



Artículo Valorado Críticamente

## **Prevalencia y mortalidad de los serotipos de neumococo: elemento clave para el desarrollo de nuevas vacunas**

Cristina Rivas Jueas. Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: javier.gonzalezdedios@gmail.com

Términos clave en inglés: pneumococcal vaccines; pneumococcal infection; mortality; cohort studies

Términos clave en español: neumococo; vacunas neumocócicas; mortalidad; estudios de cohortes

Fecha de recepción: 28 de julio de 2009

Fecha de aceptación: 10 de agosto de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 61      doi: vol5/2009\_numero\_3/2009\_vol5\_numero3.5.htm

### Cómo citar este artículo

Rivas Jueas C, González de Dios J. Prevalencia y mortalidad de los serotipos de neumococo: elemento clave para el desarrollo de nuevas vacunas. Evid Pediatr. 2009; 5: 61

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009\\_numero\\_3/2009\\_vol5\\_numero3.5.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.5.htm)

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## Prevalencia y mortalidad de los serotipos de neumococo: elemento clave para el desarrollo de nuevas vacunas

Cristina Rivas Jueas. Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: javier.gonzalezdedios@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen J J, Lambertsen L, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6:e1000081.

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** la mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) está relacionada, estrechamente y de forma independiente, con el serotipo específico que la causa.

**Comentario de los revisores:** según este estudio epidemiológico danés, las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas en desarrollo cubrirán los serotipos más frecuentes de ENI en < 5 años (si bien no disponemos de datos con poder estadístico suficientes sobre los serotipos más letales a esa edad), no así en los  $\geq 5$  años, en donde sólo cubren dos de los nueve serotipos más letales (aquellas con OR ajustada > 3 en relación con serotipo 1).

**Palabras clave:** neumococo; vacunas neumocócicas; mortalidad; estudios de cohortes

**Prevalence of pneumococcal serotypes and mortality: key to the development of new vaccines**

### ABSTRACT

**Authors' conclusions:** specific serotypes strongly and independently affect invasive pneumococcal disease mortality (IPD).

**Reviewers' commentary:** in accordance with this Danish epidemiological study, the new developing pneumococcal conjugate vaccines will protect against the most common serotypes of IPD in < 5 years (although we do not have evidence enough for the serotypes which produce more deaths), but not in  $\geq 5$  years, in which they only protect against two of the nine most lethal serotypes (those with adjusted OR > 3 in relation to serotype 1).

**Keywords:** pneumococcal vaccines; pneumococcal infection; mortality; cohort studies

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar la asociación entre los serotipos de neumococo con la mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

**Diseño:** estudio retrospectivo en una cohorte poblacional nacional.

**Emplazamiento:** hospitalario. Bases de datos nacionales danesas de pacientes y unidad de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva (Danish National Neisseria and Streptococcus Reference Center).

**Población de estudio:** pacientes hospitalizados con ENI confirmada (por cultivo positivo en sangre o LCR para *S. pneumoniae*) registrados en la unidad de vigilancia epidemiológica durante el periodo 1977-2007. Sólo se incluyeron los pacientes con ENI que fueron hospitalizados en la primera semana tras el envío de la muestra bacteriológica.

**Intervención:** relación entre los pacientes hospitalizados de la unidad de vigilancia epidemiológica con ENI y los registros de mortalidad del registro civil danés.

**Medición del resultado:** mortalidad por cualquier causa en los 30 días siguientes a la hospitalización relacionada con la ENI y asociada a cada serotipo, estudiado mediante análisis multivariante de regresión logística tras controlar posibles factores de confusión. Se eligió como grupo de

referencia los casos con ENI originados por el serotipo 1. Se dividieron en dos grupos de edad: < 5 años y  $\geq 5$  años (subestratificados a su vez por nivel de comorbilidad según escala de Charlson<sup>1</sup> - bajo, intermedio y alto - y foco - bacteriemia o meningitis -). Se realizó un cálculo del riesgo atribuible poblacional de muerte de cada serotipo respecto al serotipo 1.

**Resultados principales:** se revisaron 18.858 casos de ENI (90% > 5 años y 15% con meningitis). La mortalidad total fue de 18%: 3% en < 5 años, 14% en 5-64 años y 24% en > 65 años. Se identificaron 77 serotipos de neumococo en el total de muestras. El más frecuente fue el serotipo 1 (15%), seguido de 14, 4, 7F, 9V, 3, 8, 12F, 23F y 6B, con un distribución diferente en  $\geq 5$  años que en < 5 años (aquí el 80% de las ENI se deben a 10 serotipos: 14, 6B, 18C, 7F, 19F, 1, 6A, 23F, 4 y 9V). En la población  $\geq 5$  años, 27 serotipos aumentaban la mortalidad de una forma estadísticamente significativa, algunos de ellos con una OR ajustada >3 comparado con el serotipo 1 (31, 11A, 35F, 17F, 3, 16F, 19F, 15B y 10A), más patente en bacteriemias que en meningitis. En los niños < de 5 años el comportamiento fue diferente: no se encontraron diferencias significativas (por el menor tamaño muestral), pero algunos serotipos (14, 6A, 7F y 4) tienden a asociarse con menor mortalidad.

**Conclusión:** ciertos serotipos aumentan de forma signi-

ficativa la mortalidad por ENI y se distribuyen de forma diferente dependiendo de la edad del paciente.

**Conflicto de intereses:** no existen.

**Fuente de financiación:** Statens Serum Institute.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la ENI es una causa importante de mortalidad en todas las edades. La OMS estima que mueren al año 1,2 millones de niños menores de 5 años por ENI, principalmente en países en vías de desarrollo. Se reconocen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* y pocos estudios de calidad han investigado la asociación entre serotipos y mortalidad, lo que resulta de gran interés en el desarrollo de las vacunas. Disponemos de dos vacunas neumocócicas: polisacárida (VNP-23v, recomendada para > 65 años y entre 2 y 65 años con riesgo de ENI) y conjugada (VNC, recomendada para < 2 años con riesgo de ENI).

**Validez o rigor científico:** estudio epidemiológico de alta calidad por proceder de una base poblacional amplia (recoge más del 90% de la población de Dinamarca), seguimiento completo y con datos microbiológicos exhaustivos, lo que permite identificar casi todas las hospitalizaciones por ENI del país y realizar un análisis del evento mortalidad. Otra fortaleza del estudio es el análisis de regresión logística (ajustando con potenciales factores de confusión) como modelo más robusto para analizar la asociación entre serotipos y mortalidad. La potencial limitación de un estudio retrospectivo sobre la incompleta clasificación de datos de comorbilidad y otros factores de confusión no es esperable que tenga un carácter diferencial entre los distintos serotipos y afecte al resultado final.

**Importancia clínica:** gran interés en relación con los serotipos incluidos en el desarrollo de vacunas<sup>2,3</sup>. En estos momentos el desarrollo principal procede de los tipos de VNC: heptavalente (incluye serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C y 23F), decavalente (añade además los serotipos 1, 5 y 7F) y trecevalente (añade además los serotipos 3, 6A y 19A). Según este estudio, las nuevas VCN en desarrollo cubrirán los serotipos más frecuentes de ENI en < 5 años (si bien no disponemos de datos con poder estadístico suficientes sobre los serotipos más letales), no así en los ≥ 5 años, en donde sólo cubren dos de los nueve serotipos más letales (aquellas con OR ajustada > 3 en relación con serotipo 1).

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el estudio epidemiológico de Dinamarca puede ayudar en el diseño de nuevas vacunas neumocócicas, principalmente en la población ≥ 5 años. De momento, los resultados no son relevantes para niños < 5 años y para países no desarrollados. Son necesarios estudios de estas características en España, pues hay diferencias geográficas en la prevalencia de serotipos de neumococo. Estudios con esta calidad ayudarán a arrojar más luz a la necesaria vacunación neumocócica<sup>4</sup>.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:**

no existe.

### Bibliografía:

- 1.-Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
- 2.-Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Wich pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30:100-21.
- 3.-Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis.* 2000;30:122-40.
- 4.-San José González MA, Méndez Fernández P. Vacuna conjugada neumocócica heptavalente: ¿luces y sombras? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2008;10:467-88.