



REUNIÓN DEL
PROGRAMA DE
VACUNACIONES DE LA
REGIÓN DE MURCIA



MURCIA
11 DE MAYO DE 2007
HOTEL NELVA

IV REUNIÓN DEL PROGRAMA DE VACUNACIONES DE LA REGIÓN DE MURCIA

SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD INVASORA INFANTIL POR *S.* *pneumoniae* EN ESPAÑA

Murcia a 11 de mayo 2007

Aurelio Barricarte Gurrea.

Jefe de Servicio de Epidemiología, Prevención y Promoción de la Salud.

Instituto de Salud Pública de Navarra

Introducción

ASPECTOS QUE ES NECESARIO VALORAR:

- ¿Conocíamos la incidencia de ENI antes de la vacunación?
- ¿Son validos los datos de incidencia que disponemos?
- ¿Disponemos de datos de cobertura reales o aproximados?
- ¿Qué ha ocurrido con la incidencia de la enfermedad?
- ¿Conocemos la efectividad de la vacuna?

Índice

SITUACIÓN DE LA ENI EN NAVARRA

- Metodología
- Validez del Sistema Información
- Cobertura vacunal
- Resultados
 - Incidencia global
 - Incidencia por serotipo
 - Incidencia por antecedente de vacunación y serotipo
 - Incidencia en vacunados
 - Gravedad
- Otras experiencias
- Conclusiones

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

- Efectividad de la vacuna
- Metodología
- Resultados
- Conclusiones

INCIDENCIA ENI EN NAVARRA

Temporadas 2000-2001 a 2004-2005

METODOS:

- Estudio prospectivo
- Temporada epidémica
- Todos los laboratorios de microbiología
- Identificación de la cepa CNM
- Vigilancia dosis VNC7 distribuidas

- Definición de caso de ENI:

Todo paciente ingresado o atendido en urgencias hospitalarias con diagnóstico de laboratorio de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o en otros lugares normalmente estériles y enfermedad aguda con clínica compatible con enfermedad neumocócica.

DEFINICIÓN CLÍNICAS DE CASO:

Neumonía/Pleuritis neumocócica:

Aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre y/o en líquido pleural, con sintomatología clínica y confirmación radiológica de neumonía y/o pleuritis.

Meningitis:

Aislamiento de neumococo en sangre y/o en LCR con clínica compatible con dicha enfermedad.

Sepsis:

Se clasificará cuando además del aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre haya un síndrome clínico de septicemia (Fiebre $>38^{\circ}$ C o hipotermia $<36^{\circ}$ C, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia con desviación izquierda)

Otra enfermedad invasora:

Cuando haya clínica de enfermedad aguda con localización anatómica diferente de las anteriores y se aísle el *S. pneumoniae* en sangre o en una muestra normalmente estéril compatible con la afectación clínica.

Bacteriemia oculta:

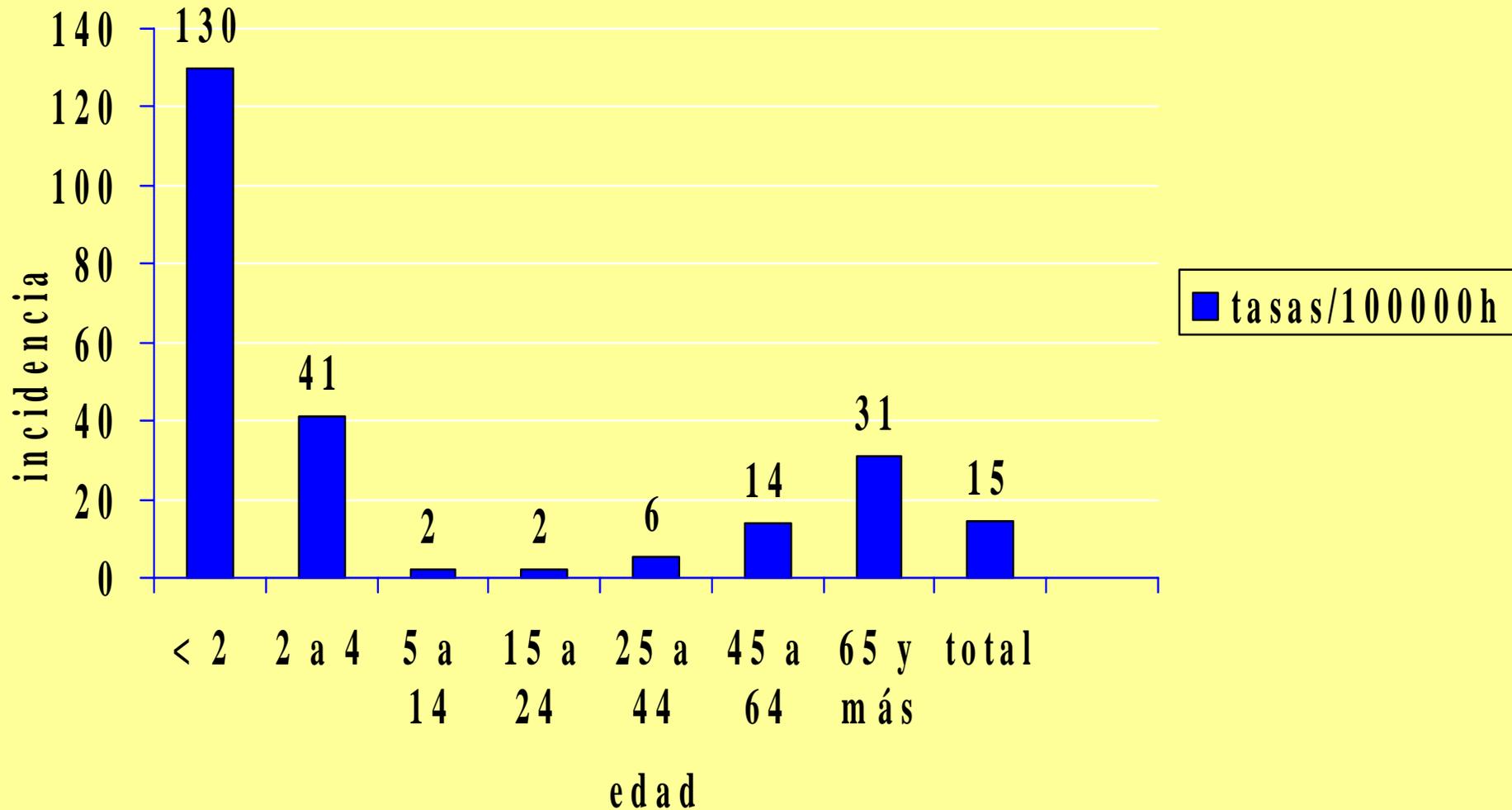
Aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre sin otra sintomatología o solo un pico febril

- VALIDEZ DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN

Validez del Sistema de Información

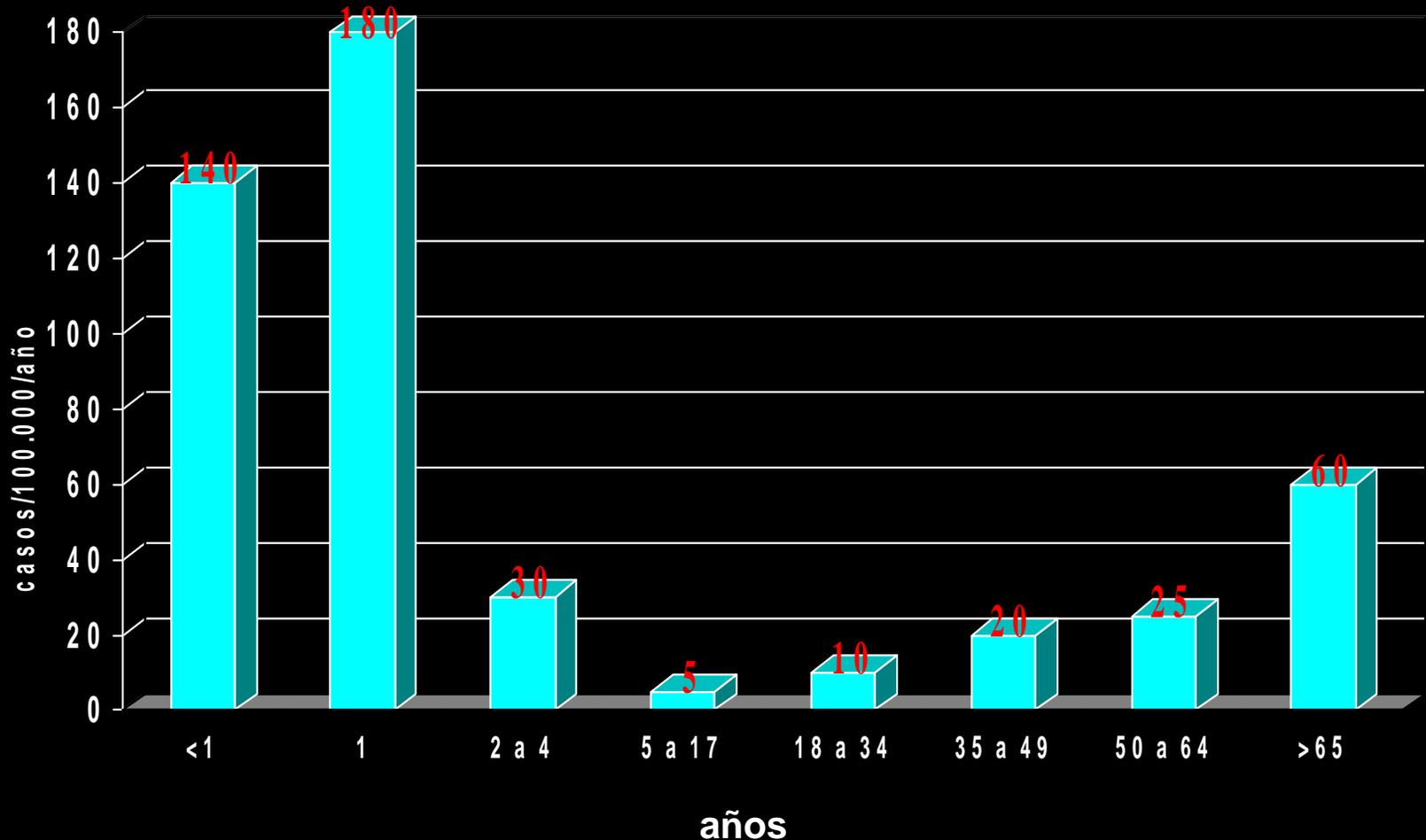
Incidencia media enfermedad invasora por edad.

Navarra. Temporadas 2000-2001 a 2004-2005



Validez del Sistema de Información

Enfermedad neumocócica invasora, por edad. 1998, EUA

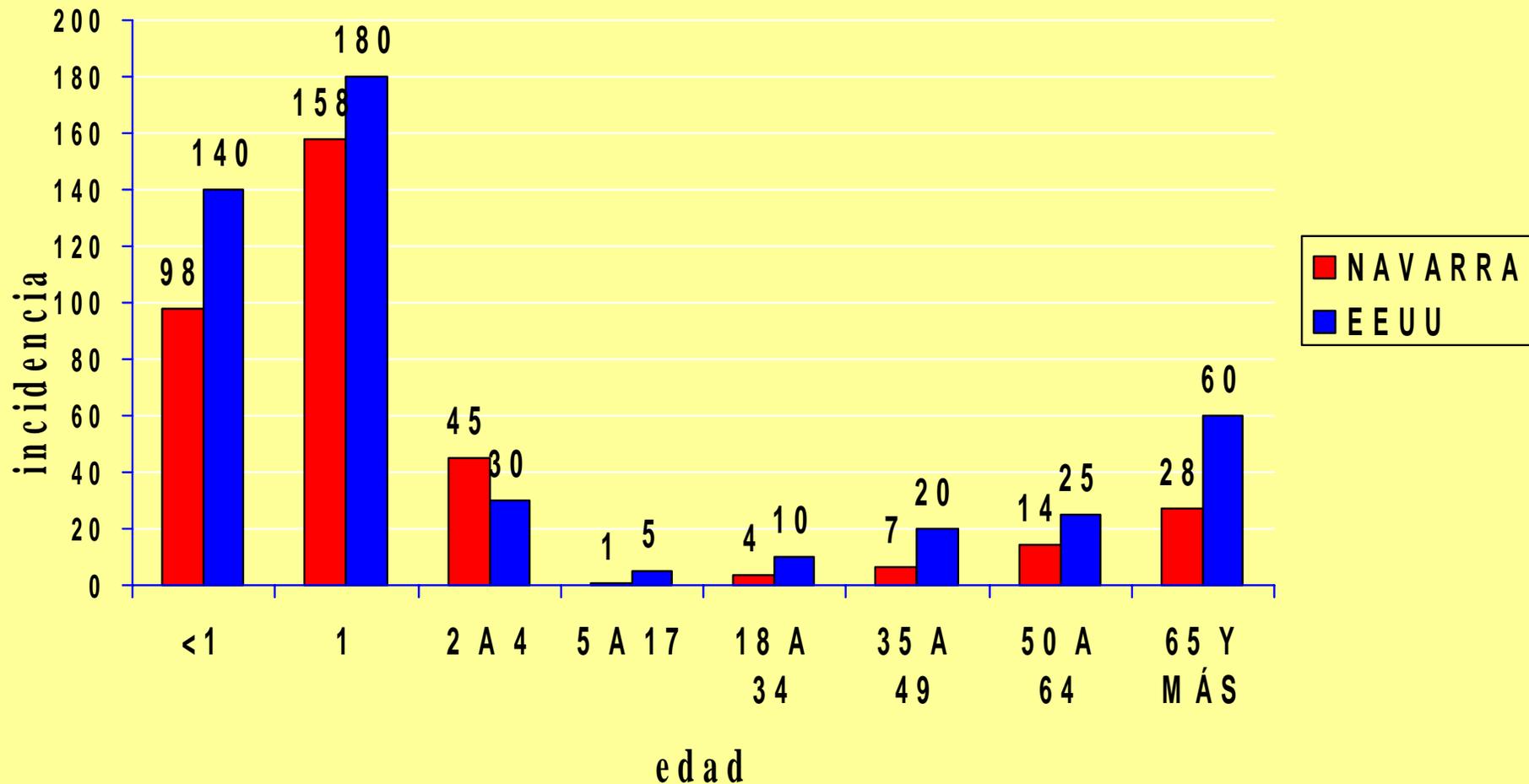


<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs>. Accedido en Enero 2000

Validez del Sistema de Información

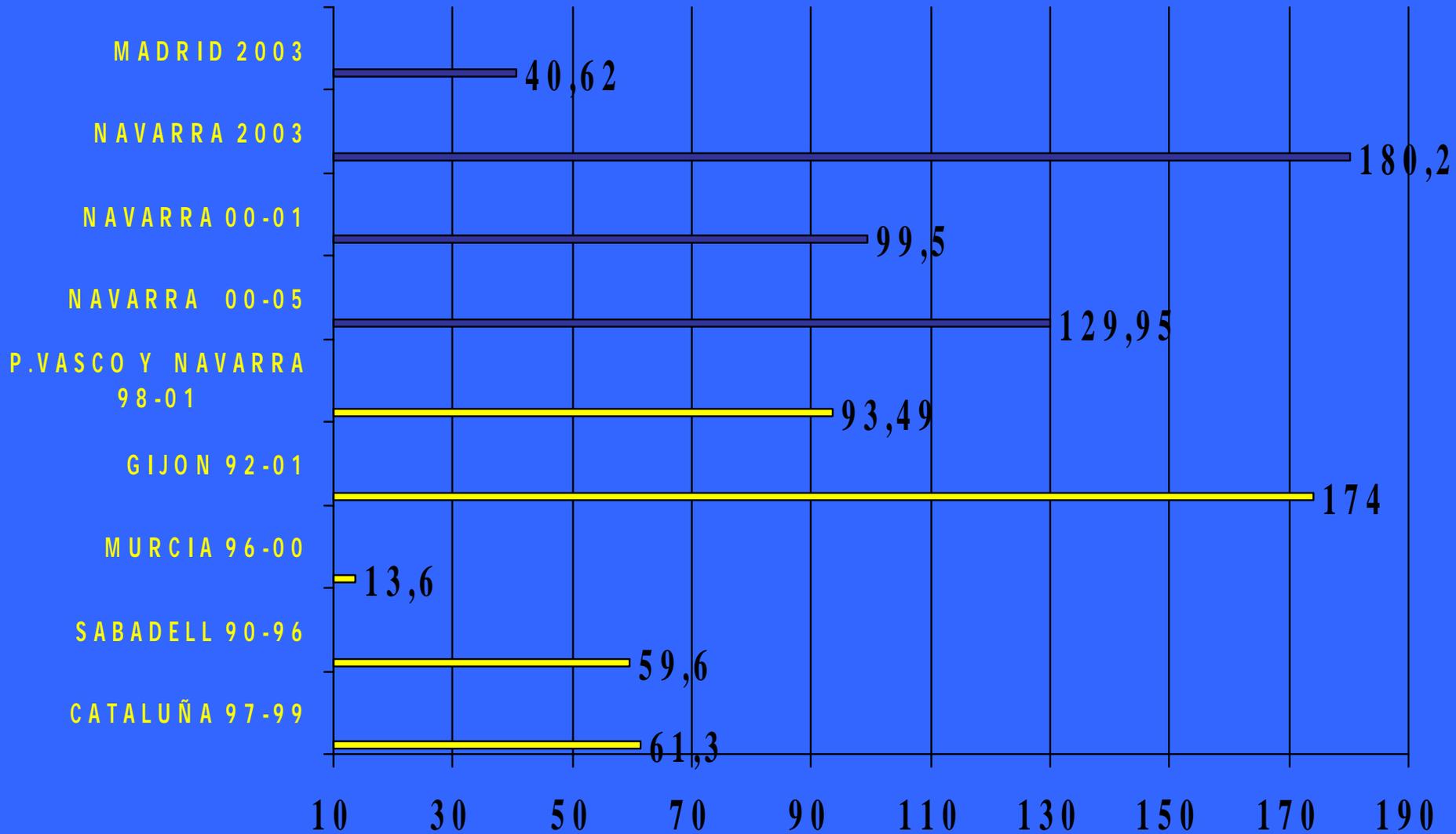
Enfermedad neumocócica invasiva.

EUA 1998 y Navarra 2000-2005



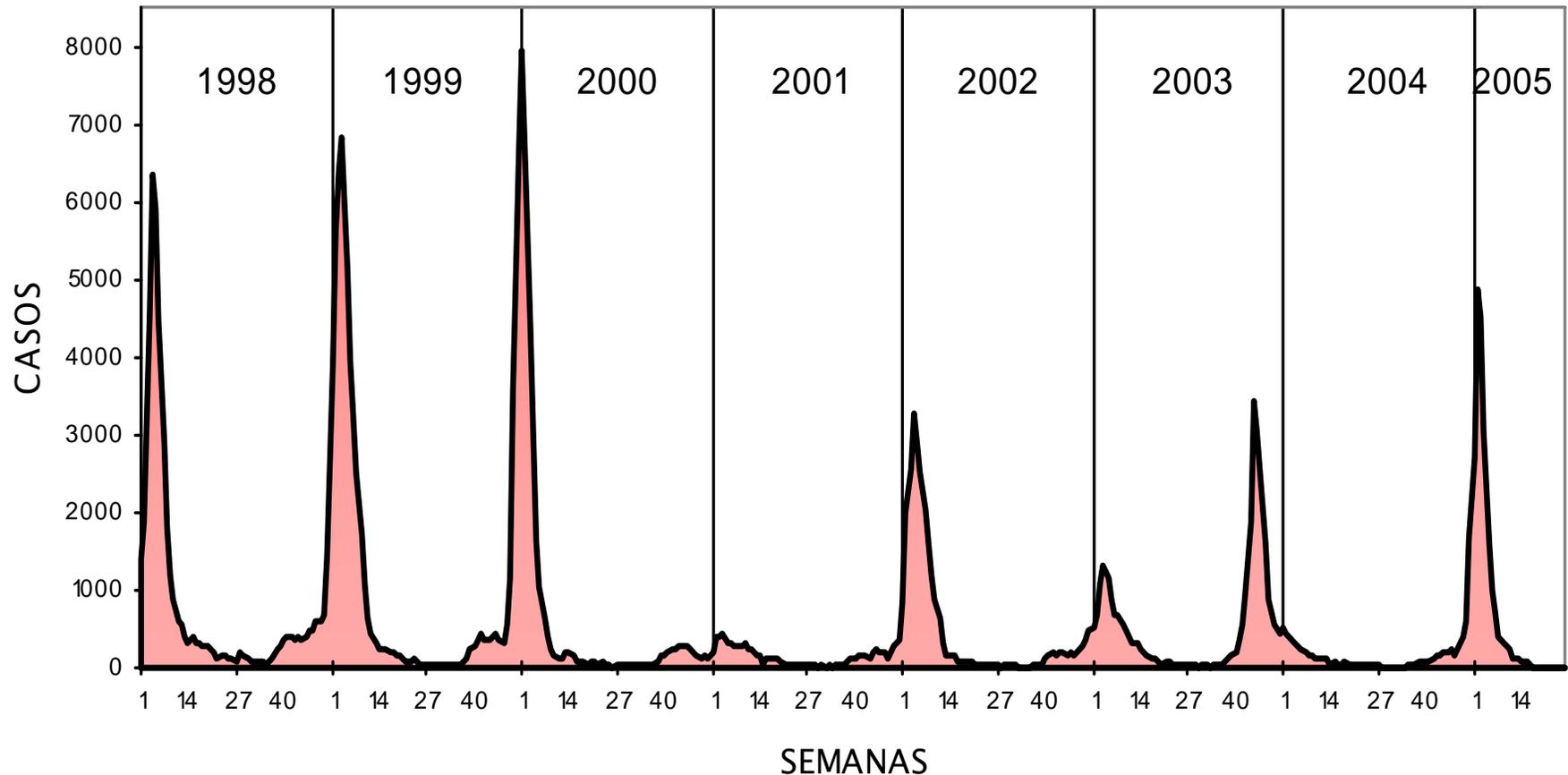
Validez del Sistema de Información

Comparación con otros estudios españoles. ENI < 2 años. Tasas/100.000 H.



Validez del Sistema de Información

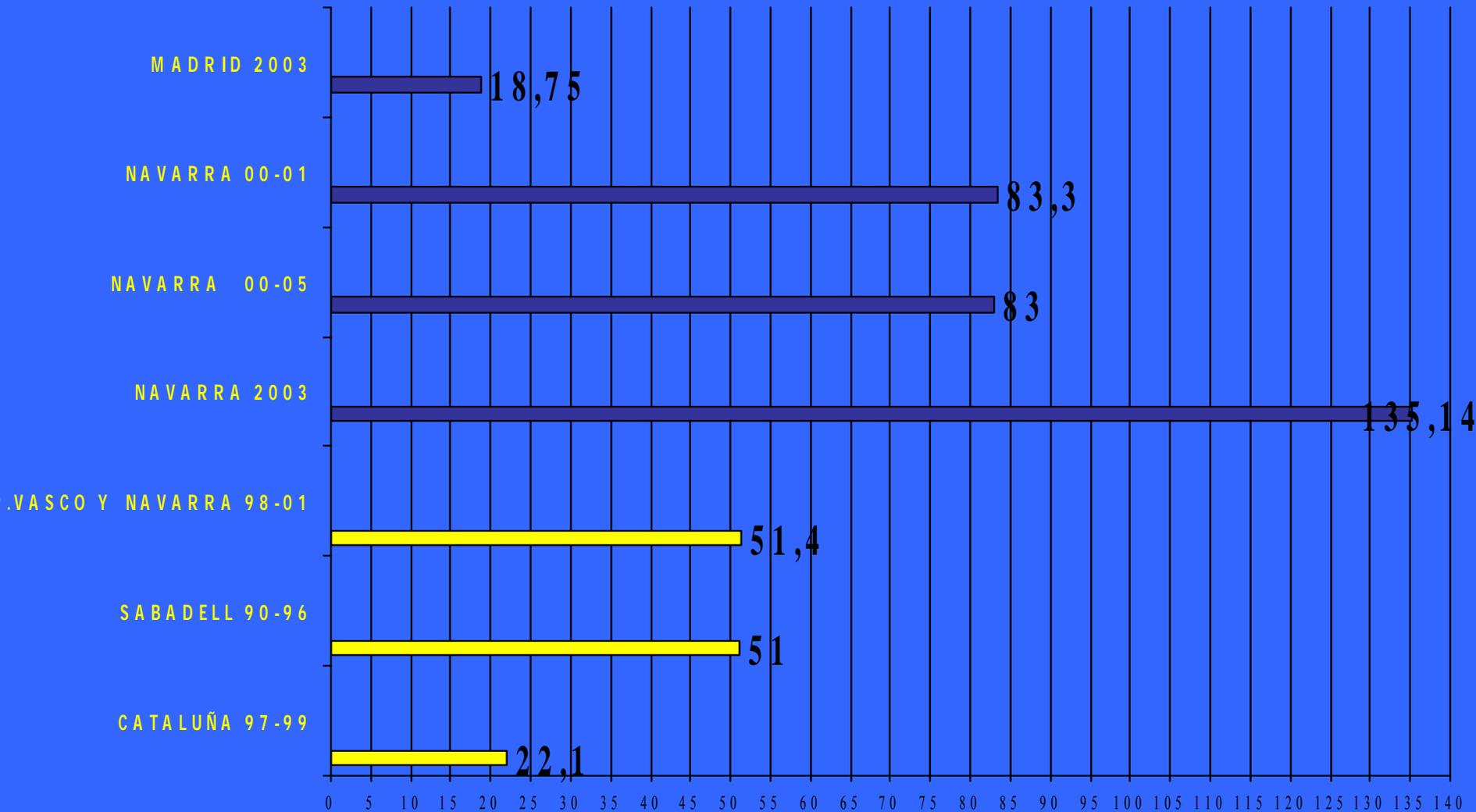
Casos notificados de Gripe por semanas. Navarra. 1998 a 2005.



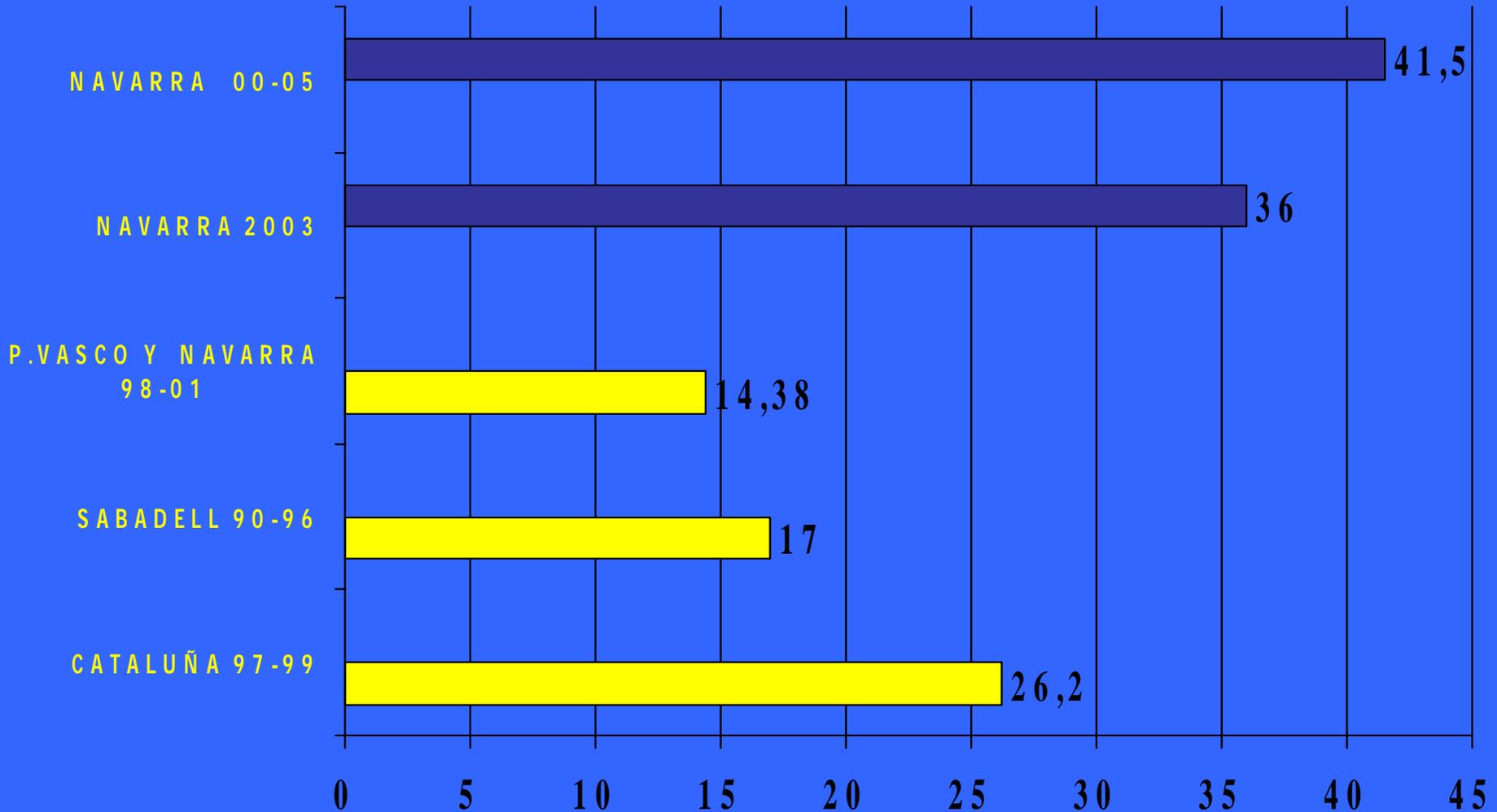
Validez del Sistema de Información

Incidencia de Bacteriemia Oculta en menores de dos años.

Comparación con otros estudios españoles Tasas/100.000 H.

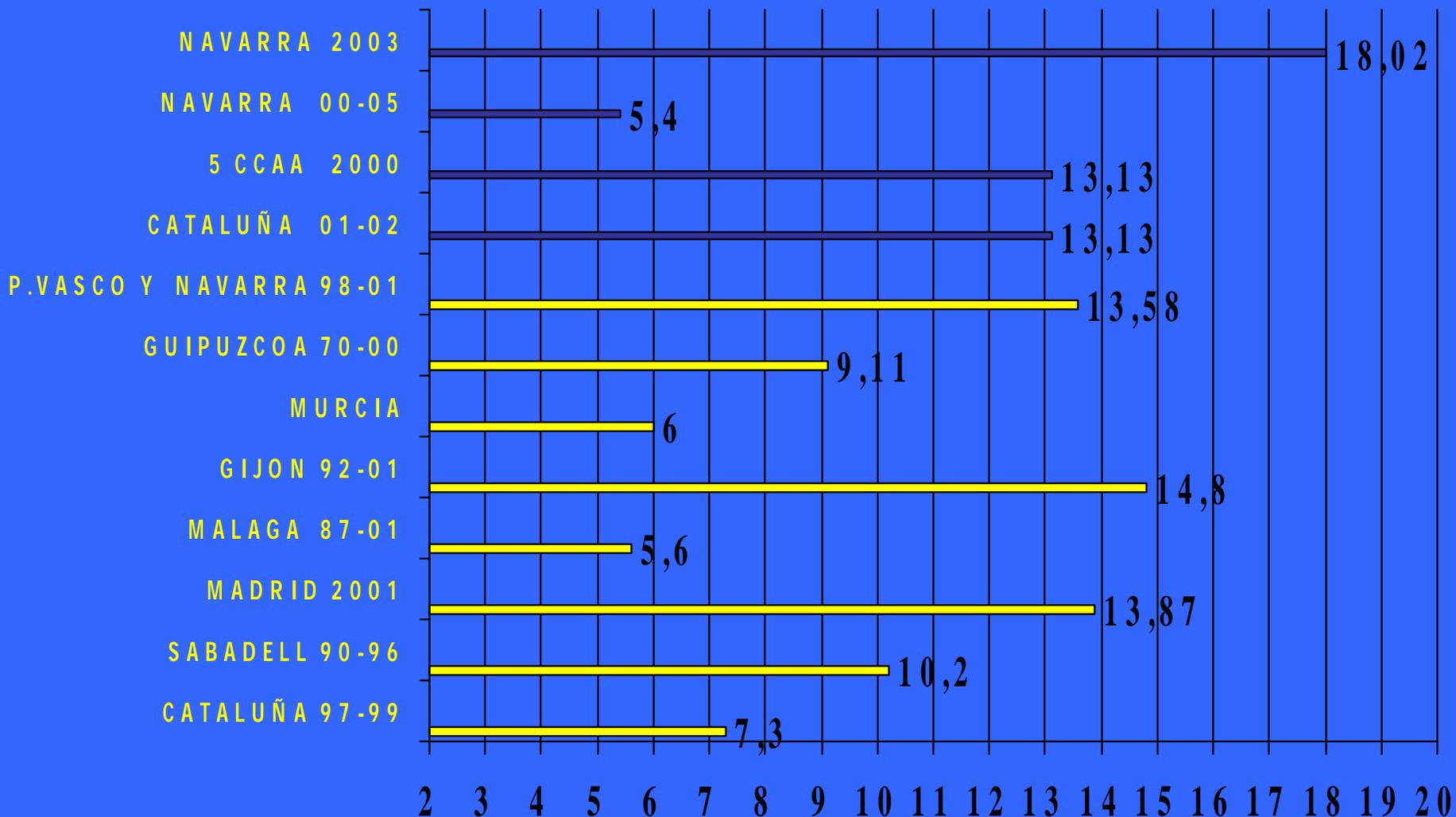


Incidencia de Neumonía Neumocócica en menores de dos años. Comparación con otros estudios españoles. Tasas/100.000 H.



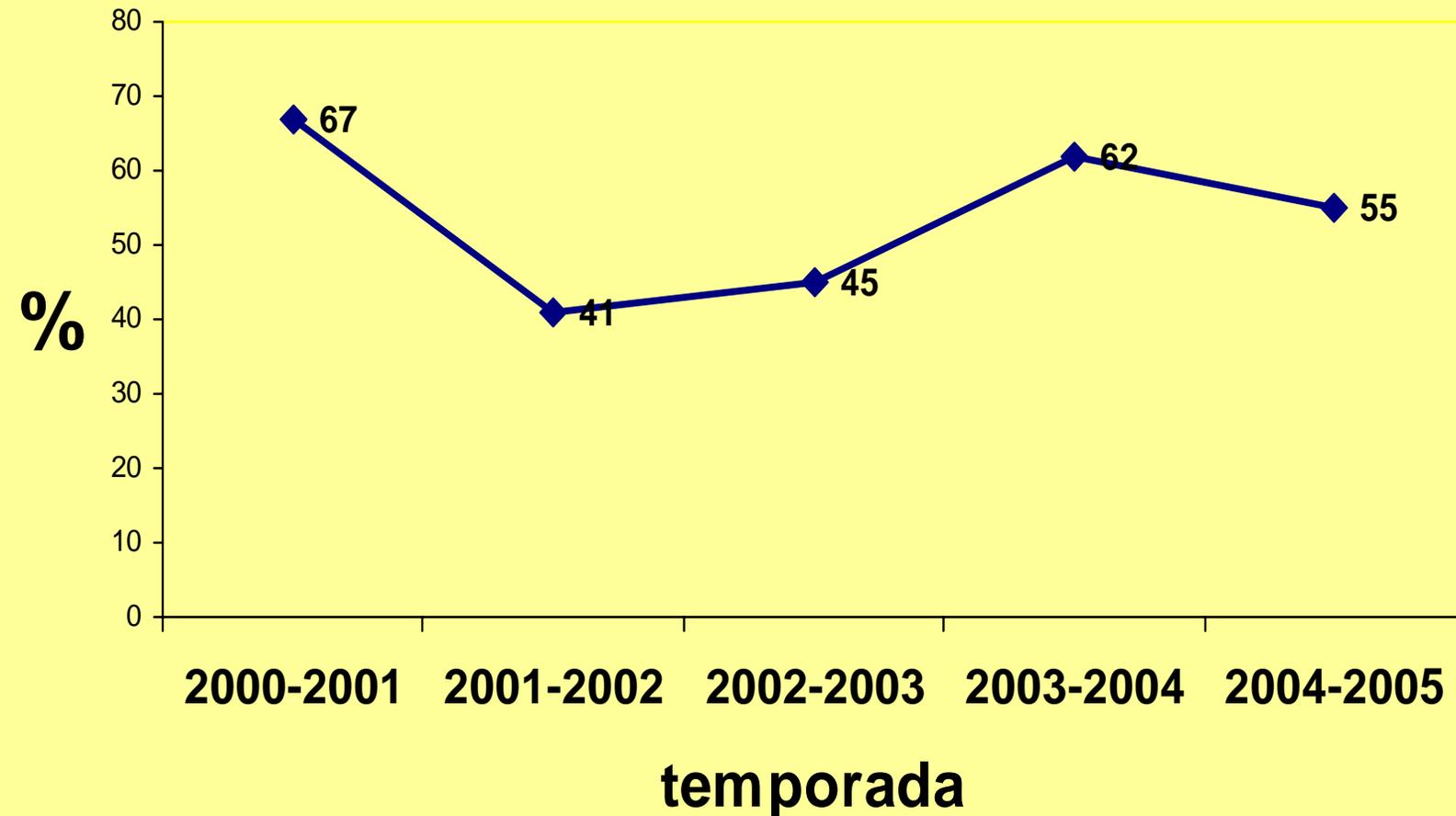
Incidencia Meningitis Neumocócica en menores de dos años.

Comparación con otros estudios. Tasas/100.000 H.



Validez del Sistema de Información

Proporción de bacteriemias sobre el total de enfermedad invasiva.



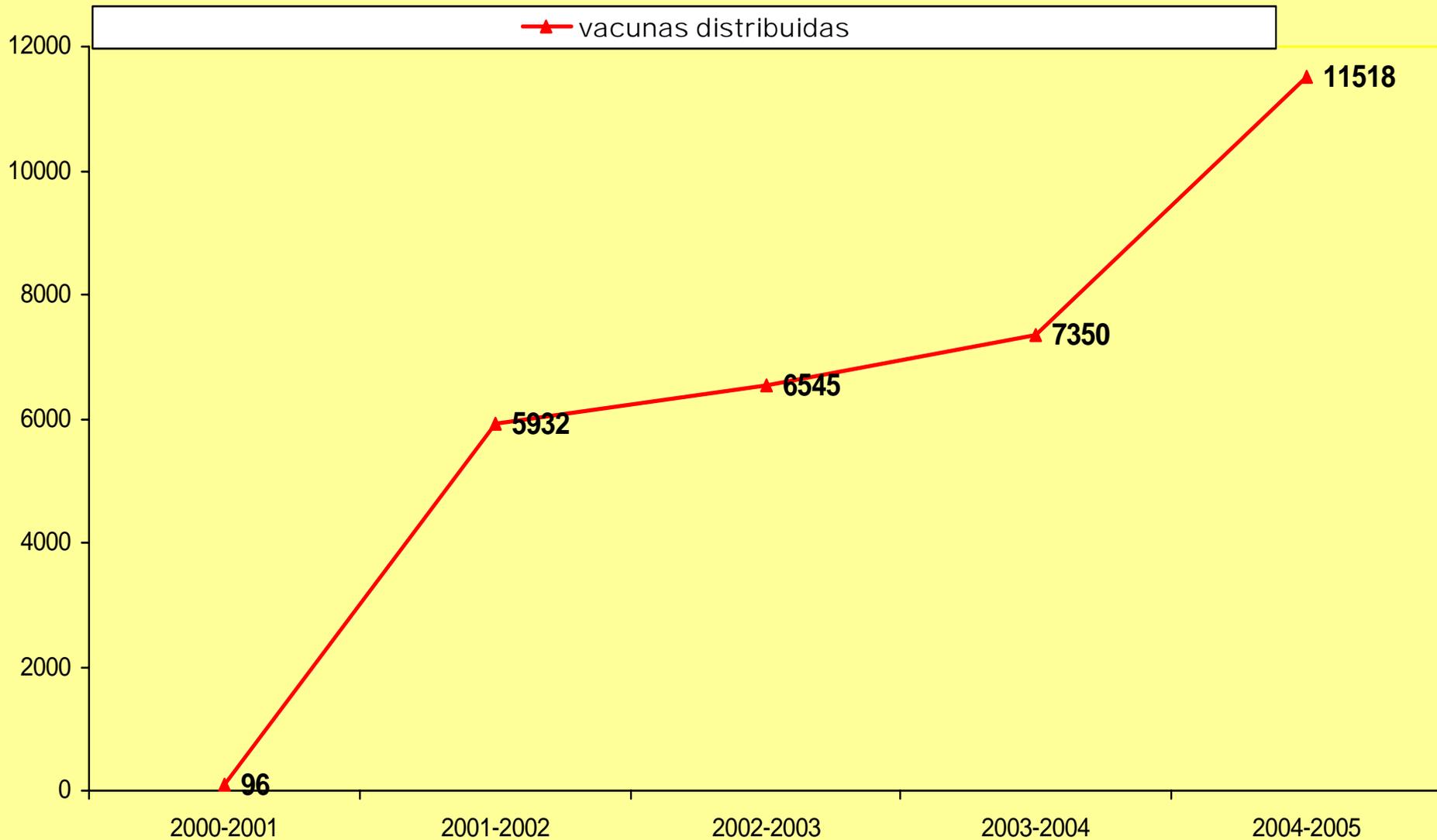
VALIDEZ DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN

- El sistema de información es exhaustivo y fiable sin cambios significativos en la detección de casos.

COBERTURA VACUNAL

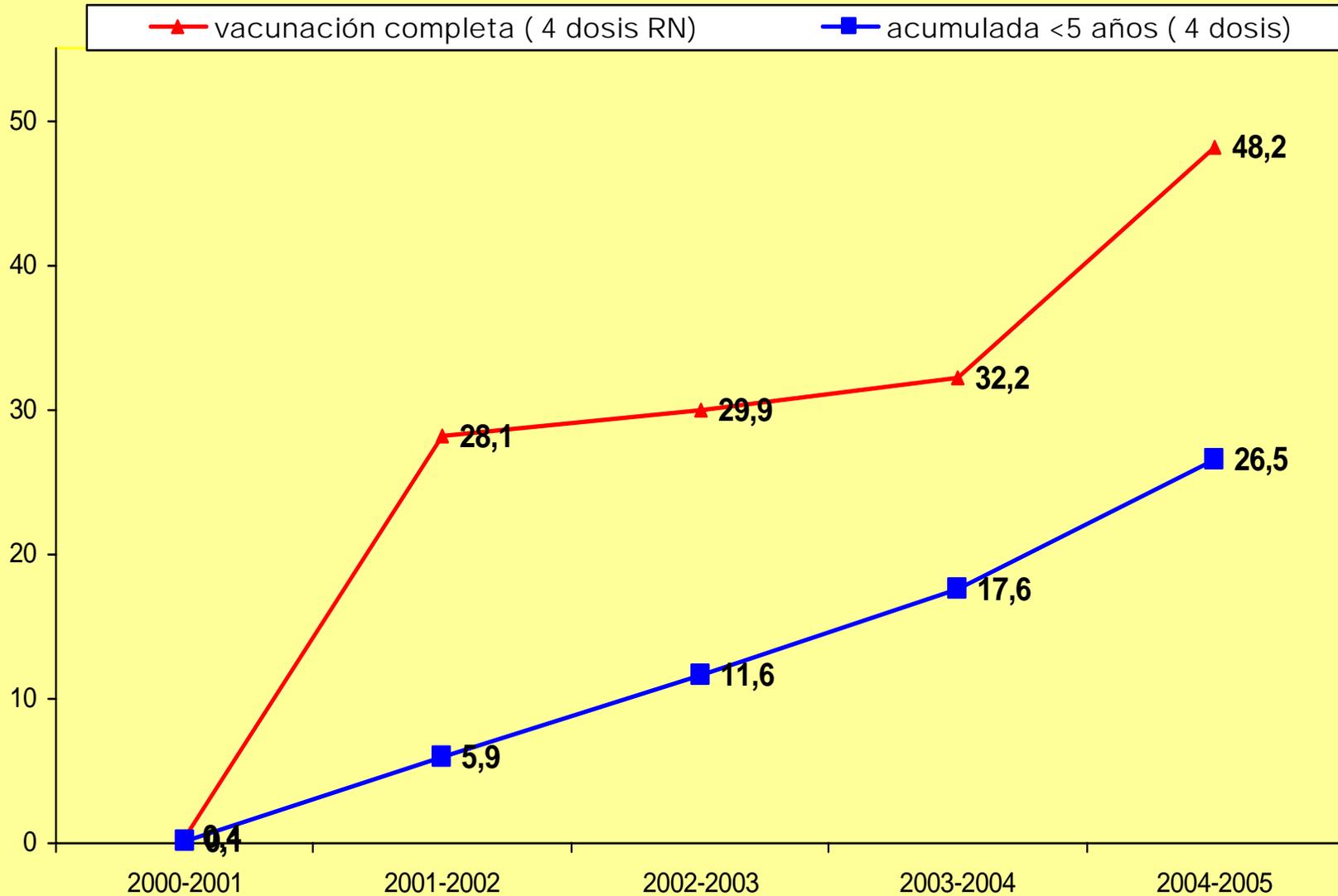
Cobertura Vacunal

Vacunas distribuidas a oficinas de farmacia por temporada



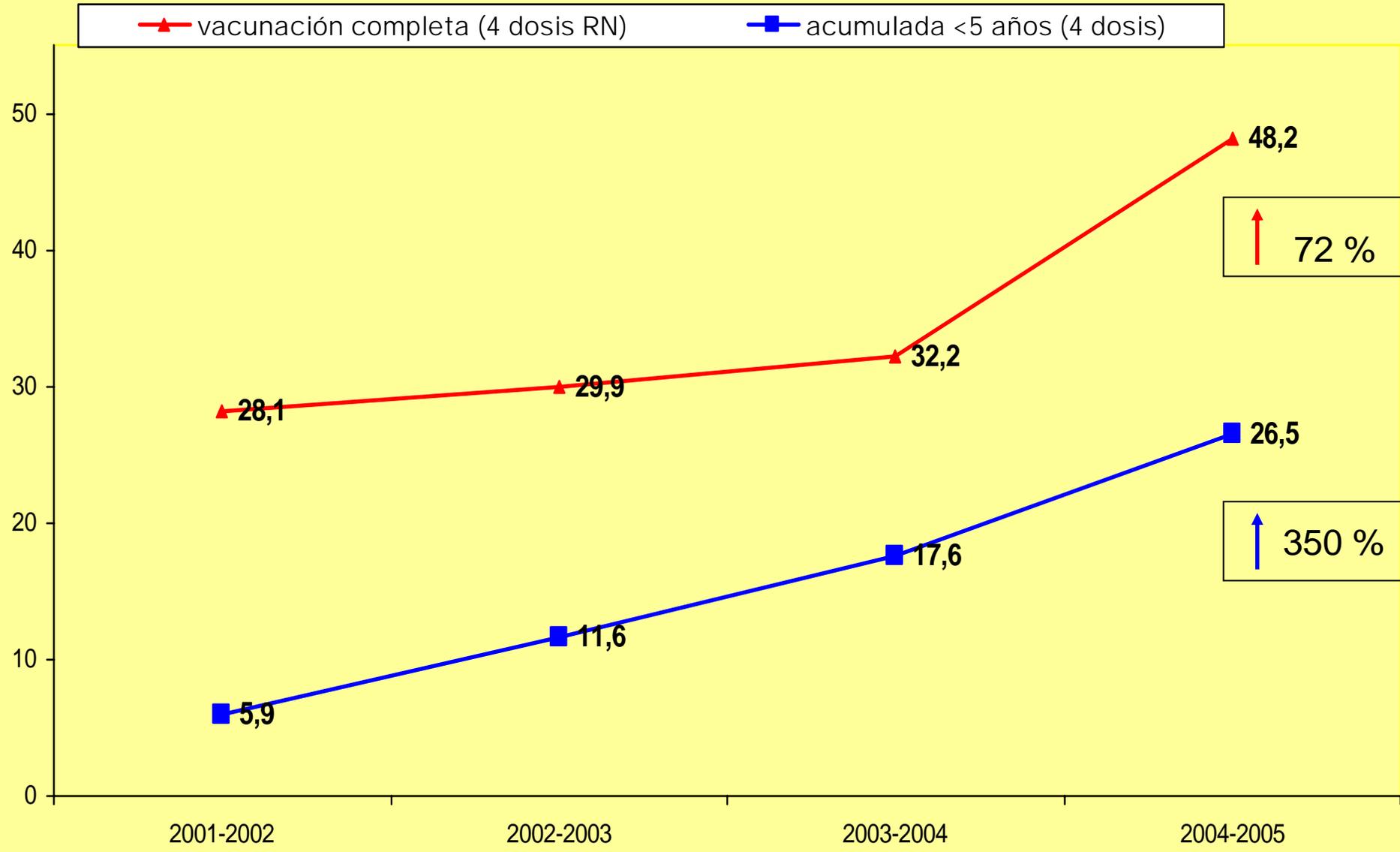
Cobertura Vacunal

Estimación de la cobertura vacunal



Cobertura Vacunal

Estimación de la cobertura vacunal



Cobertura Vacunal

Cobertura Real. Dosis Aplicadas en 2.005

	DOSIS ADMINISTRADAS	POBLACION*	COBERTURA
1ª DOSIS	3876	5978	64,8%
2ª DOSIS	3655	5978	61,1%
3ª DOSIS	2748	5978	46,0%
4ª DOSIS	1310	5978	21,91%

* Población < 1 año. Revisión Padrón Municipal (1-1-2005). Comunidad Foral de Navarra.

COBERTURA VACUNAL:

- En la última temporada estudiada al menos al 46% de los menores de 1 año se les ha aplicado 3 dosis de vacuna.

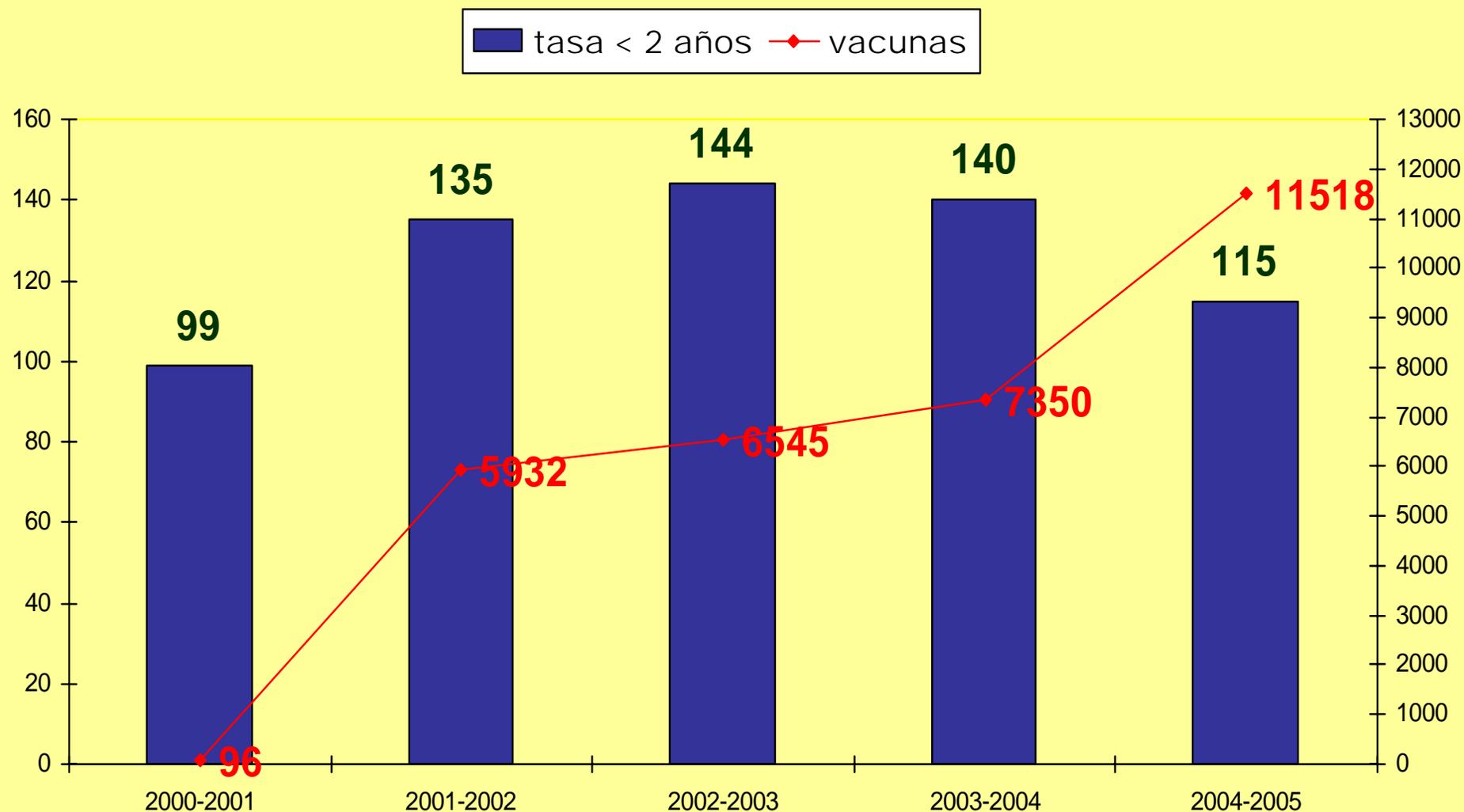
RESULTADOS

INCIDENCIA DE ENI GLOBAL

Incidencia de ENI global

Tasa de incidencia por temporada. Enfermedad invasiva. < 2 años

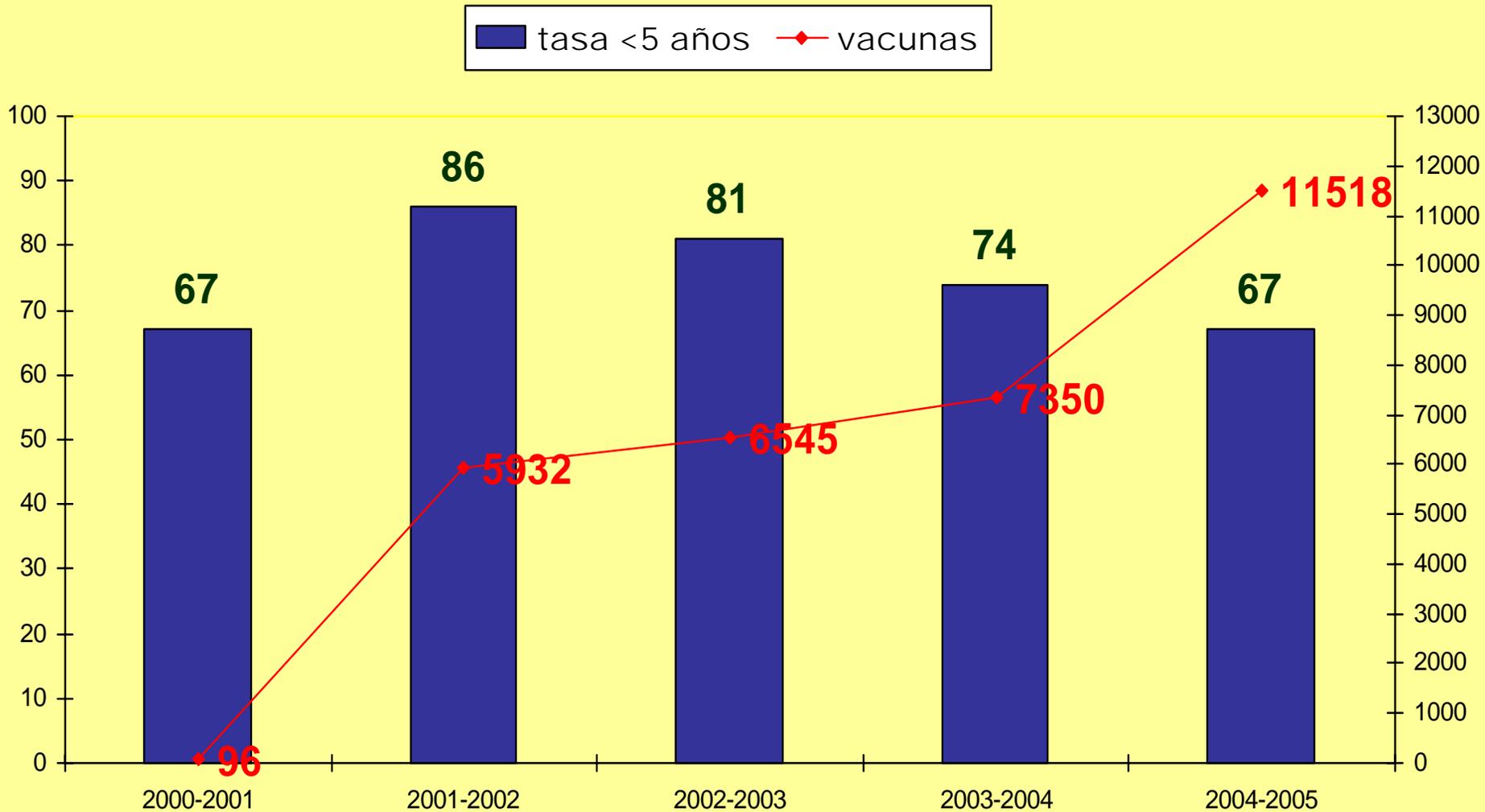
Tasas/100.000



Incidencia de ENI global

Tasa de incidencia por temporada. Enfermedad invasiva.< 5 años

Tasas/100.000



RESULTADOS

INCIDENCIA DE ENI GLOBAL:

- Aunque las coberturas vacunales se incrementan progresivamente, la incidencia de la enfermedad no disminuye.
- No se observa protección colectiva

RESULTADOS

INCIDENCIA POR SEROTIPO

Incidencia por serotipo

SEROTIPOS ENFER. INVASIVA (101 cepas) < 5 años

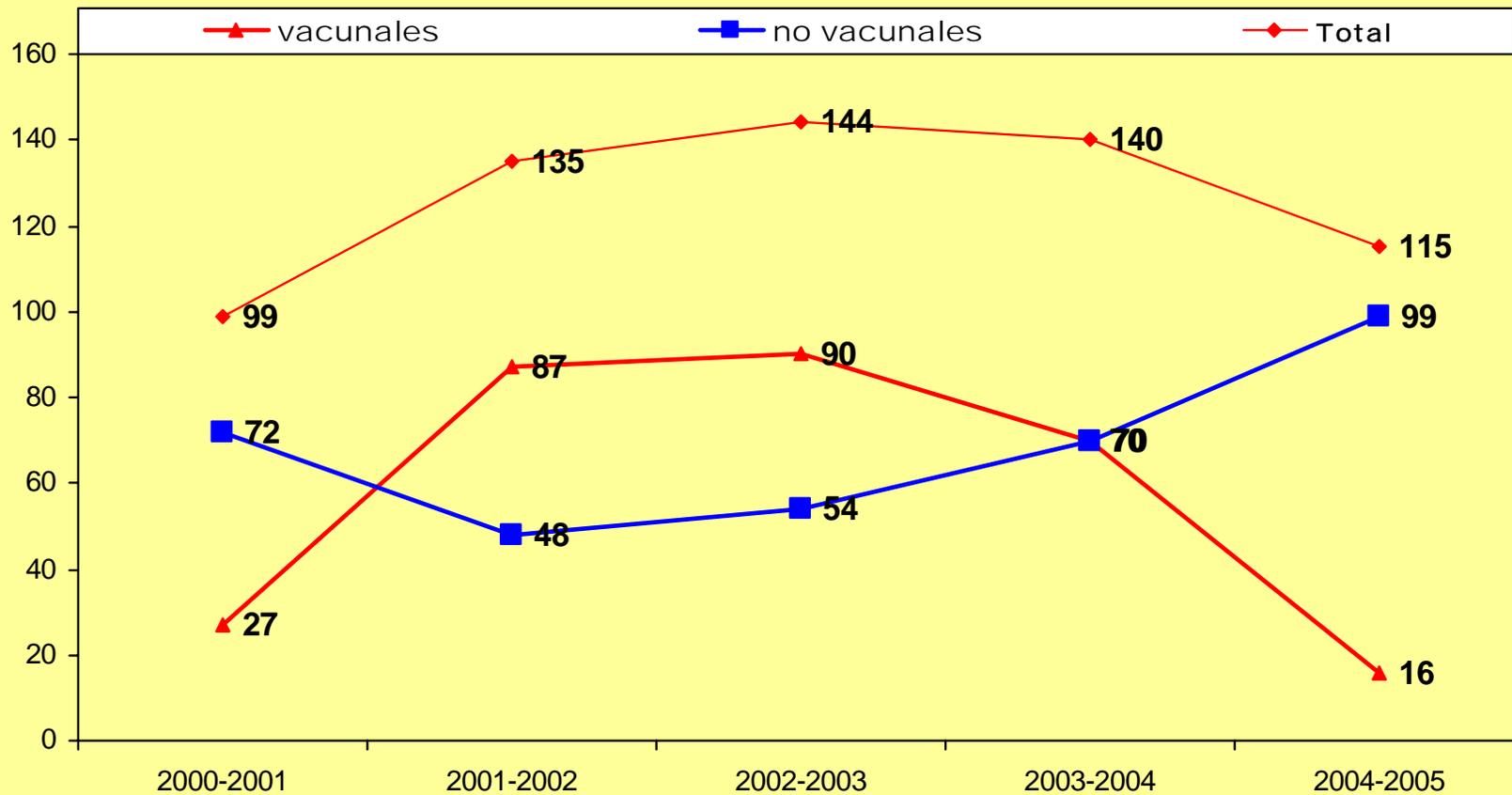
- 21 SEROTIPOS DIFERENTES

– 19a	20	20%
– 19f	16	16%
– 14	13	13%
– 1	9	9%
– 6a	9	9%
– 3	8	8%
– 7	5	5%

Incidencia por Serotipo

Enfermedad neumocócica invasora < 2 años

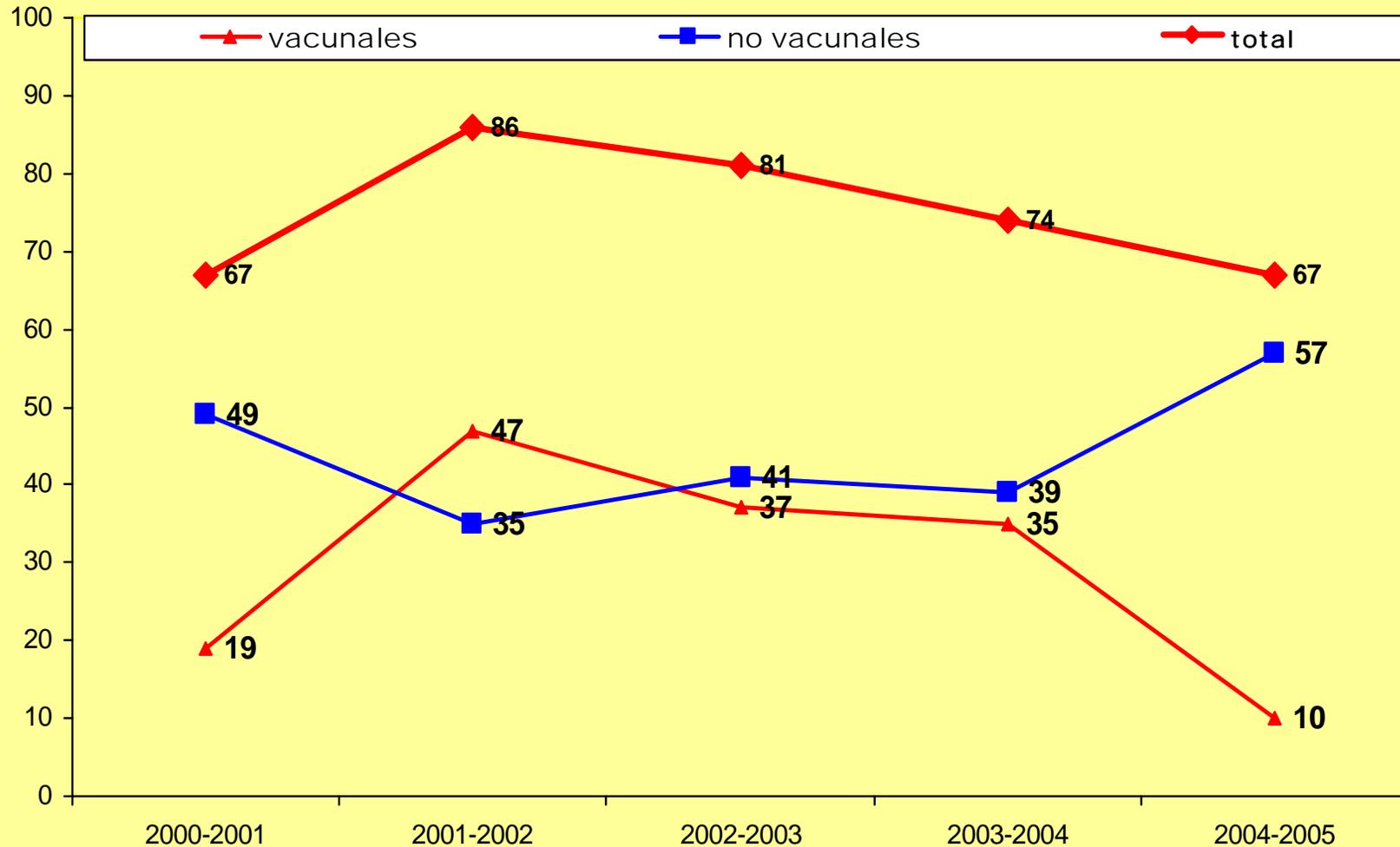
Tasas/100.000



Incidencia por Serotipo

Enfermedad neumocócica invasora < 5 años

Tasas/100.000



Incidencia de ENI en dos periodos con diferente implantación de la vacuna heptavalente conjugada. Navarra, 2000-2005.

Serotipo causante	2000-2002		2004-2005		Comparación de 2004-2005 con 2000-2002	
	Nº	Tasa por 100.000	Nº	Tasa por 100.000	Porcentaje de cambio	p
Niños < 5 años						
Serotipos vacunales	17	33	3	10	−69%	0,003
Serotipos no vacunales	22	42	17	57	+36%	0,405
Total	40	77	20	67	−12%	0,689
Niños < 2 años						
Serotipos vacunales	12	56	2	16	−71%	0,102
Serotipos no vacunales	13	61	12	99	+63%	0,219
Total	25	117	14	115	−1%	1

RESULTADOS

INCIDENCIA POR SEROTIPO

- Existe una reducción significativa de la incidencia por serotipos vacunales en menores de cinco años.
- Existe un incremento de la incidencia por serotipos no vacunales en menores de dos años y un incremento no significativo en menores de 5 años
- Se observa un reemplazo de serotipos

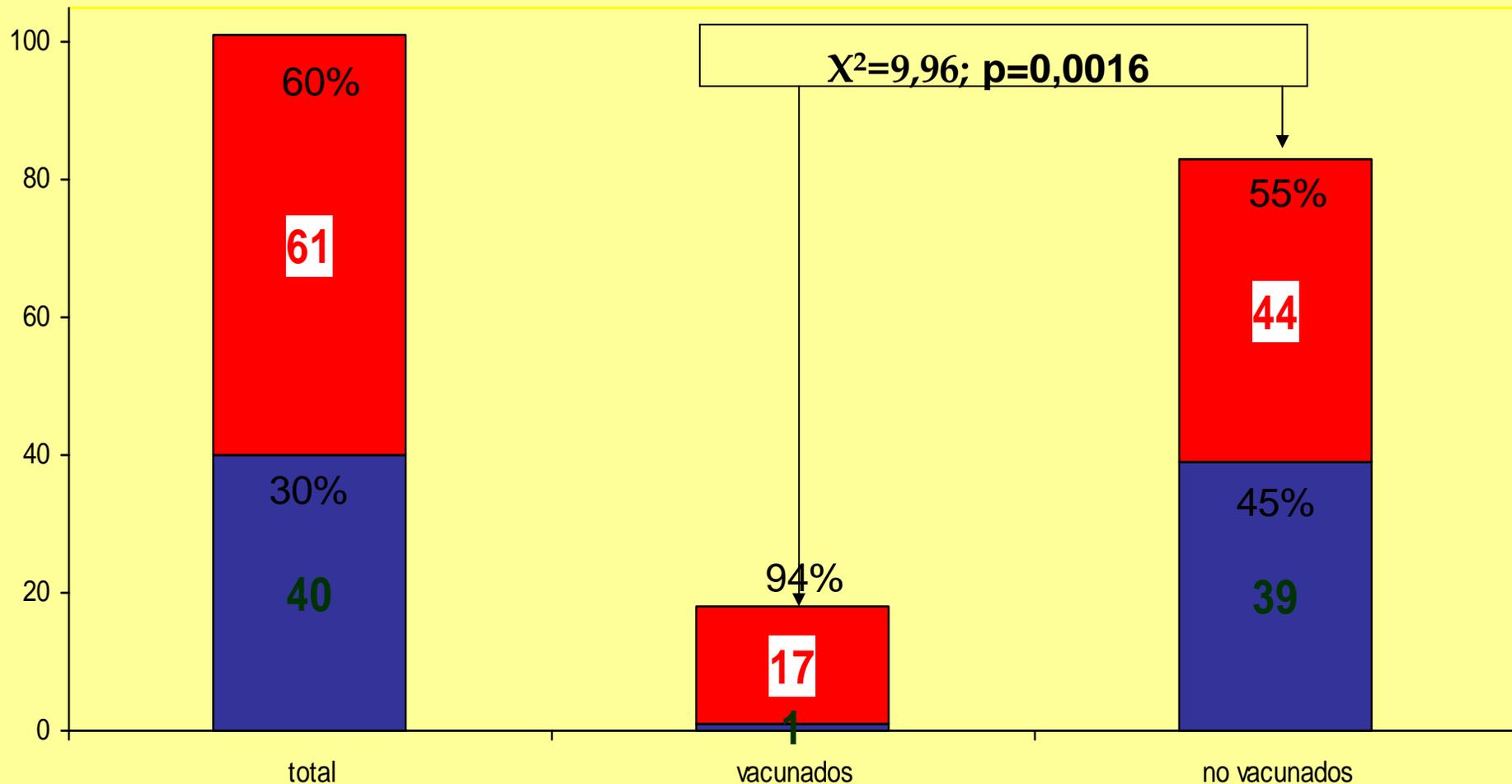
RESULTADOS

**INCIDENCIA POR ANTECEDENTE
VACUNAL Y SEROTIPO**

Incidencia por Antecedente Vacunal y Serotipo

Enfermedad neumocócica invasiva < 5 años

■ s.incluido ■ s. no incluido



RESULTADOS

INCIDENCIA POR ANTECEDENTE VACUNAL Y SEROTIPO:

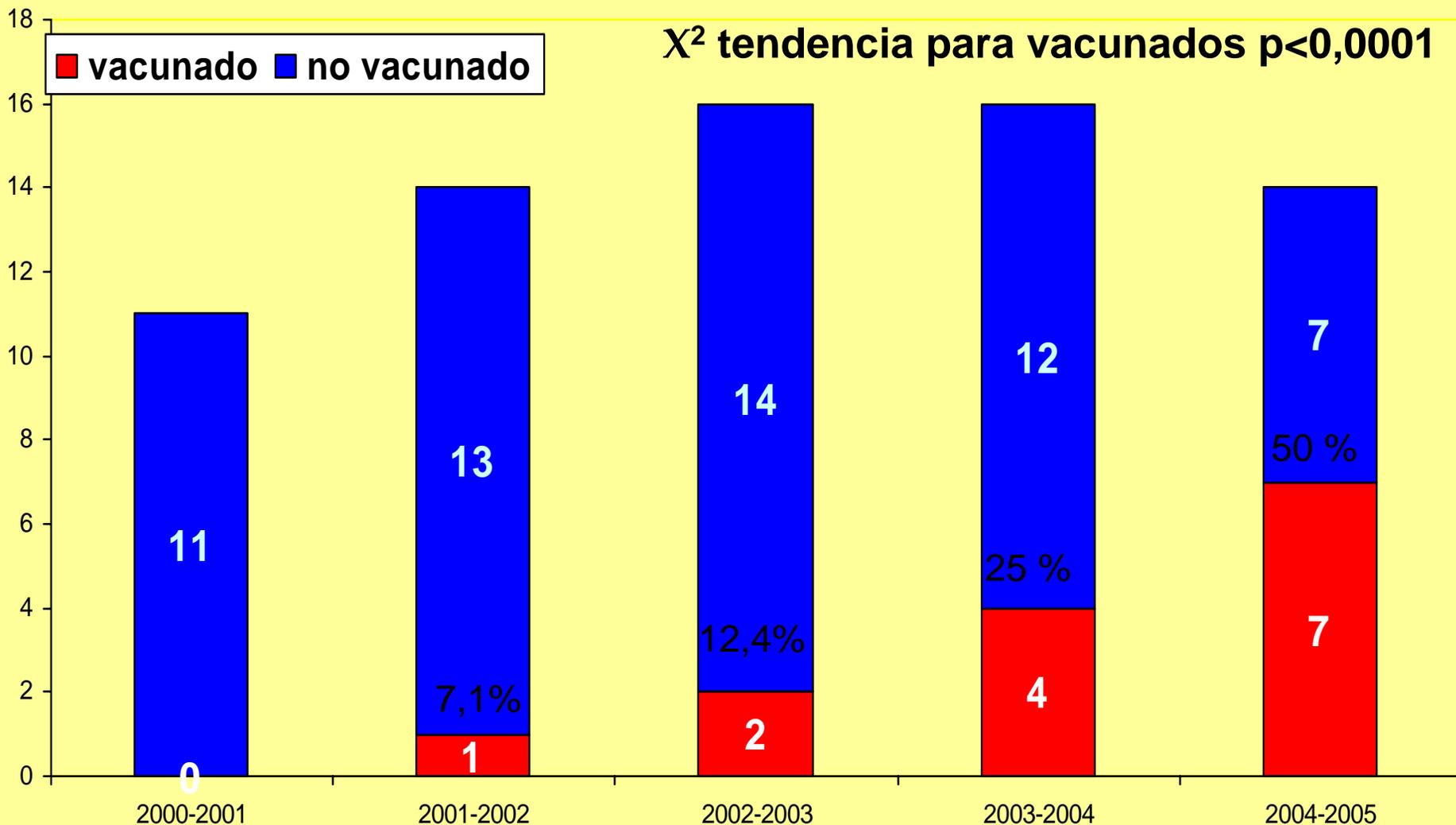
- La vacunación protege significativamente de la enfermedad por serotipos vacunales
- Los vacunados presentan una proporción significativamente superior de enfermedad por serotipos no vacunales

RESULTADOS

- **INCIDENCIA ENI EN VACUNADOS**

Incidencia ENI en vacunados

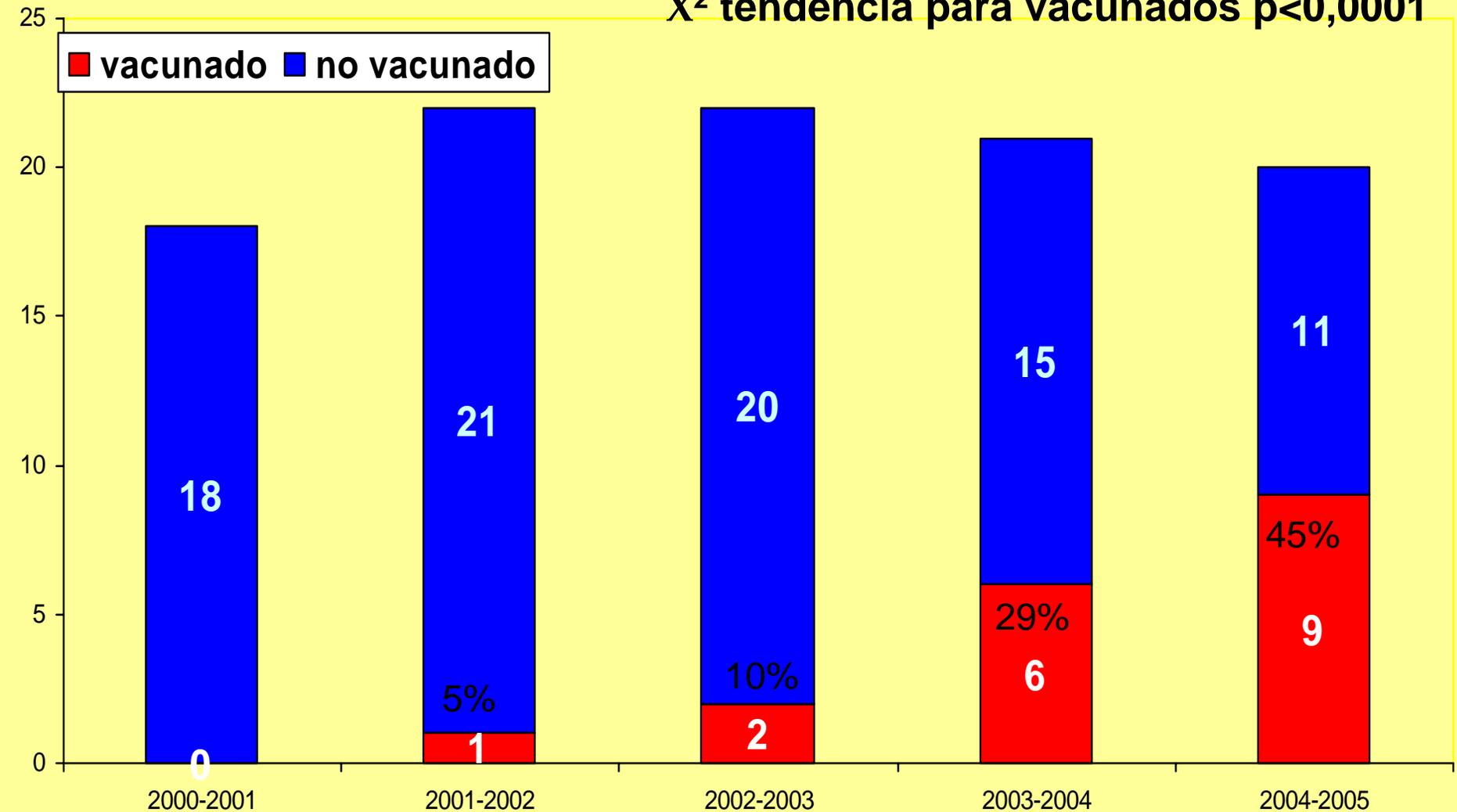
Proporción de casos vacunados < 2 años



Incidencia ENI en vacunados

Proporción de casos vacunados < 5 años

χ^2 tendencia para vacunados $p < 0,0001$



RESULTADOS

- **INCIDENCIA ENI EN VACUNADOS:**

- **Se incrementa significativamente la proporción de enfermos vacunados.**

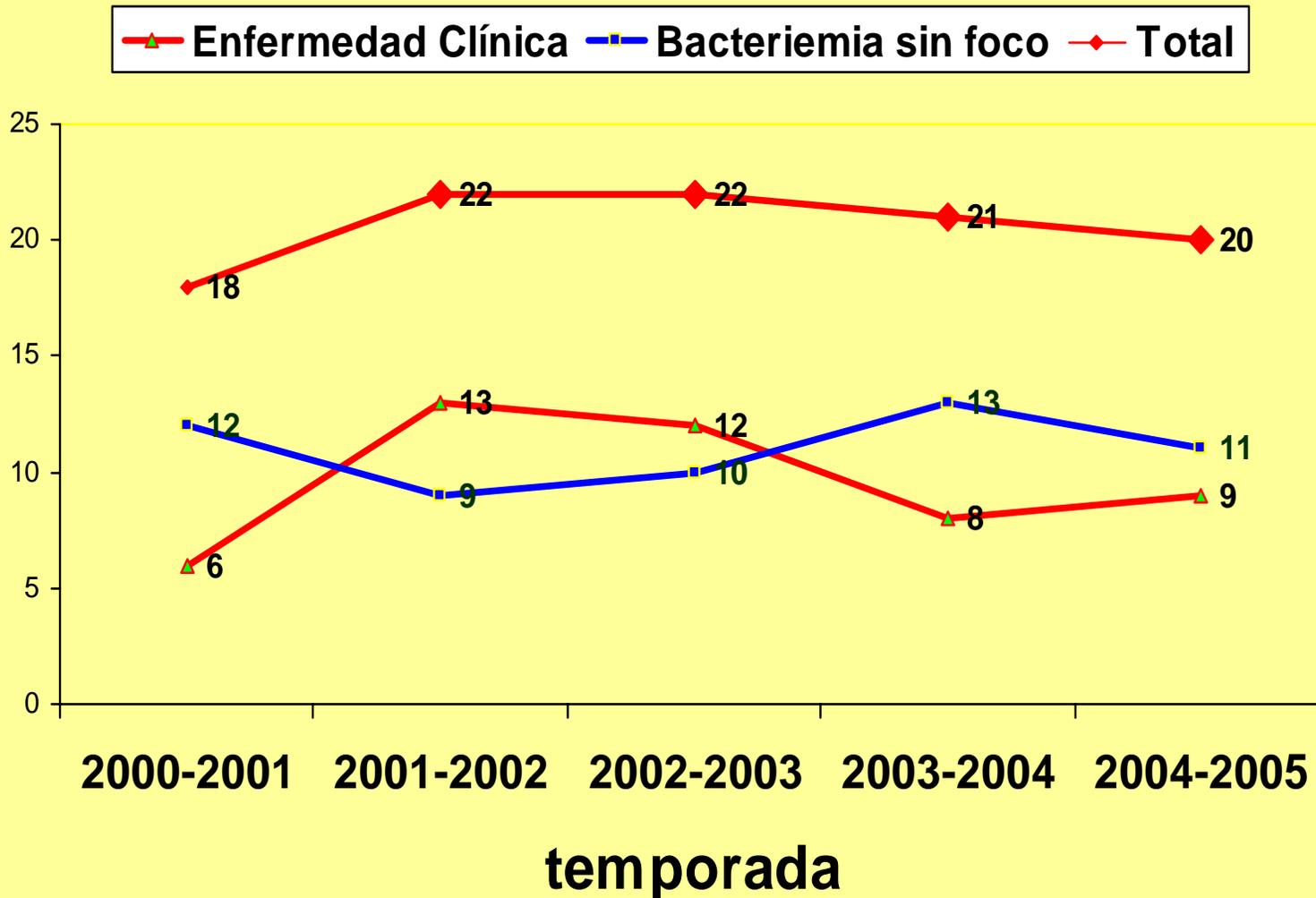
RESULTADOS

- **GRAVEDAD:**

Gravedad

Incidencia de enfermedad clínica y bacteriemia en menores de 5 años

CASOS

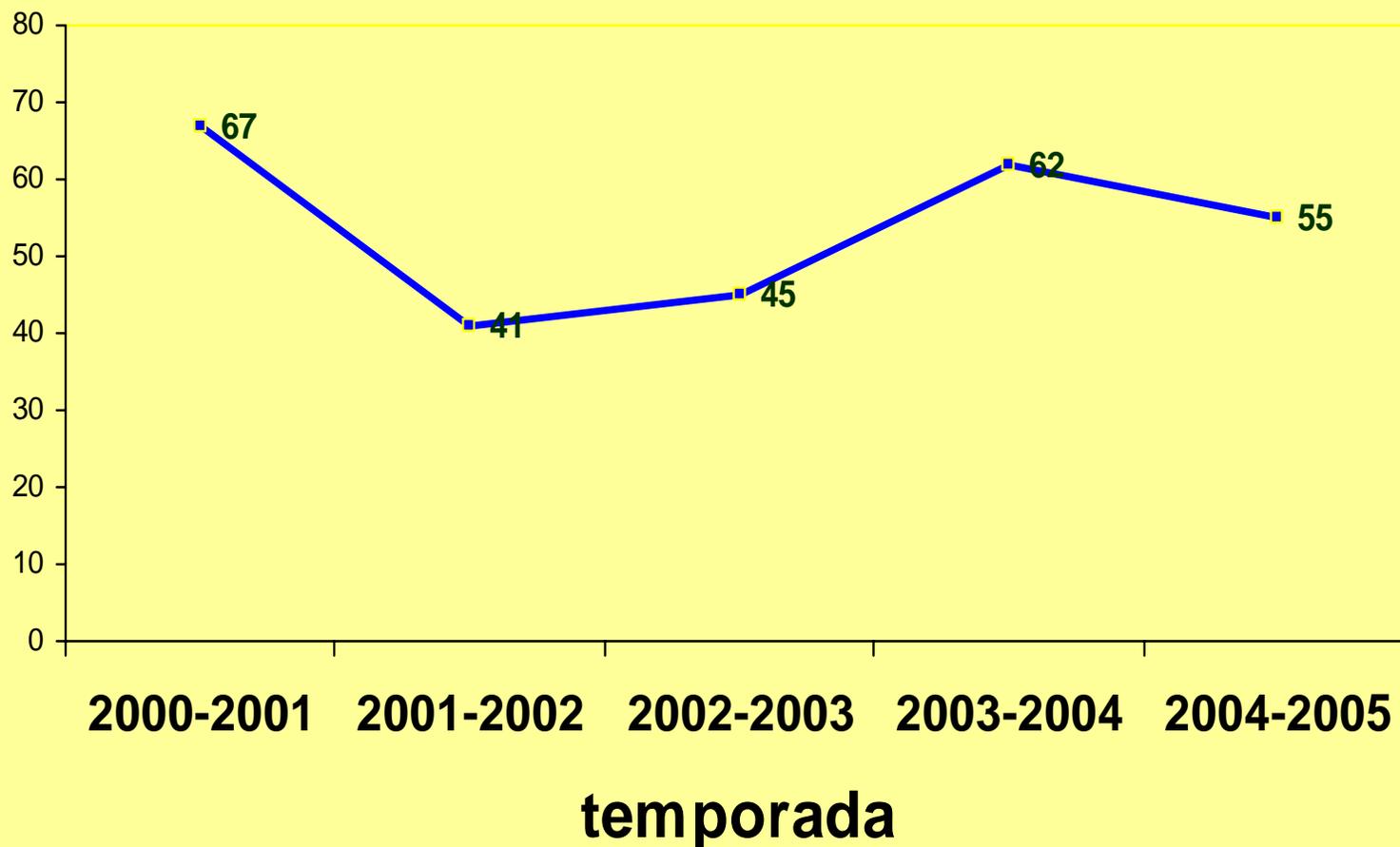


Gravedad

Proporción de bacteriemia sin foco en menores de años

Porcentaje

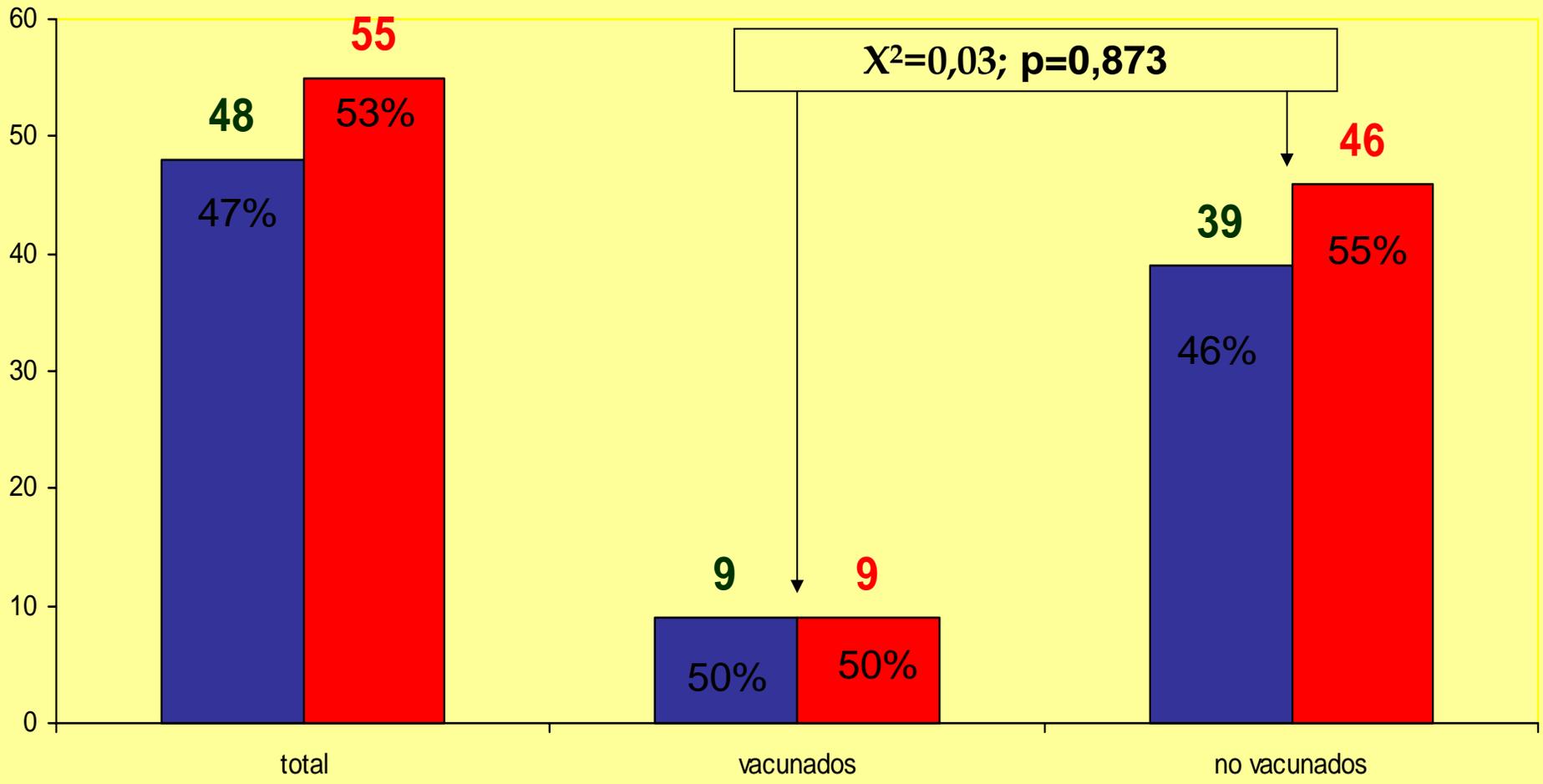
χ^2 de tendencia para el % de bacteriemia sin foco $p=0,95$



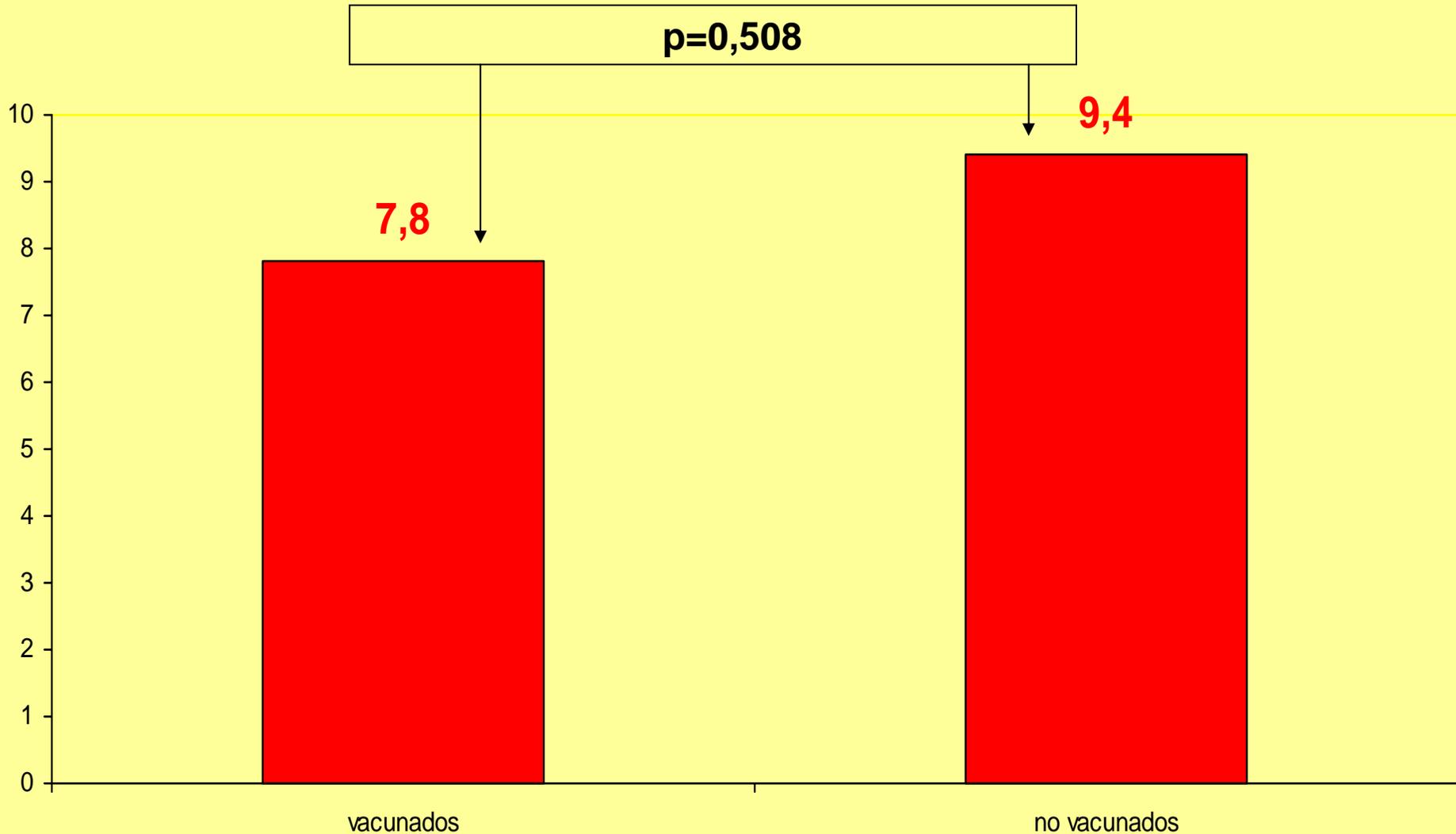
Gravedad por antecedente de vacunación

Enfermedad invasiva.< 5 años

■ meningitis/neumonías/otras loc ■ bacteriemia sin foco



Estancia media por antecedente de vacunación Enfermedad invasiva.< 5 años



RESULTADOS

- **GRAVEDAD:**
- **No se observa una reducción de la gravedad ni siquiera en vacunados**

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN EL PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

•OTRAS EXPERIENCIAS:

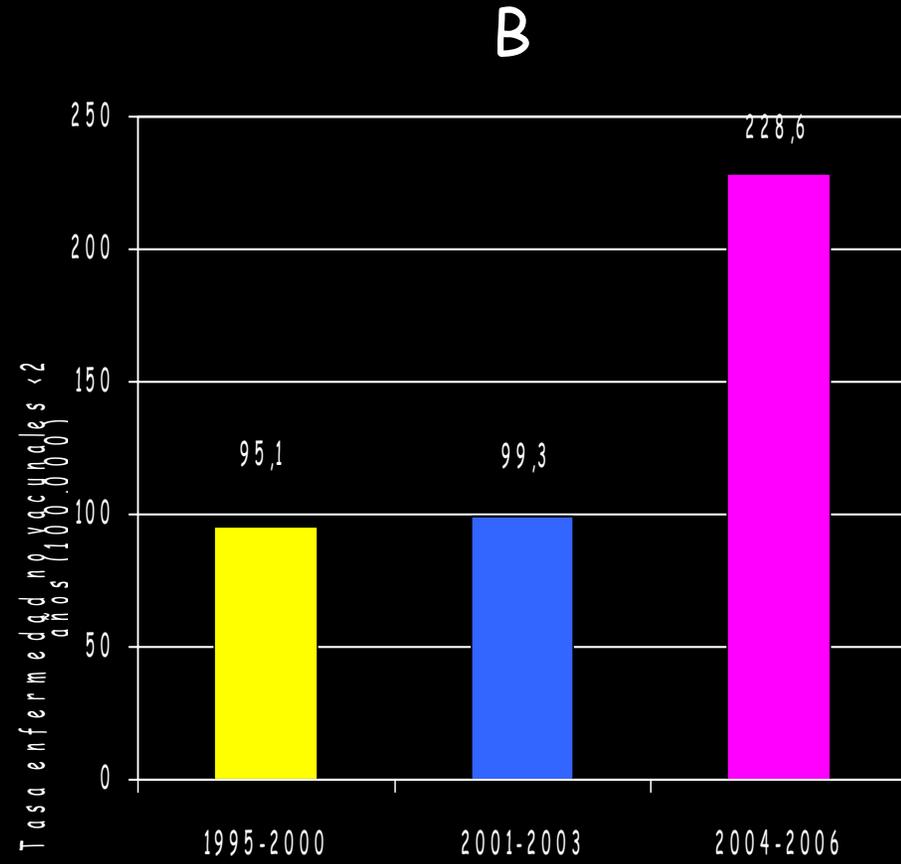
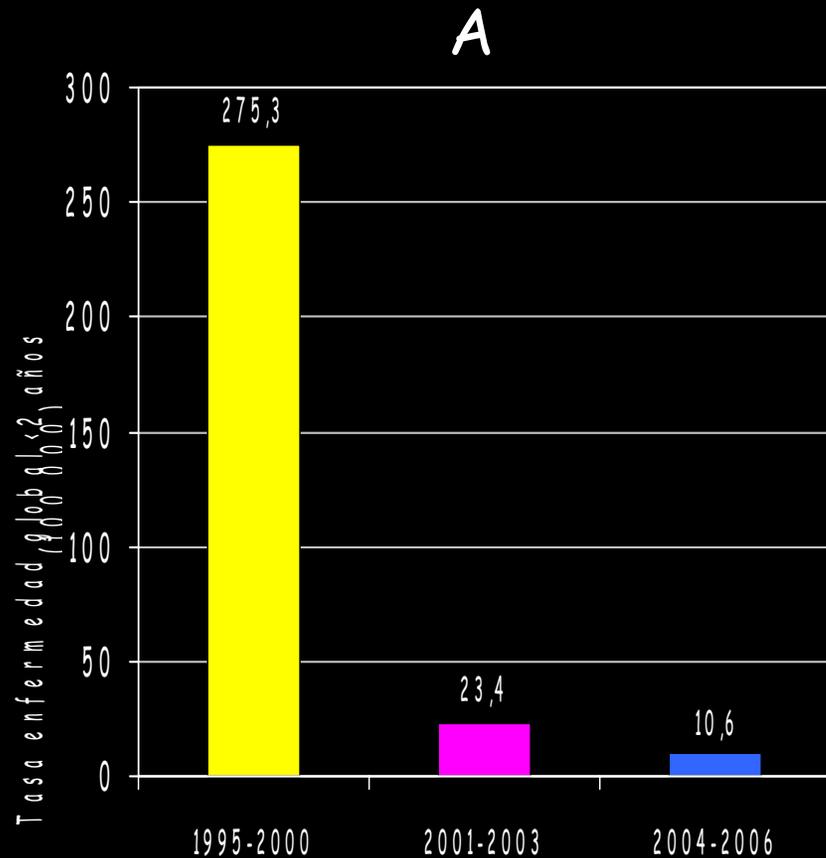
Table 1. Invasive pneumococcal disease among children aged ≤ 5 years during the periods 1999–2001 and 2002–2004 (cases/100 000 children aged ≤ 5 years)

Disease	1999–2001	2002–2004	OR (95% CI); p
Meningitis	3.4	1.41	0.5 (0.09–3); 0.68
Pneumonia	32.32	31.36	0.98 (0.5–1.6); 1
Empyema	1.7	8.5	4.5 (0.91–18); 0.06
Occult bacteraemia	59.4	49.8	0.83 (0.56–1.23); 0.38
Overall incidence	96.9	91.2	0.93 (0.69–1.26); 0.71

E. Calbo¹, Á. Díaz², E. Cañadel³, J. Fábrega², S. Uriz³, M. Xercavins⁴, M. A. Morera⁵, E. Cuchi⁴, M. Rodríguez-Carballeira¹ and I. Garau¹ on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network*

Clin Microbiol Infect 2006; 12: 867–872

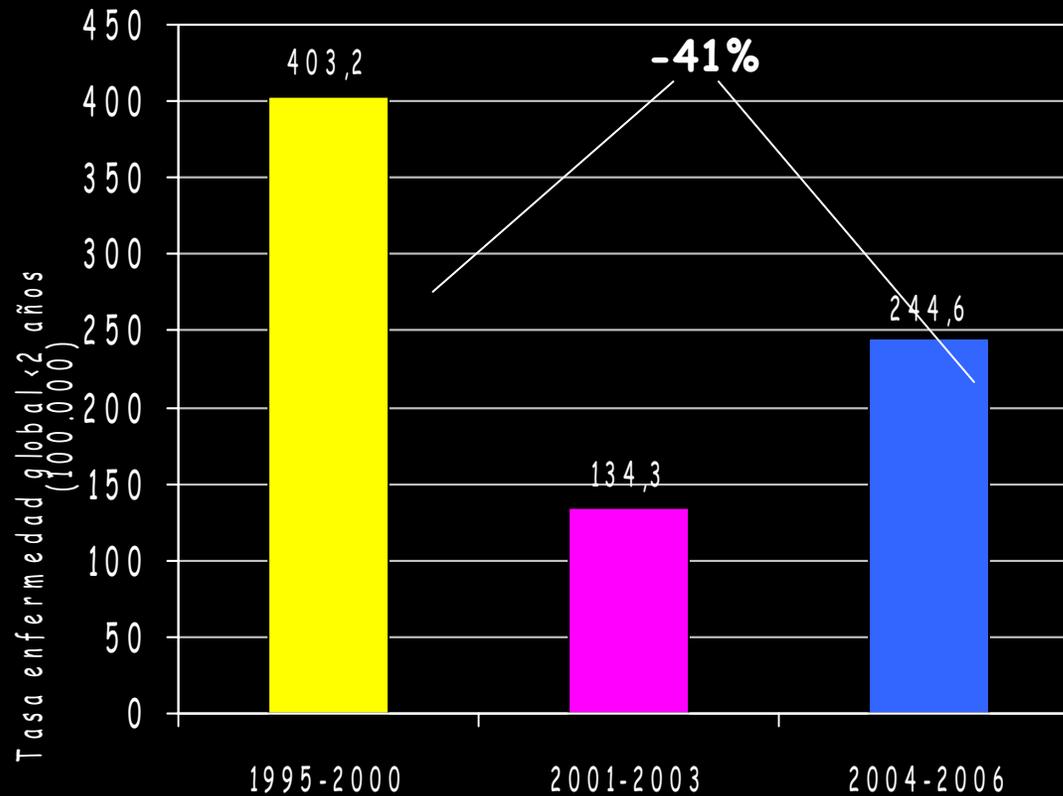
reemplazo de serotipos en enfermedad invasora en menores de 2 años en nativos de Alaska



*

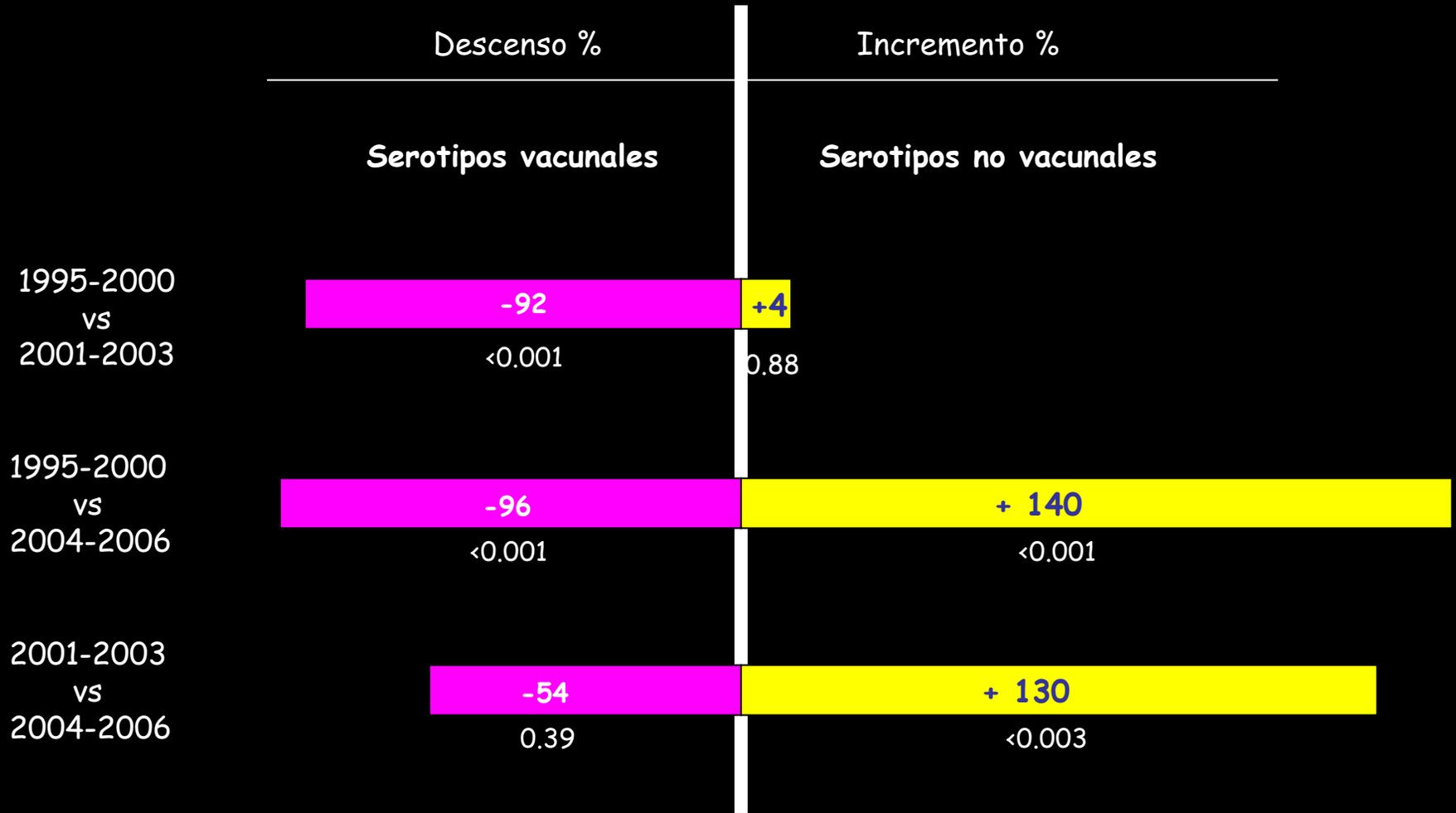
A. Enfermedad invasora por serotipos vacunales de *S pneumoniae* en nativos de Alaska menores de dos años
B. Enfermedad invasora por serotipos no vacunales de *S pneumoniae* en nativos de Alaska menores de dos años

reemplazo de serotipos en enfermedad invasora en menores de 2 años en nativos de Alaska



Enfermedad invasora por todos los serotipos de *S pneumoniae* en nativos de Alaska menores de dos años
Descenso global: -41%

Variación en tasas/100.000 en menores de 2 años en nativos de Alaska



Conclusiones

No ha disminuido la incidencia de la enfermedad en la población

Se incrementa significativamente la proporción de enfermos vacunados.

La eficacia de la vacuna no se traduce en una disminución de la incidencia porque los vacunados enferman por serotipos no vacunales

Existe un reemplazo poblacional de serotipos

El reemplazo de serotipos afecta fundamentalmente a vacunados

La vacuna no proporciona efectividad poblacional ya que la incidencia no disminuye en el conjunto de la población, a pesar de que en la última temporada 2004-2005 se alcanzan coberturas superiores al 46% con tres dosis.

Tampoco se observa protección colectiva

Efectividad de la Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente en Navarra

- Eficacia
- Efectividad
- Eficiencia

EFICACIA GLOBAL DE LA VACUNA ANTINEUMOCOCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE.

ESTUDIO	PROPORCIÓN DE SEROTIPOS VACUNALES ENTRE LOS NO VACUNADOS	EFICACIA GLOBAL (IC 95 %)
Kaiser Permanente Black S et al. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187-95.	49/55= 89%	89,1 % (73,7-95,8)
American Indian children O'Brien KL et al. Lancet. 2003;362:355-61.	11/18= 61%	46,3 (-16,5-75,3)

Efectividad de la Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente en Navarra. Métodos (I)

Estudio Casos control Poblacional

Casos: ENI < de 5 años en residentes en Navarra diagnosticados entre la semana 41 de 2001 y la semana 40 de 2005. Total = 85

Controles: 5 por caso seleccionados entre los nacidos el mismo día en el mismo hospital. Total = 425

Antecedentes vacunales de PCV7 y McC: Búsqueda ciega, H^a Clin.Inf o Ficha Vacunaciones o Cartilla de Salud. Dosis recibidas al menos 15 días antes.

Clasificación estado vacunal:

Completamente vacunados:	3 dosis (2- 6meses)
	2 dosis (7 -23 meses)
	1 dosis (>24 meses)
	Dosis de recuerdo (<12 meses)

Vacunación incompleta: Al menos una dosis

No vacunados

Características de los casos por antecedente vacunal (I)

	Total (n=85)	No vacunados (n=67)	Vacunados (n=18)
Presentación clínica			
Neumonía bacteriémica	32 (38)	25 (37)	7 (39)
Meningitis	5 (6)	4 (6)	1 (6)
Bacteremia con otro foco	5 (6)	4 (6)	1 (6)
Bacteremia oculta	43 (51)	34 (51)	9 (50)
Niñas	44 (52)	36 (54)	8 (44)
Edad en meses			
0 – 11	26 (31)	21 (31)	5 (28)
12 – 23	34 (40)	26 (39)	8 (44)
24 – 59	25 (29)	20 (30)	5 (28)
Inmigrantes	9 (11)	9 (13)	0 (0)
Residencia en la Comarca de Pamplona	54 (63)	41 (61)	13 (72)
Vacunados con McC	83 (98)	65 (97)	18 (100)

Características de los casos por antecedente vacunal (II)

	Total (n=85)	No vacunados (n=67)	Vacunados (n=18)
Temporada^a			
2001-2002	22 (26)	21 (31)	1 (6)
2002-2003	22 (26)	20 (30)	2 (11)
2003-2004	21 (25)	15 (22)	6 (33)
2004-2005	20 (24)	11 (16)	9 (50)
Serotipos neumocócicos			
Serotipos vacunales ^a	35 (41)	34 (51)	1 (6)
Serotipos relacionados	27 (32)	22 (33)	5 (28)
Serogrupos no relacionados ^a	21 (25)	9 (13)	12 (67)
No tipables o no tipados	2 (2)	2 (3)	0

^a Comparación de porcentajes entre vacunados y no vacunados, $P < .05$.

Antecedente vacunal de casos y controles, y asociación entre vacunación (al menos 1 dosis) y ENI por serotipo

	Vacunados/ total de casos No. (%)	Vacunados/ total de controles No. (%)	Odds ratio apareado (95% CI)	<i>P</i>
Cualquier serotipo ^a	18/85 (21)	114/425 (27)	0.69 (0.37-1.27)	.23
Serotipos vacunales	1/35 (3)	32/175 (18)	0.12 (0.02-0.91)	.04
Serotipos relacionados	5/27 (19)	52/135 (39)	0.30 (0.10-0.95)	.04
Serogrupos no vacunales	12/21 (57)	19/105 (28)	6.16 (1.63-23.3)	.008

^aIncluidos los casos no tipables y no tipados.

Asociación entre régimen vacunal y ENI por serotipo

	Regimen vacunal	Casos/controles	Odds ratio apareado (95% CI)	<i>P</i>
Cualquier serotipo ^a	No vacunados ^b	67/311	1.00	
	Incompleta	4/44	0.39 (0.13-1.17)	.09
	Completa	14/70	0.90 (0.44-1.84)	.78
Serotipos vacunales	No vacunados ^b	34/143	1.00	
	Incompleta	0/13	0 (indeterminate)	.99
	Completa	1/19	0.19 (0.03-1.54)	.12
Serotipos relacionados	No vacunados ^b	22/83	1.00	
	Incompleta	1/18	0.19 (0.02-1.56)	.12
	Completa	4/34	0.36 (0.10-1.30)	.12
Serogrupos no vacunales	No vacunados ^b	9/76	1.00	
	Incompleta	3/13	2.54 (0.44-14.5)	.30
	Completa	9/16	13.3 (2.39-74.4)	.003

^aIncluidos casos no tipables y no tipados.

^bReferencia.

Conclusiones

- » Efectividad de 88% para serotipos vacunales
- » Efectividad de 70% para serotipos relacionados
- » Efectividad del 31% para cualquier serotipo
- » Riesgo 6 veces mayor de ENI por serogrupos no vacunales
- » Resultados consistentes con la epidemiología de la ENI en Navarra
- » Riesgo de reemplazo a nivel individual
- » Efectividad muy limitada de la vacuna

El efecto del reemplazo será insignificante si el porcentaje de los serotipos incluidos en la vacuna que circulan antes de la introducción es superior al 95%, pero se convierte en absolutamente relevante con el nivel de la cobertura de serotipos antes de la vacunación estimado por nuestro estudio (IE, 43-76%).

Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old
Tom Jefferson et al. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:405–10

Las estimaciones de la de la incidencia y la circulación de serotipos de los E.E.U.U. son poco aplicables a Europa occidental, donde se estima que la vacuna conjugada heptavalente actual, cubre menos del de 76% de serotipos presentes en países de Europa occidental.

Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old
Tom Jefferson et al. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:405–10

Agradecimientos al Grupo de Trabajo de Enfermedad Neumocócica Invasora

Alberto Gil-Setas. Microbiología del Ambulatorio General Solchaga.

Luis Torroba. Microbiología del Hospital Virgen del Camino.

José Javier García-Irure. Microbiología del Hospital de Navarra.

Alba Petit. Microbiología del Hospital de García Orcoyen.

Isabel Polo. Microbiología del Hospital de Reina Sofía.

José Leiva. Microbiología de la Clínica Universitaria.

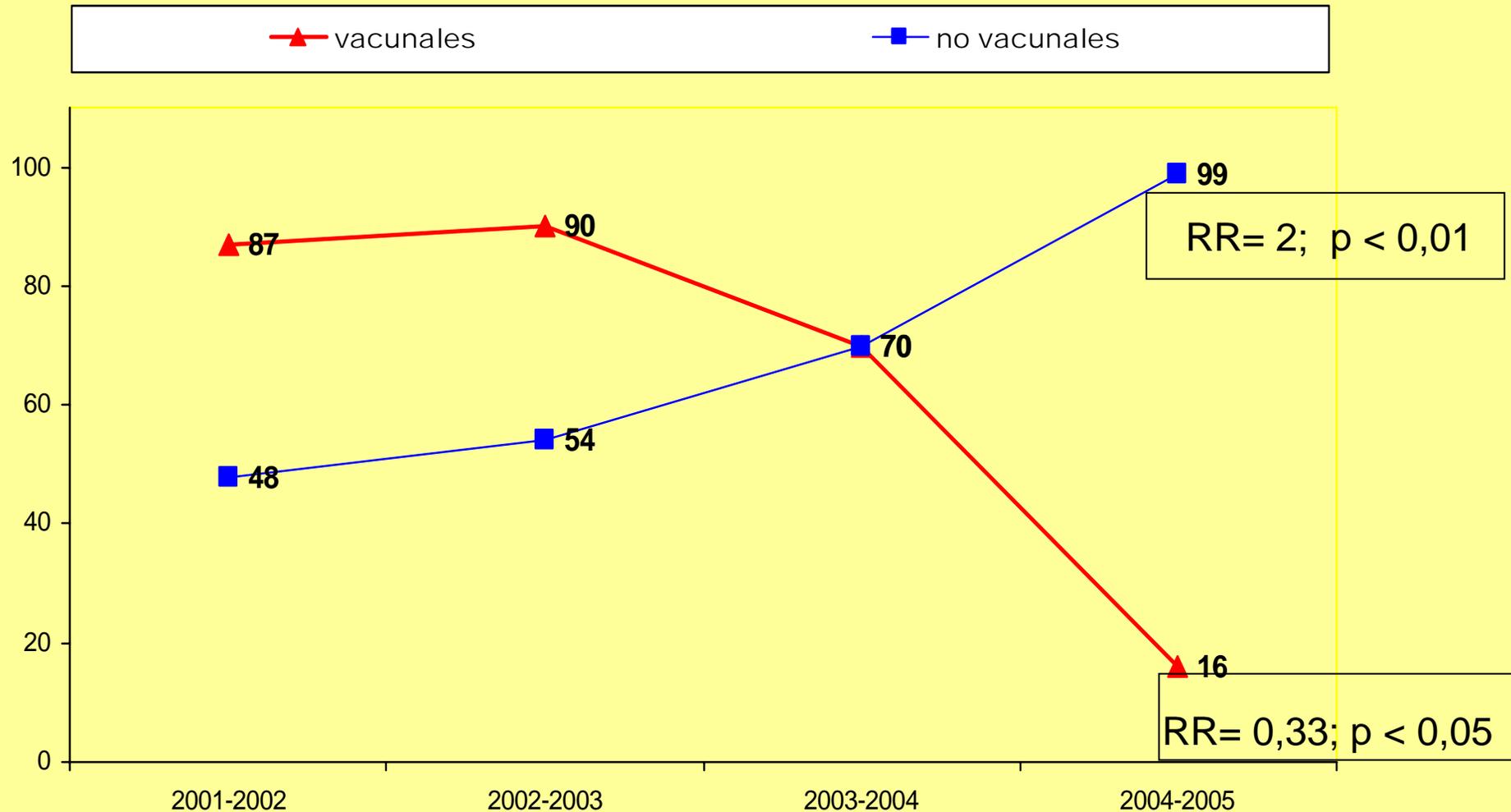
Jesús Castilla. Manuel García-Cenoz. Fátima Irisarri. Maite Arriazu. ISP

Muchas Gracias

Incidencia por Serotipo

Enfermedad neumocócica invasora < 2 años

Tasas/100.000



Incidencia por Serotipo

Enfermedad neumocócica invasora < 5 años

