

Menos datos se han obtenido en España sobre la evolución de los serotipos en niños portadores de neumococo en nasofaringe. Sabemos de la importancia del estado de portador en la epidemiología de la infección neumocócica[13,14]. Parece establecido que la mayor sensibilidad a la colonización de los niños hace que su capacidad de ser vectores de estos gérmenes juegue un papel esencial en la transmisión a personas de todas las edades, siendo, además, la nasofaringe un lugar de primer orden donde el neumococo adquiere y transfiere resistencias a antibióticos por la presión antibiótica a la que con más frecuencia que en el adulto sano se ve sometido. A este fenómeno se ha unido ahora la presión de la vacuna, que se ha mostrado también muy efectiva en erradicar los STV de nasofaringe de niños sanos vacunados[16,17,30,31] y de sus contactos[32]. Solamente hay un estudio previo a la vacunación en España sobre colonización de neumococos en niños sanos, en el que se estudian niños de 6 años[15]. En él son portadores de neumococo el 36,1% de niños y llama la atención la cantidad de aislados no tipables encontrados (44,5%) y que solamente un 27,3% de aislamientos eran de los incluidos en la vacuna heptavalente.

Tras la introducción de la vacuna, se han publicado datos en portadores en nuestro país en dos estudios. En el primero, en la ciudad de Sevilla[16], con muestras recogidas en centros de atención primaria y en un centro de urgencias pediátricas a niños de edades entre 6 meses y 6 años, con una tasa de cobertura vacunal estimada del 36%, se encuentra un porcentaje total de portadores del 31%. Los serotipos más frecuentemente aislados fueron 6A, 14, 19A, serogrupo 15, 11 y 23A (no tipables 6%) y, en conjunto, un 21% son STV. En el segundo, de Barcelona[17], con muestras recogidas en un centro de urgencias pediátricas a niños menores de 5 años, con una tasa de cobertura vacunal estimada del 33%, se da un porcentaje de portadores de 50%, siendo los serotipos más frecuentemente aislados 6A, 9 V, 14, 19 (serogrupo) y 11. En conjunto, un 34% son STV. Es probable que la explicación a las diferencias en el porcentaje de STV encontrados entre las tres zonas sea la diferente cobertura de VNC-7 v y la mayor inmunidad de grupo por el tiempo transcurrido (años 2008/09 en nuestro estudio, 2005/06 en Sevilla y 2001/05 en Barcelona).

Investigaciones en el entorno europeo ofrecen datos similares. En Coimbra (Portugal), Rodrigues (comunicación personal ESPID, junio 2009), en 2008, con una cobertura vacunal del 82,5%, encuentra en portadores sanos solamente un 7,4% de serotipos vacunales y un aumento importante de serotipos relacionados con los vacunales (19A, 23B y 6A, en conjunto suponen un 32,1%), confirmando que, desgraciadamente, las expectativas de reactividad cruzada con los STV se han mostrado muy poco fundadas. En Noruega, Vertstrheim (comunicación personal ESPID, junio 2009) con muestras tomadas en otoño de 2006 y cobertura vacunal entonces del 3,4%, encuentra STV en orofaringe de niños sanos en el 43,6% del total de aislados, mientras que en otoño de 2008, con un aumento de cobertura de hasta el 39,2%, descendían hasta un 20,6%. En el sureste de Francia[12], en un estudio prospectivo de niños de guardería con un 55% de colonizaciones por neumococo, de un 75,6% de STV en 1999 se desciende a un 21% en 2006

($p < 0{,}00001$), con una cobertura vacunal del 68%, siendo los STNV más frecuentemente aislados 23 no-F, 6A, 19A y 15. Y los datos de EE.UU. son similares: Huang et al[31] comparan datos de niños portadores sanos de Massachusetts y constatan una disminución en la colonización por STV desde un 36% a un 14% (con una cobertura estimada de VNC-7 v del 96% en 2004); Park et al, recopilando datos de niños de 3 a 59 meses en Alaska[30] en el año 2004 y con una cobertura vacunal del 89%, encuentran que solamente un 9,5% de aislamientos en portadores son STV, cifra que 4 años antes (en 2000) era del 54% ($p < 0{,}01$).

En cuanto a la evolución de la sensibilidad a antibióticos, parece que según se publican estudios postintroducción de la vacuna, los serotipos emergentes que indudablemente presentaron menores resistencias[11] las van adquiriendo[12,33]. En nuestro caso es evidente la menor presencia de resistencias antibióticas en STNV, pero entre éstos ya los hay multirresistentes. En series amplias la evolución de los STNV es a la adquisición de resistencias, facilitadas por la transmisión genética entre cepas, como ha sido el caso de la 19A. Esta tendencia se confirma más certeramente en estudios prospectivos como el de Ghaffar et al[34].

En nuestro estudio, y una vez ajustado el modelo de análisis de regresión, no se ha demostrado, como sí sucedía en otros, relación entre la aparición de resistencias y la ingesta de antibióticos en los 2 meses previos, o el hecho de portar serotipo vacunal. No obstante, estos últimos datos hay que valorarlos con cautela en nuestro trabajo, ya que la tendencia parece clara, aunque no se alcance la significación estadística, y en esto tiene que ver que el tamaño muestral fue calculado para valorar el número de portadores y los factores relacionados con la probabilidad de portar neumococo, y no para el estudio de resistencias en el subgrupo de niños portadores.

Además de la limitación del estudio que acabamos de detallar, hay que valorar como fuente de posible sesgo el hecho de que aunque la elección de centros para la recogida de muestras fue estratificada, entre el grupo de centros que cumplían las características de urbano, de barrio y rural, la elección de éstos fue a conveniencia. Posteriormente la selección de los niños a los que se practicaba la toma se hizo en función de su aparición en consulta para la revisión, sin que el profesional que recogía la toma tuviera ningún control sobre la agenda de citaciones. Se procuraba en cada centro hacer un número de tomas concretas cada mes, por edades y distribuidas a lo largo del mes, rotando por semanas y según los pacientes se citaban. Por último, hay que reconocer que pueden quedar fuera de la representatividad de la muestra aproximadamente un 15% de niños que habitualmente acuden a la medicina privada y de los que no hemos obtenido datos.

En nuestro estudio un 28,9% de aislamientos corresponden a los serotipos de la nueva vacuna de 13 serotipos. Lógicamente, en portadores sanos es muy improbable aislar los serotipos con más poder de invasividad e incluidos ya en las nuevas vacunas (1, 3, 5, 7F), como se constata en nuestro estudio y en todos los realizados sobre portadores en nasofaringe. No obstante, parece un dato inquietante que ya en nasofaringe sea frecuente el aislamiento de nuevos serotipos y serogrupos que ya han mostrado su potencial patogenicidad y capacidad de adquirir resistencias antimicrobianas. Serotipos hace pocos años anecdóticos como productores de ENI, pero ya detectados en nasofaringe, han tomado un papel mucho más protagonista en la actualidad (6A, 19A). Preocupa, por tanto, que en los estudios de colonización nuevos tipos de neumococo diferentes a los de la vacuna de 13 serotipos (serogrupo 11, serogrupo 15, serotipos 33B, 35B, por ejemplo) van aumentando su presencia a la vez que se detectan como productores de enfermedad invasiva. Sabemos que con la vacuna de 13 serotipos estamos próximos al límite de efectividad que la vacuna conjugada puede sostener ampliando serotipos, y mientras se constate la capacidad de sustitución y de adquirir resistencias del neumococo hemos entrado en una dinámica de la que es difícil imaginar el final. De momento, las ENI por STNV son menos prevalentes y con menor resistencia a antibióticos, pero esta situación puede evolucionar. Probablemente sólo las nuevas vacunas experimentales con dianas diferentes (proteínas comunes a todos los neumococos tipo neumolisina o proteína A de superficie) puedan finalmente ayudar a resolver el problema.

Financiación

A partir de dos becas, una de la Fundación Para el progreso de la Pediatría, y otra de la Red Española de Atención Primaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y al Grupo Aragonés de Investigación en Atención Primaria, por el apoyo metodológico recibido en el diseño del estudio y en el análisis de resultados.

A todos y cada uno de los niños que han tolerado más o menos pacientemente nuestras maniobras de extracción de muestras. A sus padres, por la desinteresada y generosa colaboración a este estudio.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine–United States, 1997-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:1–4.
2. Reingold A, Hadler J, Farley MM, Harrison L, Lynfield R, Lexau C, et al. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction. Eight States 1998-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:144–7.
3. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. Pediatrics. 2009;123:e1103–1110.
4. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. Vaccine. 2009;27:4136–41.
5. The UK Health Protection Agency. Current Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD). Disponible en: http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1220341771909/
6. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA. 2007;297:1784–92.
7. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47:1012–20.
8. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000-2005). Impact of the conjugate vaccine. Med Clin (Barc). 2007; 129:41–5.
9. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual Streptococcus pneumoniae serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:602–27.
10. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children. J Infect Dis. 2004;190: 1203–11.
11. Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis. 2008;8:785–95.
12. Dunais B, Bruno P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Dellamonica P, Pradier C. Trends in nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:1033–5.
13. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage Streptococcus pneumoniae and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. J Infect Dis. 2003;187:1424–32.

14. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004;4:144–54.
15. López B, Cima MD, Vázquez F, Fenoll A, Gutiérrez J, Fidalgo C, et al. Epidemiological study of Streptococcus pneumoniae carriers in healthy primary-school children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18:771–6.
16. Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Tarragó D, Lirola MJ, Porras A, Fenoll A, et al. Antibiotic susceptibility and molecular epidemiology of nasopharyngeal pneumococci from Spanish children. Clin Microbiol Infect. 2008;14:797–801.
17. Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. Clin Microbiol Infect. 2006;12: 867–72.
18. O'Brien KL, Nohynek H, World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:e1–11.
19. Clinical Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 7 h ed. CLSI document M2-A9. Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa: Institute; 2008.
20. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standars for antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 8th Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa: Institute; 2008.
21. Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN. Serotype replacement and multiple resistance in Streptococcus pneumoniae after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. Microb Drug Resist. 2008;14:101–7.
22. Picazo JJ. Management of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Microbiol Infect. 2009;15 Suppl3:4–6.
23. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26:303–10.
24. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2008;46:174–82.
25. Artiles F, Horcajada I, Cañas AM, Alamo I, Bordes A, González A, et al. Epidemiological features of invasive pneumococcal disease before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Gran Canaria (Canary Islands). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:14–21.
26. Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martinón JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2008;27: 1020–2.
27. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez-Etxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:667–71.
28. San José González MA, Méndez Fernández P. Vacuna conjugada neumocócica heptavalente: ¿luces y sombras? Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10:467–88.
29. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. Emerg Infect Dis. 2008;14:1390–7.
30. Park SY, Moore MR, Bruden DL, Hyde TB, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of conjugate vaccine on transmission of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae among Alaskan children. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27:335–40.
31. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics. 2005;116:e408–413.
32. Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Reid R, Santosham M, et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. Clin Infect Dis. 2008;47: 989–96.
33. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of Streptococcus pneumoniae in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:123–8.
34. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae in the first 2 years of life. Clin Infect Dis. 2004; 39:930–8.