

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Las vacunas antineumocócicas disponibles podrían aportar cobertura para la mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en todos los continentes

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Jueas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri agdrizos@hotmail.com

Palabras clave en inglés: pneumococcal vaccines; immunization; pneumococcal infections; *streptococcus pneumoniae*.

Palabras clave en español: vacunas neumocócicas; inmunización; infecciones neumocócicas; *streptococcus pneumoniae*.

Fecha de recepción: 20 de enero de 2011 • **Fecha de aceptación:** 31 de enero de 2011

Fecha de publicación en Internet: 3 de febrero de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:14.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gimeno Díaz de Atauri Á, Rivas Jueas C. Las vacunas antineumocócicas disponibles podrían aportar cobertura para la mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en todos los continentes. Evid Pediatr. 2011;7:14.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:14>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Las vacunas antineumocócicas disponibles podrían aportar cobertura para la mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en todos los continentes

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Juesas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri agdrizos@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L. (2010) Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Med. 2010;7(10):e1000348.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: un limitado número de serotipos causa la mayoría de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI). En las regiones con mayor morbimortalidad por esta causa, África y Asia, los serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas existentes producen entre el 49% y el 88% de las muertes, pero pocos niños tienen acceso a ellas.

Comentario de los revisores: aunque el estudio tiene algunas limitaciones, no parece existir gran variabilidad en los distintos continentes entre los serotipos causantes de mortalidad por ENI, y la mayor parte de los mismos estaría incluida en la cobertura de las nuevas vacunas 10- y 13-valentes. Son necesarios análisis complementarios del posible beneficio de la implantación de la vacunación universal en los países más afectados por esta enfermedad.

Palabras clave: vacunas neumocócicas; inmunización; infecciones neumocócicas; *streptococcus pneumoniae*.

The 10 and 13 valent pneumococcal conjugated vaccines could prevent most of the cases of invasive pneumococcal disease worldwide

Abstract

Author's conclusion: a limited number of serotypes cause most of invasive pneumococcal disease (IPD) worldwide. The serotypes included in existing PCV formulations account for 49%-88% of deaths in Africa and Asia, where the morbimortality is the highest, but few children have access to these vaccines.

Reviewer's commentary: although the study has some limitations, it looks like there is not great variability worldwide between serotypes causing IPD mortality and most of them are included in the coverage of the new 10- and 13-valent vaccines. More analysis are needed on the potential benefit of implementing universal vaccination in the most affected countries by this disease.

Keywords: pneumococcal vaccines; immunization; pneumococcal infections; *streptococcus pneumoniae*.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estimar la distribución de los serotipos de neumococo que causan enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en menores de cinco años, así como el posible impacto de la vacunación universal sobre la salud pública y la mortalidad infantil.

Diseño: revisión sistemática con metaanálisis (MA) de estudios observacionales.

Fuentes de datos: búsqueda sistemática en 12 bases de datos: PubMed, Medline, Embase, Global Health Database, Biosis,

PASCAL, Current Contents, African Index Medicus for the WHO Eastern Mediterranean Region (IMEMR), Latin American and Caribbean Health Sciences Information (LILACS), Health Literature, Library Information Services (HELLIS) que contiene Index Medicus for the South East Asia Region (IMSEAR). En todas ellas, el motor de búsqueda fue el descriptor *Pneumococcus*, sin restricción idiomática. Se ampliaron las búsquedas con las referencias bibliográficas y contactando con los investigadores.

Selección de estudios: se incluyeron estudios que aportaran al menos 20 serotipos de neumococo procedentes de lugares estériles, desde el año 1980 hasta el año de la introducción de

la vacuna conjugada heptavalente. El seguimiento mínimo debía ser de 12 meses, por la estacionalidad de la infección neumocócica. Se incluyeron estudios realizados en menores de cinco años, excluidos los neonatos, aunque algunos estudios presentaban los resultados agrupados con niños de más edad, por lo que se ampliaron los límites para obtener referencias lo más representativas posible de todas las regiones (hasta 83 meses [siete años] en Norteamérica y Europa y hasta 215 meses [18 años] en el resto de las regiones). La búsqueda arrojó 1292 artículos, y cumplieron los criterios de inclusión 169 estudios. Los datos procedían de 70 países diferentes y proporcionaron 60 090 aislamientos.

Extracción de datos: dos revisores realizaron la selección de los estudios, teniendo en cuenta el diseño y emplazamiento, la proporción de ENI causada por cada serotipo estratificada por edad, síndrome clínico, espécimen y estado VIH. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas por un tercer colaborador. La proporción de ENI debida a cada serotipo se estimó independientemente de los otros serotipos mediante un metaanálisis marginal de efectos aleatorios para cada región geográfica. Para evaluar la concordancia entre los estudios se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Resultados principales: más del 70% de ENI está producida por seis serotipos en Norteamérica (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 5 a 7), nueve en África (IC 95%: 8 a 11), y 11 en Asia (IC 95%: 9 a 13). Siete serotipos son los más aislados globalmente: 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F. El serotipo 14 es el más común en todas las regiones (12%-29% de ENI). El serotipo 1, conocido productor de epidemias de meningitis en África, está entre los cuatro primeros en las zonas de mayor número de ENI (África, Asia y Latinoamérica-Caribe). Los serotipos 14, 5 y 1 (> 30% de las ENI) son los más encontrados en 20 de los 72 países más pobres. En cuanto a las edades, el serotipo 14 domina todos los grupos de edad, y el 1 es poco frecuente en niños menores de dos años. Los serotipos incluidos en PCV7 producen \geq 49% de las ENI en todas las regiones (49%-82%). PCV10 y PCV13 cubren \geq 70% de los serotipos que generan ENI en cada región.

Conclusión: un limitado número de serotipos parece causar la mayoría de la ENI, sin grandes variaciones entre regiones. Los serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas disponibles producen entre el 49% y el 74% de las muertes por ENI en África y Asia, donde la tasa de mortalidad es mayor.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe.

Fuente de financiación: GAVI Alliance (The Global Alliance for Vaccines and immunisation in poor countries).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la ENI produjo en el año 2000 aproximadamente 826 000 muertes en niños menores de cinco años (el 89% de las cuales se dio en niños sin infección VIH). Aproximada-

mente el 61% de estas muertes se concentra en diez países en Asia y África¹. En un artículo previo² ya se comentaba la necesidad de estudios que analizaran la posible relación entre los serotipos incluidos en las vacunas disponibles actualmente en el mercado (7-, 10- y 13-valente) y los causantes de mayor mortalidad, para valorar programas de vacunación que puedan disminuir la elevada mortalidad infantil en estos países.

Validez o rigor científico: los autores describen con claridad la pregunta clínica y los criterios de inclusión de los distintos estudios incluyendo un diagrama de flujo. Se realiza una búsqueda exhaustiva de estudios publicados y no publicados que se ajusten a dichos criterios. No se establece una definición uniforme de ENI ni se exponen criterios de validez de cada estudio, lo que puede implicar sesgos a la hora de agrupar los resultados. Zonas amplias de África y Asia quedan infra-representadas (India y China aportan menos de 250 aislamientos cada una). De los diez países con mayor tasa de mortalidad por enfermedad neumocócica en niños¹, seis aportan datos pero entre los cinco primeros solo el cuarto (Etiopía) con un único estudio con 46 aislamientos. Los datos procedentes de países con baja renta per cápita (objetivo del plan de financiación GAVI para el desarrollo de nuevas vacunas) se reducen a un 28%. En Europa, donde la mayor parte de los datos proceden de Europa occidental, esta cifra es del 0%. En el análisis de heterogeneidad por continentes, el coeficiente de correlación interclase en África y Asia fue bajo (< 0,5) para 15 y 10 de los 20 serotipos estudiados, respectivamente, y muy bajo (< 0,2) para 10 y 6 serotipos, respectivamente. Por todo ello, el objetivo inicial de establecer la distribución de los distintos serotipos en niños menores de cinco años en las diferentes regiones no queda cubierto con la suficiente exactitud.

Importancia clínica: la mortalidad estimada por serotipos vacunales de neumococo en África estaría en torno a un 48%, 71% y 76% para las vacunas 7-, 10- y 13-valente, respectivamente, asumiendo reactividad cruzada entre los serotipos 6A y 6B. Estas cifras serían del 51%, el 69% y el 76% para Asia. En un metaanálisis previo^{3,4} en el que no se analizan los distintos subtipos de cada serogrupo (lo cual limita el análisis de la posible cobertura vacunal) estas cifras son similares, aunque con la 7-valente se obtiene mejor cobertura en África que en Asia (67% frente a 43%).

Aplicabilidad en la práctica clínica: este metaanálisis, aunque con limitaciones (determinadas principalmente por la heterogeneidad de los estudios comparados y por la ausencia de estudios en algunos de los países con mayor mortalidad por ENI), aporta datos de interés sobre el potencial efecto beneficioso que tendría la instauración de planes de vacunación antineumocócica sobre la mortalidad infantil. Serían necesarios análisis complementarios que incluyeran costes y aplicabilidad de dichos planes en cada región (dispersión de la población, conservación y transporte de las vacunas...). Por la experiencia con la implantación de la vacuna 7-valente y la constatación de emergencia de nuevos serotipos, será muy importante monitorizar la evolución de la ENI tras la aplicación masiva de la vacunas 10- y 13-valente.

Conflicto de intereses de los autores del comentario:

Álvaro Gimeno es investigador colaborador del “estudio HERACLES” sobre ENI en la Comunidad Autónoma de Madrid, financiado por Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N *et al*; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:893-902.
2. 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.
3. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30:100-21.
4. 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.