

LAS ENFERMEDADES INVASIVAS NEUMOCÓCICAS ANTES Y  
DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA  
ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE.

---



*EQUIPO: SOFÍA BUZETA, SILVANA CANAVERO, MARCELO CASANOVA, ANA SOFÍA DOGRAM  
Y LAURA RODRÍGUEZ RIESTRA.*

*ORIENTADOR: GABRIELA ALGORTA*

*DEPARTAMENTO: BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA.*

---

## INDICE

---

Resumen.....	3
Hipótesis.....	4
Introducción.....	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	5
Enfermedades neumocócicas.....	9
Serotipos.....	11
Vacuna 23 valente.....	13
Vacuna 7 valente.....	13
Objetivos generales.....	16
Objetivos específicos.....	16
Metodología.....	17
Resultados.....	18
Conclusiones y perspectivas.....	28
Referencias bibliográficas.....	29
Agradecimiento.....	33

---

## RESUMEN

---

*Streptococcus pneumoniae* es un coco Gram + capsulado que se agrupa en diplococos. Su cápsula es el factor más importante de virulencia. Es un patógeno exclusivamente humano, con capacidad de colonización transitoria así como la invasión de distintos órganos. Las enfermedades neumocócicas pueden ser limitadas como la otitis media o la sinusitis, o causar enfermedades con alta tasa de morbi-mortalidad como neumonía, meningitis o bacteriemia.

Los lactantes y niños pequeños son la principal población de riesgo, para solucionar este problema a lo largo de los años se han creado distintas vacunas contra este agente. La primera vacuna en ser utilizada fue la 23 valente, esta vacuna contiene el 90% de los serotipos vacunales, pero solo se puede vacunar a niños mayores de 2 años. Por esta razón se crea una vacuna conjugada 7 Valente a base de polisacáridos purificados específicos para los serotipos: 4, 6b, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, pudiendo implementarla a partir de los 2 meses de vida. En nuestro país se comienza a utilizar en el año 2008, acompañado de diversos estudios.

Lo que pretendemos analizar en este trabajo, es la efectividad de la vacuna para la población de niños Uruguayos, comparando los resultados con otros países que vacunan con el mismo esquema. Para ello realizamos búsqueda y recopilación de materiales publicados en un periodo de 10 años. Datos estadísticamente significativos se han constatado, tanto en la disminución de las enfermedades invasivas como en los serotipos vacunales. A causa del corto periodo de observación de la vacuna en nuestro país, hay muchos aspectos de sus efectos que no se pueden evaluar con claridad, pero ya se han visto resultados que avalan su implementación.

---

# HIPOTESIS

---

Tras una revisión bibliográfica tomando como población objetivo a los niños uruguayos menores de 5 años y comparándola con la del Reino Unido, que utilizó el mismo esquema vacunal 2+1, apostamos encontrar en ambas, una disminución en la incidencia de las enfermedades invasivas causada por *Streptococcus pneumoniae*, luego de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en el esquema de vacunaciones.

Manteniendo la misma población objetivo de ambos países, contrastamos la prevalencia pre y post vacunación, de los serotipos capsulares de la vacuna conjugada heptavalente, esperando encontrar una disminución en el número de los serotipos vacunales.

Esperamos encontrar que población objetivo de niños menores de 5 años con cobertura vacunal que incluya a la PCV7 en el periodo 2008- 2010 sea mayor a un 80%.

---

# INTRODUCCION

---

## ***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

Es un coco Gram+ capsulado, que se agrupa en parejas (diplococo) o en cadenas cortas. Desde el punto de vista nutricional, es exigente, requiriendo un enriquecimiento atmosférico de 5-10% de CO<sub>2</sub>. Se desarrolla en agar chocolate y en agar sangre, en este último se desarrolla con un halo verdoso alrededor de las colonias por poseer una  $\alpha$ -hemolisina, que degrada la hemoglobina.

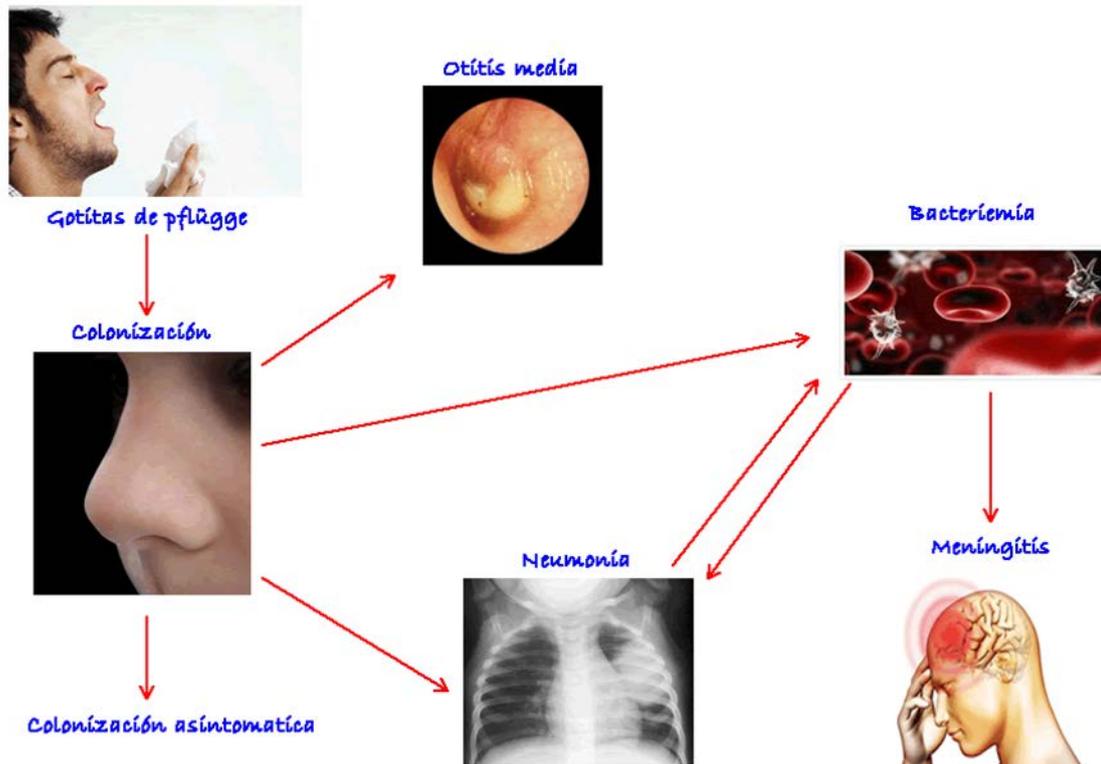
El mayor factor de virulencia y de protección frente al sistema inmune es su capsula. Ésta está constituida por una capa polisacarídica que recubre la pared celular compuesta por peptidoglican y ácidos teicoicos. Según la constitución de esta capsula se la puede clasificar en más de 90 serotipos y 45 serogrupos. El peptidoglican está constituido por N-acetilglucosamida y ácido-N-acetilmuramínico como otras bacterias Gram+. En cambio los ácidos teicoicos están compuestos por galactosamina, fosfato y colina, esta última es exclusiva de neumococo. Existen dos tipos de ácidos teicoicos uno se encuentra expuesto en la superficie celular conocido como polisacárido C que es el responsable de clivar la proteína C reactiva de las inmunoglobulinas, y el otro está unido covalente a los lípidos de la membrana citoplasmática [1 – 4].

*S. pneumoniae* es un patógeno exclusivamente humano que coloniza transitoriamente la nasofaringe y es transmitido por gotitas de Pflügge. Los lactantes y niños pequeños son los principales portadores, siendo ellos la población con mayor riesgo de padecer este tipo de enfermedades, debido a que la inmunidad innata de esta franja etaria termina de desarrollarse a los 6 meses y es el principal factor para evitar la colonización de este germen.

Para colonizar, el neumococo debe adherirse a las células epiteliales del epitelio respiratorio superior (Figura 1). Para esto posee varios mecanismos patogénicos. Su capsula que es el principal factor de virulencia, al estar cargado negativamente evita ser atrapada por el mucus, por lo cual llega fácilmente al epitelio mucoso. La colonización y posterior invasión se logra por la expresión coordinada de un pool de enzimas con funciones diferentes.

La prevención de la colonización esta mediada por células Th17 pertenecientes al sistema inmune adaptativo.

FIGURA 1. MECANISMO DE COLONIZACION E INVASION PARA NEUMOCOCO [5 – 10].



Que *S. pneumoniae* invada los tejidos o sea solo portador asintomático depende de varios factores:

1. Factores de virulencia del patógeno, que dependiendo del serotipo, resulta en diferencia en la capsula polisacarida, lo cual implica que algunas cepas sean más invasivas y otras solo colonicen.

Factores de huésped como la edad, antecedentes genéticos, condiciones socioeconómicas, estado inmune y ubicación geográfica, son solo algunas (tabla 1) [11]

<b>TABLA 1. FACTORES DEL HUESPED QUE PREDISPONEN A ENFERMEDADES INVASIVAS [11]</b>
Edades extremas
Condición socioeconómicas
Hacinamiento
Asistir a guardería
Pertenecer a grupos étnicos
Enfermedad neumocócica reciente
Fumador activo o pasivo
Reciente uso de antibióticos
Infección viral concomitante
Enfermedades de base: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asplenia</li> <li>• Alcoholismo</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Enfermedades pulmonares subyacente</li> <li>• Déficit de Ig o de complemento</li> <li>• Estados de inmunodeficiencia</li> </ul>

Luego de la colonización *Streptococcus pneumoniae* debe invadir las mucosas para poder llegar a otros tejidos, el mecanismo es generar una inflamación, a través de la liberación de la proteína C reactiva, fragmentos de polisacáridos, etc. Esto lleva a que se expongan los receptores del factor activador de plaquetas del epitelio, la fosforilcolina bacteriana se una a este receptor, y esto induce una transducción de señales en la célula del huésped para internalizar y luego sufrir migración transcelular desde el epitelio al endotelio.

Una vez dentro del torrente sanguíneo su principal factor para sobrevivir es su capsula polisacárida. Además de las características anteriormente señaladas la capsula tiene una función antifagocítica, esta actividad la lleva a cabo al

evitar la activación del complemento y la opsonización. Para llevarlo utiliza tres mecanismos, Integrantes de la pared como PspA inhibe la opsonización por la vía clásica del complemento, CbpA al unirse a C3 inhibe las tres vías del complemento así como la activación de las células del sistema inmune y finalmente los ácidos teicoicos polianionicos se unen a los receptores de los macrófagos evitando así la eliminación bacteriana.

Luego de la colonización neumococo debe invadir las mucosas para poder llegar a otros tejidos. Al generar inflamación en los tejidos mucosos, a través de la liberación de la proteína c reactiva, fragmentos de polisacáridos, etc. Expone a los receptores del factor activador de plaquetas del epitelio, para que la fosforilcolina bacteriana se una a este receptor, esto induce una transducción de señales en la célula del huésped para internalizar y luego sufrir migración transcelular desde el epitelio al endotelio.

El peróxido de hidrogeno liberado por como la nuemolisina también liberado por esta bacteria genera toxicidad de forma directa en el tejido neuronal y de forma indirecta generando una respuesta inflamatoria a través de los desechos bacterianos con la consecuente migración de polimorfos nucleares, neutrófilos y linfocitos provocando un daño indirecto al tejido. Todo esto lleva tanto a un daño cerebral importante como a las consecuentes secuelas que pueden dejar. Allí radica la explicación de porqué junto a los antibióticos en el tratamiento de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* también se deban utilizar corticoides [12 – 15].

## ENFERMEDADES NEUMOCÓCICAS

*S. pneumoniae* es el patógeno respiratorio frecuentemente aislado en la neumonía adquirida en la comunidad. Hasta en el 30% de los casos de neumonía puede encontrarse en los cultivos de sangre de los pacientes [1].

*S. pneumoniae* también es una importante causa de meningitis, lo que lleva a una alta morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos y adultos. La infección más frecuentemente observada por *S. pneumoniae* es la otitis media, para todos los niños menores de 6 años. Otras infecciones por *S. pneumoniae* incluyen la sinusitis, peritonitis, y rara casos de endocarditis [2].

Dentro de las complicaciones por este germen destacamos las enfermedades invasivas generalizadas por su gravedad.

La sepsis es una causa importante de morbo - mortalidad entre los lactantes y niños en el mundo según la organización mundial de la salud (OMS). La sepsis se define como un mecanismo de respuesta sistémica de las células del huésped a una afección infecciosa a través de mecanismos inmunológicas y metabólicas que condicionan disfunción celular que se confirma al aislarse en el hemocultivo el germen. La forma clínica más frecuente de enfermedad neumocócica invasora, cuando fallan los mecanismos de defensa local, es decir, hay un déficit de respuesta inflamatoria local, alteraciones en la barrera mucosa y/o cambios en la flora saprofita nasofaríngea, el germen puede pasar a la sangre y dar lugar a una bacteriemia.

Una vez en la sangre, el microorganismo puede permanecer en ella durante un tiempo limitado, sin provocar clínica alguna o sólo un pico febril sin otra sintomatología, situación que se denomina bacteriemia oculta; pero en ocasiones da lugar a una serie de síntomas y signos clínicos de enfermedad grave, denominada enfermedad invasora o sepsis. Existen factores predisponentes para la infección grave por neumococo, el bajo peso al nacer y el muy bajo peso al nacer multiplican por cuatro el riesgo de desarrollar sepsis como la malnutrición el síndrome nefrótico, la anemia drepanocítica, la esplenectomía, el déficit del complemento y otras inmunodeficiencias, además de defectos anatómicos con fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR).

La máxima incidencia de enfermedad neumocócica se produce en los niños menores de dos años de edad, que suelen ser niños previamente sanos, sin factor de riesgo conocido.

Recordemos que la patogenicidad de *Streptococcus pneumoniae* radica en su polisacárido capsular y que los antígenos de esta naturaleza originan en el organismo una respuesta inmune T-independiente. Esta respuesta inmune no es eficaz en menores de dos años de edad, debido a la "inmadurez" fisiológica de su sistema inmunológico. Por este motivo, todos los niños menores de dos años son una población en riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora. En los mayores de dos años que padecen enfermedad neumocócica invasora, suele existir un factor predisponente, como las inmunodeficiencias aunque, en ocasiones, esa enfermedad predisponente no se ha diagnosticado. También se considera que los niños menores de cinco años de edad, que asisten a guarderías, tienen mayor probabilidad de padecer enfermedad neumocócica. La edad de los pacientes influye en las manifestaciones clínicas, los RN (Recién nacidos) se presentan con síntomas inespecíficos como letargia irritabilidad rechazo al alimento, distermia e ictericia. Los lactantes pequeños tienen clínica similar a los RN aunque los síntomas respiratorios y las alteraciones de conciencia suelen ser signos precoces. Los niños mayores se manifiestan a través de fiebre, decaimiento, depresión de conciencia o irritabilidad, palidez, distensión abdominal, rash cutáneo y síndrome hemorrágico o síntomas propios de la enfermedad que produce la bacteriemia.

Es importante iniciar el tratamiento en las primeras 24 horas, con la mayor rapidez posible tras la sospecha clínica, procurando evitar que procedimientos diagnósticos u otras causas, retrasen notablemente el inicio de los antimicrobianos. El aislamiento de agentes patógenos permite la identificación del agente etiológico de la infección y, en algunas situaciones clínicas (bacteriemia, neumonía), es un criterio que permite confirmar la infección (diagnóstico de certeza). El resultado de las pruebas urgentes como tinciones o detecciones de antígenos contribuye al diagnóstico inicial y a la elección del tratamiento empírico con antibioticoterapia.

## SEROTIPOS

La cápsula además de ser el principal factor de virulencia es una de las maneras de clasificar a *S. pneumoniae*. Para ello cada serotipo es expuesto a una reacción antígeno-anticuerpo utilizando antisueros específicos, lo que da como resultado una hinchazón de la capsula. También se utilizan otras técnicas como aglutinación de látex, amplificación genética mediada por PCR. Los serogrupos se definen agrupando serotipos que presentan inmunogenicidad cruzada.

De los más de 90 serotipos definidos hasta ahora solo un número limitado causan del 70%-80% enfermedades invasivas neumocócicas, globalmente los serotipos 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C y 19A son los que producen más frecuentemente enfermedades invasivas. Los serotipos varían dependiendo del tipo de enfermedad invasiva, de la región geográfica, del tipo de comunidad, de la edad de los enfermos y del tipo de vacuna que se utilice.

Por ejemplo en Escocia los serotipos más prevalentes antes de la introducción de la vacuna PVC7 fueron el 14 y el 9, luego de la vacunación el serotipo 1 sustituyó al serotipo 14. Una hipótesis plantea que esto se debe a la plasticidad del genoma para incorporar ADN de otros patógenos, cambiando la composición del peptidoglicano de la capsula así como los puntos de unión a penicilina, para seguir escapando del sistema inmune.

En Uruguay los serotipos prevalentes antes de la introducción de la vacuna PVC7 fueron el 1, 5 y 14 predominando este último, luego de la introducción de la vacuna, serotipo 14 decrece dramáticamente pero los serotipos 1 y 5 se mantienen predominantes debido a que no están incluidos en esta vacuna.

## VACUNA 23 VALENTE

El desarrollo de las vacunas a polisacáridos capsulares, se dio gracias al descubrimiento de que dichos polisacáridos purificados eran inmunogénicos. Los anticuerpos contra antígenos de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* proporcionan protección de un serotipo específico contra las infecciones neumocócicas.

En la vacuna antineumocócica 23-valente (PPV23) están representados el 90% de los serotipos que producen infección neumocócica, siendo éstos los siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Las indicaciones para la vacunación con la PPV23 son las siguientes:

- Niños mayores de 2 años con alto riesgo de enfermedad neumocócica.
- Adultos mayores de 65 años inmunocompetentes con enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias (EPOC, fibrosis quística, enfisema), diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo [16]
- Adultos inmunocomprometidos con infección por VIH, asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, trasplante de órganos. [17,18]

Se han actualizado nuevas recomendaciones provenientes de la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) para la prevención de las enfermedades neumocócicas invasivas en adultos mayores de 65 años y en aquellos comprendidos entre 19 – 64 años con una aumentada susceptibilidad para contraer dicho germen.

Las nuevas recomendaciones aprobadas en el 2008 incluyen el asma y el tabaquismo.

No se recomienda la revacunación de rutina en aquellas personas que ya recibieron una dosis.

- Si se recomienda una segunda dosis a los 5 años en aquellas personas entre 19-64 años con asplenia (anatómica o funcional) e inmunocomprometidos.

[19]

Las principales desventajas que presenta la PPV23 son:

- Induce una respuesta T-independiente, la cual no produce memoria inmunológica. Esto implica que su protección sea ineficaz en niños menores de dos años.
- Respuesta de Ac IgM débil y limitada. IgG baja afinidad.
- Posible depleción del pool de células B.
- No presenta efecto booster en la revacunación. [20]
- Ha demostrado ser poco útil en reducir el número de portadores nasofaríngeos de neumococo

## VACUNA 7 VALENTE

Con el fin de generar una mejor inmunogenicidad y captar a los niños menores de 2 años se siguió el modelo de la vacuna conjugada para *Haemophilus influenzae* por medio del cual se conjuga toxoide tetánico o diftérico CRM197 con los polisacáridos o serotipos vacúnales para que de esa manera se pueda generar una respuesta celular de linfocitos T o timo dependiente que lleve a la creación de una memoria inmunológica mediada por linfocitos B de memoria productores de IgM e IgG en personas cuya inmadurez inmunológica no permite la inmunidad que no sea mediada por antígenos proteicos como son los niños menores de 2 años.

Los serotipos capsulares agrupados en la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo PNCRM7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) fueron seleccionados para conformar esta vacuna por ser los más frecuentemente aislados en la vigilancia epidemiológica en países industrializados y los más asociados a enfermedad invasora y mortalidad, por lo cual se podría predecir a priori su eficacia. Los serotipos incluidos en esta formulación representan entre el 80 y el 90% de los causantes de la enfermedad invasora por *S.*

*pneumoniae* en EE.UU., Canadá, Oceanía y Europa, mientras que para Latinoamérica y Asia son menos del 65% [21]

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente contiene polisacáridos de siete serotipos de *S. pneumoniae* (4,6B, 9V, 14,18C, 19F, 23F), conjugados con CRM197, un mutante no tóxico de la toxina diftérica que ejerce de proteína transportadora, y absorbidos con fosfato de aluminio. Las cantidades de cada uno de los polisacáridos es de 2 microgramos, salvo para el 6B, que es de 4 microgramos.

Los serotipos que contienen esta vacuna son los responsables de la mayoría de las enfermedades invasivas causadas por el *S. pneumoniae* [22]

En el 2000, la vacuna conjugada polisacárida 7 Valente fue licenciada por el FDA (Food and Drug Administración) para ser utilizada en infantes en Estados Unidos. Desde esta introducción en Norte América, esta vacuna fue aprobada en más de 90 países y contribuyó a una declinación masiva de enfermedades relacionadas con *S. pneumoniae* [23]

En Latinoamérica teníamos poca experiencia con las vacunas conjugadas para *Streptococcus pneumoniae* a pesar de los estudios de distribución de serotipos causantes de enfermedad. El sistema regional de vacunas (SIREVA) reportó la vigilancia desde 1993 hasta 1999 en los laboratorios de referencia de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, enfocado a la monitorización de cepas capsulares y la susceptibilidad a penicilina en enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 6 años.

En este estudio se obtuvieron en total 3.838 aislamientos de los cuales 78,2% fueron en menores de 2 años, 19,4% entre 3 y 5 años y sólo 1,9% para niños de 6 años (tabla 2). De todos estos un 45% de diagnósticos se hicieron en muestras de sangre, seguidos por LCR, líquido pleural y articular. La forma de enfermedad invasora más frecuente fue neumonía, seguido por meningitis aguda bacteriana y sepsis.

**Tabla 2:** Porcentaje de aislamientos por serotipos capsulares de *S. pneumoniae* más frecuentemente encontrados en niños menores y mayores de 2 años según datos latinoamericanos del grupo SIREVA

<b>Serotipo</b>	<b>&lt; 2 años</b>	<b>≥ 2 años</b>
<b>1</b>	<b>4,6</b>	<b>20,9</b>
<b>5</b>	<b>11,3</b>	<b>8,1</b>
<b>6A</b>	<b>5</b>	<b>9,3</b>
<b>6B</b>	<b>9,7</b>	<b>6,9</b>
<b>14</b>	<b>24,4</b>	<b>15,1</b>
<b>18C</b>	<b>5,4</b>	<b>3,5</b>
<b>19F</b>	<b>7,1</b>	<b>6,9</b>
<b>23F</b>	<b>9,2</b>	<b>10,4</b>
<b>otros</b>	<b>23</b>	<b>18,6</b>

Con respecto a los serotipos, fueron 54 los implicados, de los cuales 13 son los más frecuentemente encontrados [21]

El impacto de la vacunación sobre la incidencia de la Neumonía Aguda Comunitaria (NAC) puede ayudar definir la contribución de serotipos de la vacuna neumococo a la carga global de la enfermedad. En el Reino Unido, en un hospital los ingresos por NAC entre los niños menores de 2 años de edad aumentó en un 31%, desde 1022 hasta 1340 / millones niños-año entre 1997 y 2006, los ingresos por la misma enfermedad luego disminuyeron en un 19% para 1079 / millones en los dos años siguiente luego de la introducción de la PCV. [22]

Sin embargo luego de esta introducción se reportó un aumento de serotipos no incluidos en esta vacuna como el serotipo 19A encontrados en enfermedades invasivas por *S. pneumoniae* y en otitis media.

Luego de la introducción de PCV7, causó un impacto masivo reduciendo en un 39% todos los casos de neumonía en Europa, así como un aumento de la incidencia del Empiema sobretodo causado por serotipos no incluidos en esta vacuna como el 1,3,5,7F y 19<sup>a</sup> [23,35]

---

## OBJETIVO GENERAL

---

Evaluar la efectividad de la vacuna conjugada heptavalente en la población de niños menores de 5 años de Uruguay comparado con las investigaciones realizadas en Inglaterra y Gales.

---

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

---

- Analizar la prevalencia de las enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae*
- Observar los Serotipos más prevalentes de las vacunas 7 y 23 Valente.
- Verificar el Tipo de vacunación realizada en las poblaciones objetivos.

---

## METODOLOGIA

---

Todos los datos que se utilizan en este estudio, se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet a la literatura científica recogida en las bases de datos MEDLINE (a través PubMed), LILACS (incluyendo SciELO), la Cochrane Library, TIMBO y Google.

Se estudiaron los artículos y revisiones publicados en Uruguay, Reino Unido, Estados Unidos en inglés y español, en los últimos diez años.

Las palabras claves que se utilizaron fueron “*Streptococcus pneumoniae*” AND “Uruguay” AND “UK”, AND “virulence” AND “serotype”, AND “meningitis”, “23 valent vaccine” AND “invasive disease” AND “immunogenicity” AND “children”, “seven valent conjugated vaccine”, “Vaccination” AND “diseases infectious”.

## RESULTADOS

Durante el periodo 98-2004 se realiza un estudio en nuestro país sobre la etiología de neumonía aguda comunitaria (NAC). En este periodo la vacuna disponible era la 23 valente, con indicación en niños mayores de 2 años. Un estudio realizado por Ana María Ferrari C. y col [25] obtuvo como resultado que el 8,7% de los niños menores de 15 años ingresaban por esta patología en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR). El único centro pediátrico del sector público de referencia en Uruguay, en cual asisten 48% de los niños residentes en Montevideo. En los 7 años de estudio se identificaron 560 cepas bacterianas en sangre y líquido pleural de *S.pneumoniae* represento el 91,4% de los agentes aislados, estos datos se obtuvieron del sistema de registro informativo del Laboratorio de Microbiología del CHPR. La patología tuvo un comportamiento estable sin grandes variantes en su prevalencia desde los años 1998 al 2004 como indica la tabla 3.

Tabla 3. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Egresos anuales 1998-2004. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell [25]

Año	Nº total de egresos	Neumonía bacteriana	
		n	%
1998	10.520	2.009*	-
1999	10.378	1.725*	-
2000	11.489	976	8,49
2001	12.018	1.119	9,31
2002	12.039	1.186	9,85
2003	13.531	1.032	7,62
2004	15.413	1.318	8,55

\* Incluye neumonías bacterianas y virales.

La serotipificación de este microorganismo fue realizada en el laboratorio Central de Salud Pública, los más prevalentes en este periodo fueron 14, 5 y 3, constituyendo el 77% de las NAC de los ingresos hospitalario. Los trece serotipos más frecuentes representan la gran mayoría de los aislamientos, 86% del total, no se observaron importantes cambios en los serotipos durante

este estudio Siendo el serotipo 14 el mayor agente causal de NAC como indica la tabla 4[25].

Tabla 4. Neumonía adquirida en la comunidad. Distribución anual de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados (1)

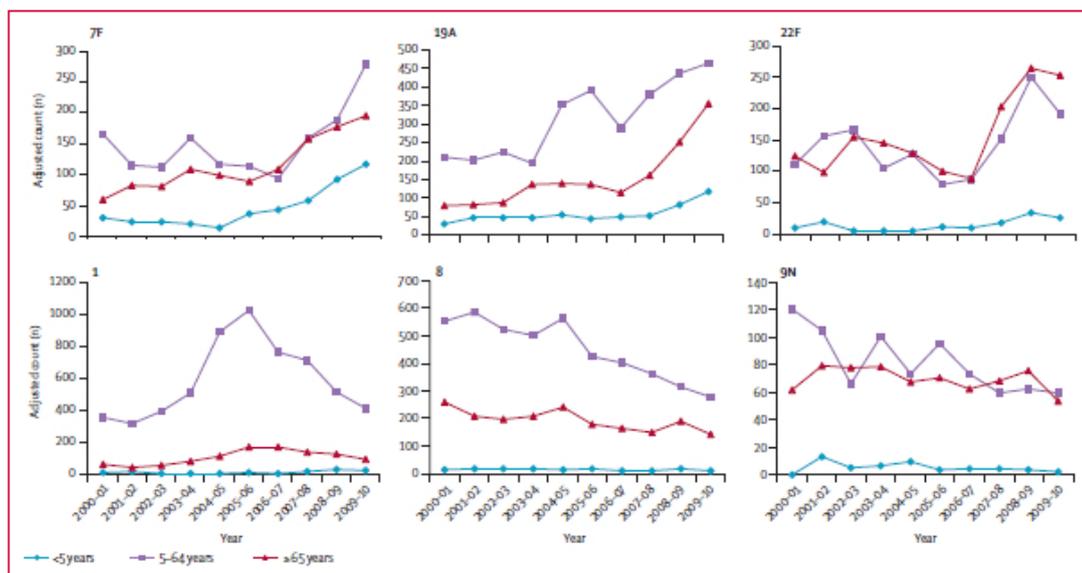
Tabla 5. Neumonía adquirida en la comunidad. Distribución anual de los serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> aislados								
Serotipos	1998 (n: 23)	1999 (n: 43)	2000 (n: 65)	2001 (n: 53)	2002 (n: 31)	2003 (n: 82)	2004 (n: 119)	Total (n: 416) n %
14	7	10	20	17	12	36	28	130 31,2
5	2	12	17	5	5	8	34	83 19,9
1	9	8	15	13	7	8	22	82 19,7
3	2	2	3	5	2	4	9	27 6,5
9V	1	0	0	3	0	6	8	18 4,3
7F	0	2	3	3	0	5	5	18 4,3
6B	0	3	0	2	1	5	5	16 3,8
19A	0	2	1	1	1	5	3	13 3,1
19F	0	0	2	0	0	1	1	4 0,9
6A	0	0	2	0	0	1	1	4 0,9
12*	0	0	1	2	0	0	0	3 0,7
8	1	0	0	0	0	1	1	3 0,7
18B	0	1	1	0	0	0	0	2 0,4
9N	0	2	0	0	0	0	0	2 0,4
4	0	0	0	0	2	0	0	2 0,4
7	1	0	0	0	0	0	0	1 0,2
34	0	1	0	0	0	0	0	1 0,2
23B	0	0	0	1	0	0	0	1 0,2
10A	0	0	0	1	0	0	0	1 0,2
33*	0	0	0	0	1	0	0	1 0,2
22	0	0	0	0	0	1	0	1 0,2
23F	0	0	0	0	0	1	0	1 0,2
15	0	0	0	0	0	0	1	1 0,2
18C	0	0	0	0	0	0	1	1 0,2

\* No subtipificado

En el estudio realizado por Elizabeth Miller y col., en Reino Unido se realizaron dos cortes el primero fue a partir de 2000 a 2006 y el otro cohorte fue desde 2009-2010, la investigación incluyo la población de Inglaterra y Gales entre julio de 2000 a junio de 2010 (54,8 millones de individuos), en 1996 se crea una base de datos para reportar todas la infecciones invasivas por neumococo de la cual se extraen los datos de este estudio. Los métodos de estudios para aislar *S. pneumoniae* fueron por cultivo o PCR de sitios estériles. Se vio una disminución de la incidencia de la enfermedad de 54,2 por 100000 habitantes (primer corte) a 23,6 por 100000 habitantes en los menores de dos años. Se registró un aumento de meningitis de los serotipos no vacúnales en menores de 5 años, los casos de meningitis pasaron de 3.18 por 100000 habitantes a 1.44 por 100000 habitantes. Los serotipos 6B, 14, 18C 19F y 23F eran los más prevalentes antes de la vacuna disminuyendo

luego de la introducción de esto visualizando un aumento luego de la introducción de la vacuna de 1,3, 7F, 19A (figura 2). La meningitis se incrementó un 77% para los serotipos no vacúnales y disminuye un 80% para los serotipos vacúnales [26]

Figure 2: El efecto de la vacunación con PCV7 en la prevalencia de serotipos específicos de *Streptococcus pneumoniae*, por grupo de edad.



En 2008 se introduce al esquema nacional de vacunación la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (PVC7), con una dosificación 2 +1 a los 2, 4 y 12 meses. En Inglaterra se introduce en 2006 al esquema vacunal la PVC7 con dosificación 2+1 a los 2, 4 y a los 13 meses. En una investigación realizada por Cynthia G Whitney y col. Se demostró que la eficacia de dos dosis antes de los 6 meses y 1 al año era similar a la dosificación de 4 dosis propuesta por E.E.U.U., se demostró también que la concentración de anticuerpos con este tipo de esquema era similar a la dosificación 3+1, el disminuir una dosis tiene como ventaja disminución de los costos vacúnales y menos molestias para los niños [27]

También se realizó un estudio por Balmer P. y col, sobre la adicionar un refuerzo de la vacuna 23 valente para los grupos de alto riesgo que recibían la PVC7. Examinaron en su estudio, las diferencias en las concentraciones de anticuerpos de 12 serotipos capsulares, 7 cubiertos por la PCV-7: 4, 6B, 9V, 20

14, 18C, 19F y 23F, y solo 5 cubiertos por la PPV-23: 1, 3, 5, 7F y 19A, luego de la vacunación con dos dosis de PCV-7 seguida por una dosis de PPV-23. En los niños vacunados la concentración de serotipos cubiertos por la PCV-7 fue de 7 a 30 veces mayor en contraste con la concentración de serotipos cubiertos por la PPV-23 q solo fue 1 a 2 veces mayor que en los niños no vacunados. En los niños no vacunados: la concentración de serotipos oscilaba en un 11% para el 6B hasta 65% para el serotipo 3. En contraste no hubo una diferencia significativa en el porcentaje de niños protegidos contra los serotipos cubiertos por la PPV-23, permaneciendo los niveles de protección entre 44% y 82%. No hay evidencia por parte de este estudio que avale la adición de la PPV-23 en el esquema de vacunaciones, para niños en los “grupos de riesgo clínico”. Basado en esto, los autores recomiendan que la PCV-7 debe remplazar a la PPV-23 en todos los niños de alto riesgo [28].

Uruguay fue el primer país latinoamericano en introducir esta vacuna y realizar investigaciones sobre la misma. el estudio realizado por María Hortal y col, incluyo 2 centros hospitalarios del noroeste del país, en zonas urbanas con condiciones socioeconómicas deficitarias, se registró una disminución de un 59% de las hospitalizaciones por NAC consolidada en el periodo 2009-2012, la prevalencia de neumonía consolidada fue mayor en los niños de 24 meses y la no consolidada de 15,2 meses como se ve en la tabla 5. En el grupo etario de 12 a 23 meses la reducción de 44, 9%, siendo mayor que en el grupo de 0 a 11meses de edad. En el grupo mayor de 24 meses no hubo reducción significativa en niños no vacunados. [29]

Tabla 5. Total de niños hospitalizados matriculados por grupos de edad y la interpretación radiográfica [29]

Age (years)	Consolidated pneumonia		No consolidated pneumonia		No pneumonia		Total
	n	%	n	%	n	%	
0	132	18.0	441	60.2	160	21.8	733
1	103	32.7	156	49.5	56	17.8	315
2	90	40.5	98	44.1	34	15.3	222
3	59	37.1	68	42.8	32	20.1	159
4	46	40.7	31	27.4	36	31.9	113
Total	430	27.9	794	51.5	318	20.6	1542

Durante toda la investigación se vio que la incidencia de NAC, en el segundo semestre de cada año, mayor que en el primero, mostrando un patrón estacionario con una mayor incidencia en meses de invierno y primavera, aunque las cifras fueron menores luego de la introducción de las vacunas [29]. En Uruguay se vio una notoria disminución en el serotipo 14 y en el 6B, en ese orden. Tras el impacto se detectó nuevos serotipos como por ejemplo, el 12F, 24F y 22F, entre otros. La reducción de casos de neumonía se debe mayormente a la reducción de casos por el serotipo 14, en niños menores de 24 meses. Como se puede constatar en la tabla 6 que muestra estos datos.

Tabla 6. Serotipos de *S. pneumoniae* aislados antes y después de implementación PCV7 [29]

M. Hortal et al. / Vaccine 30 (2012) 4934–4938

4

**Table 4**  
*S. pneumoniae* serotypes isolates before and after PCV implementation.

Period/year	Vaccine	Vaccine serotypes	Non vaccine serotypes
Prevaccine 2001/04	None	14(9), 18C(1), 5(1)	–
Post vaccine 2009	PCV7	14(1)	1(1), 3(1), 5(3), 6A(1), 7F(1), 19A(1)
2010	PCV13	1(4), 3(1), 14(1), 23F(1)	12F(1), 33(1)
1st sem. 2011	PCV13	1(3), 3(1), 14(1)	–

Según un estudio retrospectivo observación al en niños de 0 a 14 años en el CHPR sobre cambios en las hospitalizaciones por neumonía antes y después de la implementación de la vacuna, realizado por *María Catalina Pérez, Gabriela Algorta y colaboradores*, en los años 2003-2007 comparados con el 2012 los ingresos por NAC disminuyeron en un 78%. Las NAC bacterianas se redujeron un 87,7% y las causadas por neumococo un 90,4%. Estos resultados indican un descenso en el número de niños hospitalizados, en los años post implementación de la vacuna. Estos resultados se pueden ver en la figura 3 en la que se ve el descenso de las neumonías por los serotipos que integran la vacuna 7 valente figura 3. En los años 2005-2007 fueron hospitalizados 30 niños, en el 2008 1 y en el periodo 2009-2012 10 niños menores de 14 años [30]

El serotipo 14 es el que mostro un descenso mayor en los años post implementación de la vacuna (figura 4).

Luego de la vacunación antineumocócica la protección contra los serotipos cubiertos por la PCV-7 se incrementó entre un 82% y 100%.

Figura 3. Tasas de altas anual 95% CI (por cada 10.000) para P-CAP por los serotipos PCV7, 6 serotipos adicionales de PCV13 y serotipos no vacunales en niños de 0-14 años de edad. Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2003-2012.[30]

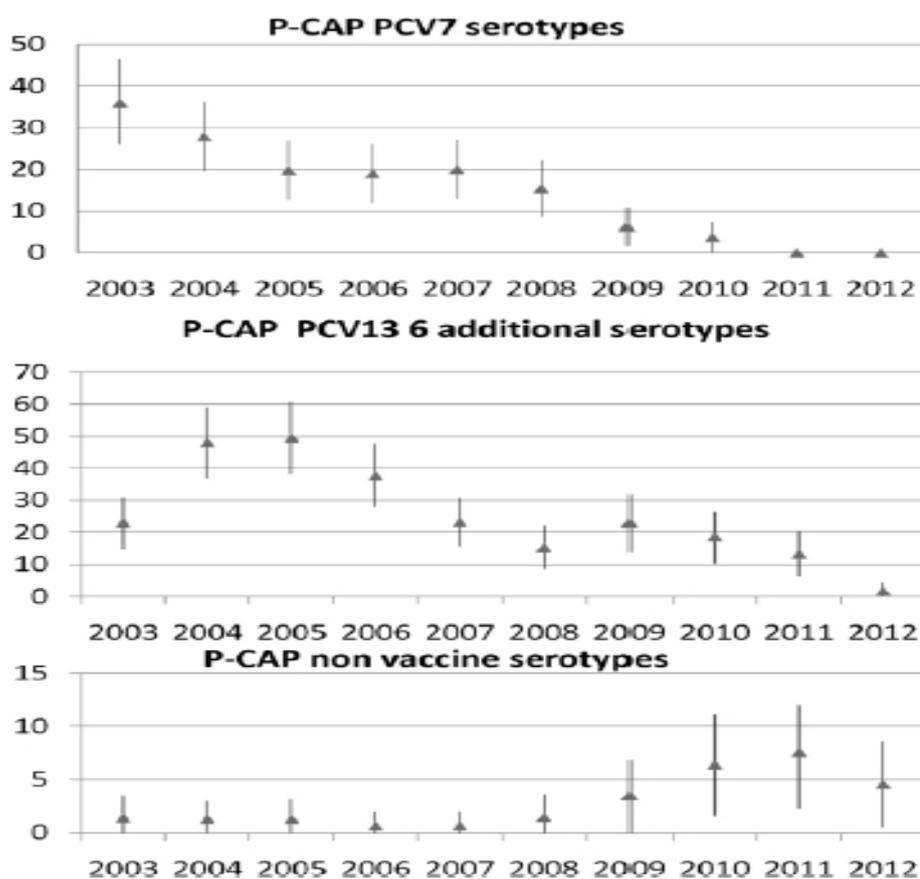
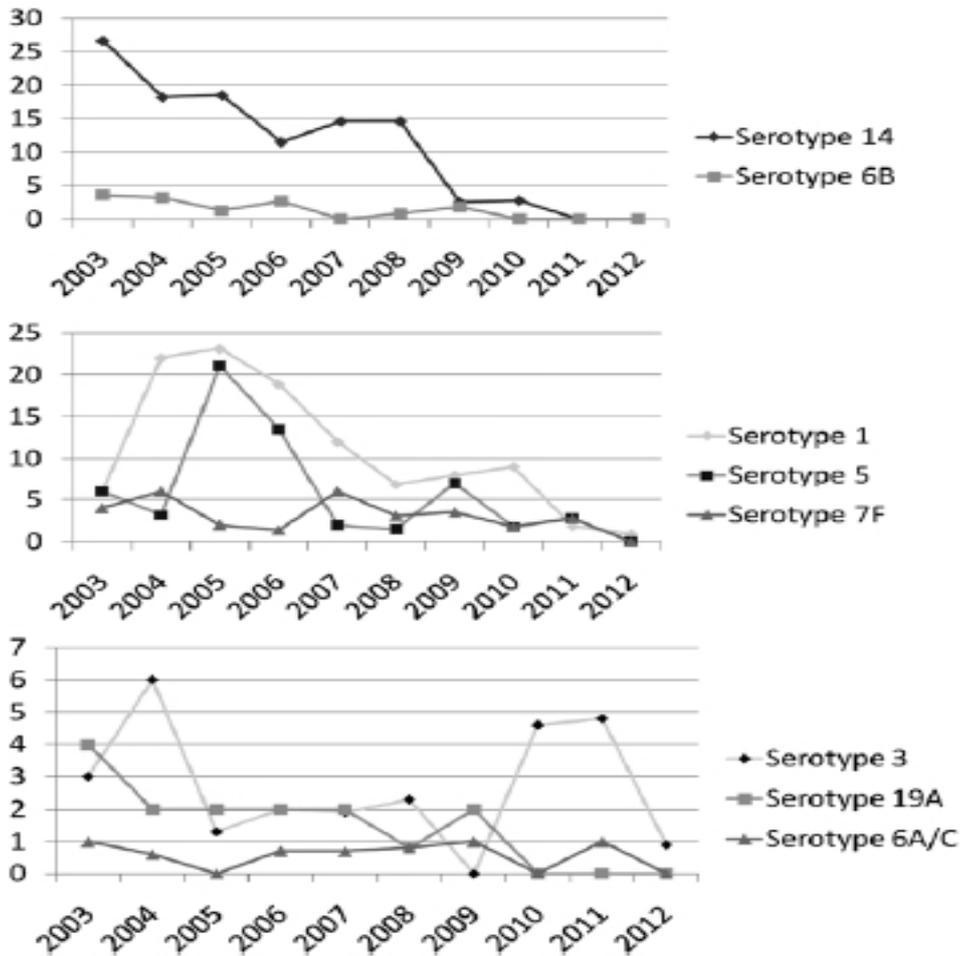


Figura 4. Tasas de altas anuales (por cada 10.000 descargas) para los serotipos más comunes de P-CAP en niños de 0-14 años. Centro Hospitalario Pereira Rossell, 2003-2012. [30]



En el CPRH hubo una disminución en las internaciones por meningitis en un 65% y los serotipos causantes no estaban incluidos en la vacuna PCV7. Otro hecho relevante es que la mediana de edad aumento de 18,8 a 45,2 meses de edad [35]

Tabla 7 Reducción de las tasas de egresos en < de 5 años [35]

	RATE (95%CI)	%REDUCTION
<b>2005 - 2007</b>	<b>11 (3,9-18,7)</b>	
<b>2009 - 2012</b>	<b>3,9 (-1,1 – 8,9)</b>	<b>65%</b>

En los años 2005-2007 fueron hospitalizados 30 niños, en el 2008 1 y en el periodo 2009-2012 10 niños menores de 14 años. Otro hecho relevante es que la mediana de edad de niños aumento de 18.8 a 45.2 meses. En cuanto a los serotipos involucrados en estos caso para niños menores de 2 años, antes de la introducción de la pcv7 el serotipo 14 era el más prevalente pero no se detectaron casos luego del 2008. Desde el año 2008 no se han detectado cepas incluidas en la vacuna pcv7/13 como muestra la tabla 8.

Tabla 8 Meningitis neumocócica. Distribución de serotipos < 2 años [35]

Serotipo	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
6B		1	2					1***
14	5	1	2					
1	1							
3								
5	3	3						
6A	1				1 (6A/C)			
7F	2	1			1			
Others	3*	1 (12F)	1 (23B)		1 (10 A)		1 (24A)	1**

El estudio retrospectivo realizado por María Catalina Pérez y col. en niños menores de 14 años en el HP-CHPR cubrió un periodo pre vacunación (2005 – 2007) y uno pos vacunación (2009). 35 casos de meningitis por S.pneumoniae fueron registrados, 30 en el periodo pre vacunación y 5 luego de la implementación de PCV7. En el periodo pre vacunación se observó una

reducción durante dicho periodo con tasas por 10.000 egresos de 11.2, 5.5 y 3.3 en 2005, 2006 y 2007 respectivamente. En el 2008, año de la implementación, la tasa fue de 0.8 y en el pos implementación de 2.6. Relatan una reducción marcada de las tasas promedio de los 2 periodos en los menores de 5 años. Los serotipos encontrados en los niños menores de 14 años luego de la implementación de la vacuna fueron 18C, 3, 7F, 6A/C y 10A, uno de cada serotipo. Ninguno de los niños estaba completamente vacunado, y el único serotipo incluido en la vacuna (18C) fue aislado de un niño de 5 años no vacunado. [34]

Se revisaron dos estudios para evaluar costo-efectividad de la vacuna PVC7. Uno realizado por Dagna Constenla en 2008 en los países Brasil, Chile y Uruguay, que estimó una reducción de más de la mitad de todos los casos y muertes por enfermedades neumocócicas. También está demostrado que la asistencia ambulatoria es la que más costo trae por la frecuencia de consultas en el primer nivel de salud. Se estimó que el gasto económico disminuiría en un 17%, ahorrando US\$ 48,7 millones en tratamiento y US\$ 56,2 millones en el total de costos, con un costo-efectividad en más de 95% [31]

El otro estudio fue realizado solo en Uruguay luego de la introducción de la vacuna. Se estimó que la vacuna cubría al 59% de los niños menores de dos años. La estrategia de no vacunar cuesta US\$ 14.561.283,41 y la administración de la vacuna ahorra US\$ 1.409.805,92. Al compararlo con el PBI (producto bruto interno) per cápita resultó altamente costo efectiva igual que el primer estudio. En ninguno de los dos estudios se estadificó el beneficio de la inmunización en rebaño, que aumentaría a un más el costo-efectividad [32]

---

## CONCLUSION Y PERSPECTIVAS

---

A través de esta revisión bibliográfica podemos concluir que a pesar de las notorias diferencias poblacionales de nuestro país con Reino Unido, en ambos se pudo apreciar una reducción de las enfermedades invasivas neumocócicas. Pero en cuanto a la prevalencia de los serotipos los estudios realizados en nuestro país mostraron una disminución significativa de los serotipos vacunales, la mayor incidencia de enfermedad en nuestro país era causada por los serotipos 14, 3 y 1 solo el serotipo 14 está incluido en esta vacuna. Cabe aclarar que estos dos serotipos no aumentaron luego de la vacunación como se vio en Reino Unido, si no que el serotipo 1 disminuyó post-vacunación no estando incluida en esta.

En el 2010 se implementa en nuestro país la vacuna conjugada 13 valente conteniendo los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, los estudios realizados hasta ahora son muy pocos, pero ya muestran resultados prometedores, creemos importante la realización de posteriores estudios para evaluar el aumento de serotipos no incluidos en esta vacuna, ya que estos cambios epidemiológicos se han visto en otros países de primer mundo y los registros en nuestro país no han mostrado cambios significativos.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- [1] Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 6ª ed. Barcelona. Elsevier, 2009: 237-242.
- [2] Rodríguez G. Géneros de Streptococcus y Enterococcus. In: Departamento de Bacteriología y Virología. Temas de bacteriología y virología médica. 3ª ed. Montevideo. Oficina del libro FEFMUR, 2008: 333-336.
- [3] Zepeda G, Gvirtzman C, Kreft J, Inostroza E, Díaz P. *Streptococcus pneumoniae* e inmunidad innata. Rev Chil Enf Respir. 2013; 29: 89-95.
- [4] Prado V. Conceptos microbiológicos de streptococcus pneumoniae. Rev Chil Infect (Chil). 2001; 18(1): 6-9.
- [5] [http://elizabethrosario07.blogspot.com/2012/10/normal-0-21-false-false-false-es-co-x\\_3475.html](http://elizabethrosario07.blogspot.com/2012/10/normal-0-21-false-false-false-es-co-x_3475.html).
- [6] Recuperado de: <http://news.urban360.com.mx/tag/entretenimiento/page/70/>.
- [7] Recuperado de: [http://otitismedias.hawkelibrary.com/album09/1\\_12?full=1](http://otitismedias.hawkelibrary.com/album09/1_12?full=1).
- [8] Recuperado de: <http://www.revista.fcm.unc.edu.ar/Rev.2010.1/regla-de-prediccion-simple.htm>.
- [9] Recuperado de: <http://www.ecured.cu/index.php/Bacteriemia>.
- [10] Recuperado de: <http://drmariocamargo.com/infecciones-del-sistema-nervioso-meningitis-encefalitis/>.
- [11] Van der Poll T, Opal S. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet. 2009; 374: 1543-1556.)
- [12] Henriques-Normark B, Tuomanen E. The Pneumococcus: Epidemiology, Microbiology and Pathogenesis. CSHperspect (pais). 2013; 3:a010215.
- [13] Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis 2002; 2:721-736.
- [14] Bogaert D, Groot de R, Hermans P W M. Streptococcus pneumonia colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004; 4:144-154.
- [15] Van der Poll T, Opal S. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet. 2009; 374: 1543-1556.)

- [16] Sartor G.P. Vacunación antineumocócica en el adulto. VI Congreso Uruguayo de Gerontología y Geriatria 2014.
- [17] Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuroti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:96.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012;61(October):816-19.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV 23). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012;59(September);1102-05.
- [20] Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 2012;30;4435-44.
- [21] Development, impact and effectiveness of a conjugated vaccine against *Streptococcus pneumoniae* *Rev Chil Pediatr* 77 (4); 341-349, 2006
- [22] Weil-Olivier et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective, *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:207
- [23] Falup-Pecurariu O. Lessons learnt after the introduction of the seven valent-pneumococcal conjugate vaccine toward broader spectrum conjugate vaccines. *Biomed J.* 2012 Nov-Dec;35(6):450-6.
- [24] Ana María Ferrari C., M. Catalina Pirez G., Adriana Martínez A., Gabriela Algorta R., Flavia Chamorro V., M. José Guala B., Cristina Zabala Ch., Gustavo Giachetto L. y Alicia Montano L.; Etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. Uruguay 1998-2004; *Rev Chil Infect*; 2007; 24; 40-47
- [25] Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack M, George R. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate

- vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 760–68).
- [26] Whitney C, Pilishvili T, Farley M, Schaffner W, Craig A, Lynfield R, Nyquist A, Gershman K, Vazquez M, Bennett N, Reingold A, Thomas A, Glode M, Zell E, Jorgensen J, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495–502.
- [27] Balmer P, Borrow R, Arkwright PD. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine does not provide additional serotype antibody protection in children who have been primed with two doses of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2007;25:6321-5.
- [28] Hortal M, Estevan M, Laurani H, Meny I. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program; *Vaccine*; 2012; 30; 4934–38.
- [29] Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedrés A, Giachetto G, Montano A. Changes in Hospitalizations for Pneumonia After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 Valent and Haemophilus influenzae Type b. Conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay; *Vaccine Reports*. 2014; 33(July): 753-59.
- [30] Algorta G, Cedrés A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, Pérez MC. Meningitis neumocócica antes y después de la vacunación universal con las vacunas 7 y 13 valente. 5005-2012. Montevideo-Uruguay.
- [31] Constenla D. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health*. 2008. 24(2)
- [32] Giachetto G, Telechea H, Speranza N, Giglio N, Cané A, Pirez M, Lucas L, Pallares C, Gesuele J. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 28(2): 92-99.
- [33] Pérez MC, Algorta G, Cedrés A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, Montano A. Impact of Universal Pneumococcal Vaccination on Hospitalizations for Pneumonia and Meningitis in Children in Montevideo, Uruguay

- [34] Pérez MC, Algorta G; The Pediatric Infectious Disease Journal ;2011;30;(Agosto): 1-6.
- [35] Algorta G, Cedrés A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, Pérez.MC. Meningitis neumococica antes y despues de de la vacunación universal con las vacunas conjugadas 7 y 13 valentes. Congreso Latinoamericano de Infectología Pediatrica. 15. Sao Paulo. 2013.

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Serán dirigidos a la Dra. Gabriela Algorta por la ayuda recibida, la buena predisposición y la paciencia infinita que tuvo con el grupo. A Rodrigo Alves por poner a disposición nuestras su casa en las ocasiones en las que se reunió todo el grupo. A Milton Buzeta en la ayuda recibida para la creación de ciertas tablas y figuras.