

# ¿Qué hay de nuevo en el manejo del niño febril sin foco?

Situación epidemiológica en la era post vacunación contra *Hemophilus influenzae* del tipo *b* y neumococo

Dra. Angela Gentile

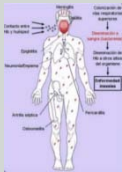
Infectóloga Pediatra  
Jefa de Epidemiología

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"  
Ex Presidente Sociedad Argentina de Pediatría

# Haemophilus influenzae tipo b



- Cocobacilo gram negativo (capsulados y no capsulados)
- Capsulados: a-f
- Tipo b: inmunoprevenible
- Carga de morbilidad máxima: 4-18 meses, pero ocasionalmente se observan patologías debidas a Hib en menores de 5 años.



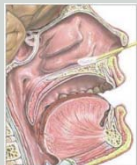
## Enfermedad Invasiva

- Colonización nasofaríngea
- Diseminación hematógica: meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis, pericarditis, celulitis y epiglotitis



## Transmisibilidad

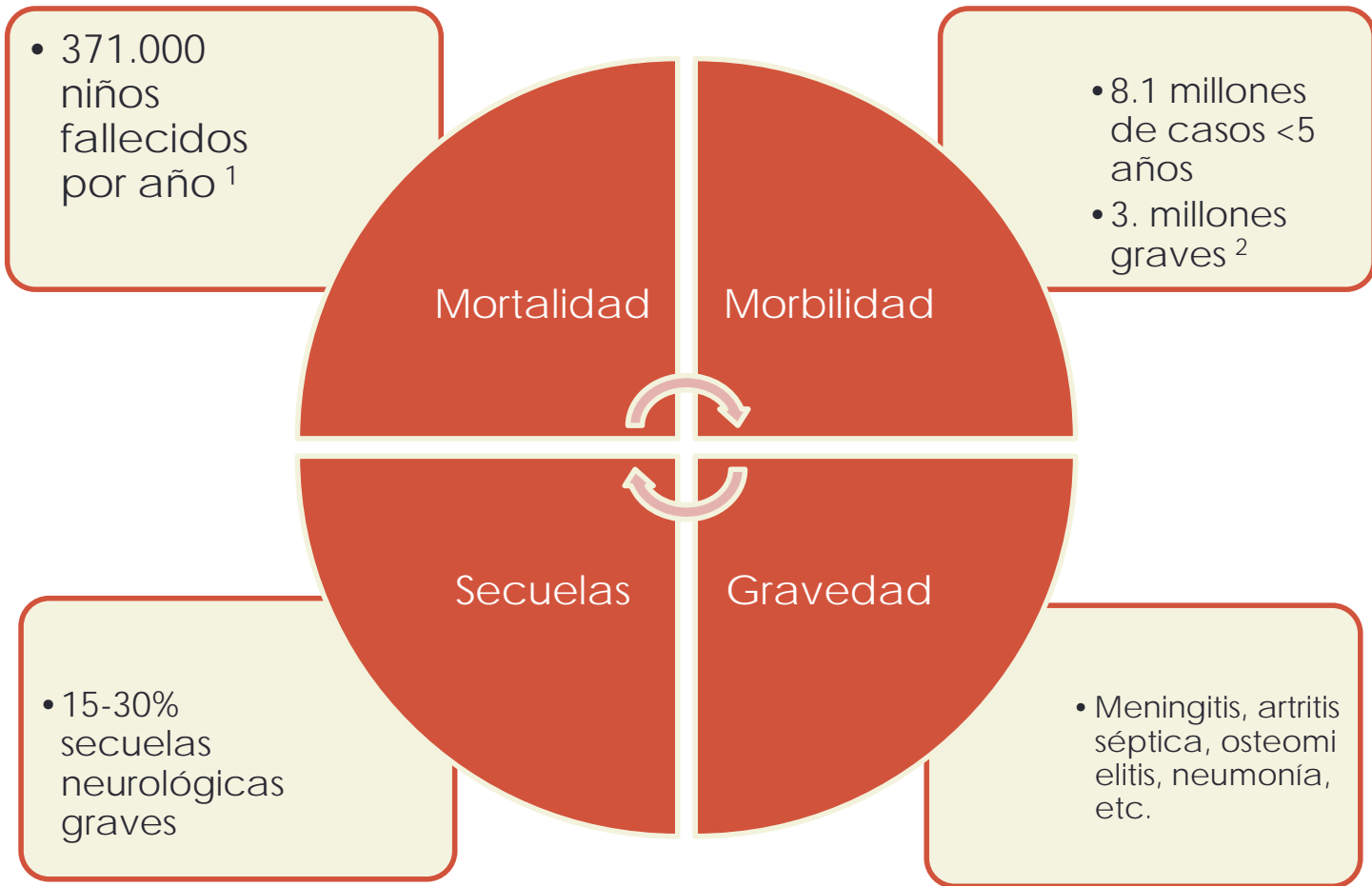
- Gotas
- Aislamiento hasta cumplimentar 24 hs de tratamiento con cefalosporinas de 3º generación



## Portación

- Mucosa nasofaríngea
- Edad, hacinamiento, coberturas de vacunación.
- Pre vacunación 3-5%; post vacunación <1% (<5años)

# Haemophilus Influenzae tipo b en la era pre-vacunación



Fuente: 1) Watt JP et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. The Lancet, 2009, 374:(9693) 903-911.

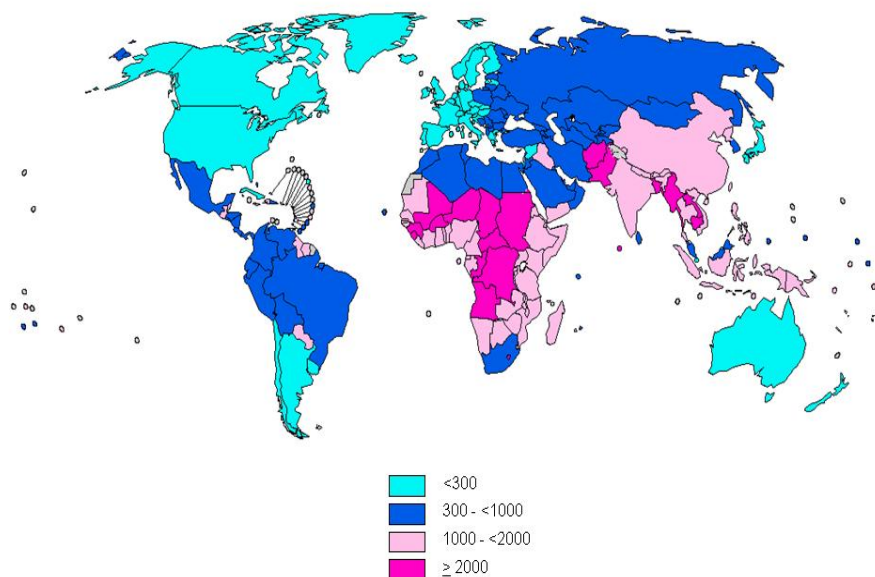
2) Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age. Geneva, World health Organization, 2008. Disponible: [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/Pneumo\\_hib\\_estimates/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/); accessed September 2013.

# Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b

- Alta eficacia y seguridad
- Las series primarias de dos o tres dosis protegen a aproximadamente 95% de los lactantes.
- La vacunación universal contra Hib ha resultado en reducciones dramáticas de la enfermedad invasora por:
  - ❖ protección directa de la vacuna
  - ❖ efecto de rebaño (reducción de la portación nasofaríngea):
  - ❖ Ramsay y Landhani (UK) que estiman que la misma contribuye al menos a un tercio de la reducción observada posterior a la introducción de la vacuna
  - ❖ En ausencia de este refuerzo los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación en la infancia caen durante los 2-3 años siguientes

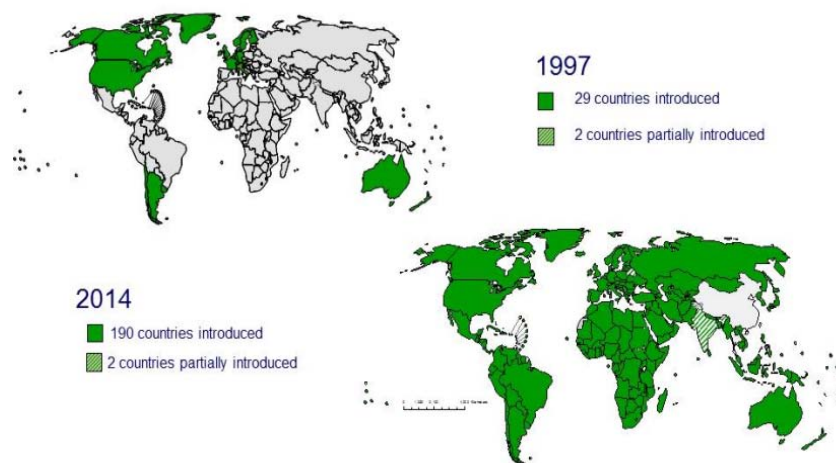
# Situación Mundial: Hib

Tasa de incidencia de Hib en menores de 5 años (por 100.000). Año 2009.



Date of slide: 3 August 2009

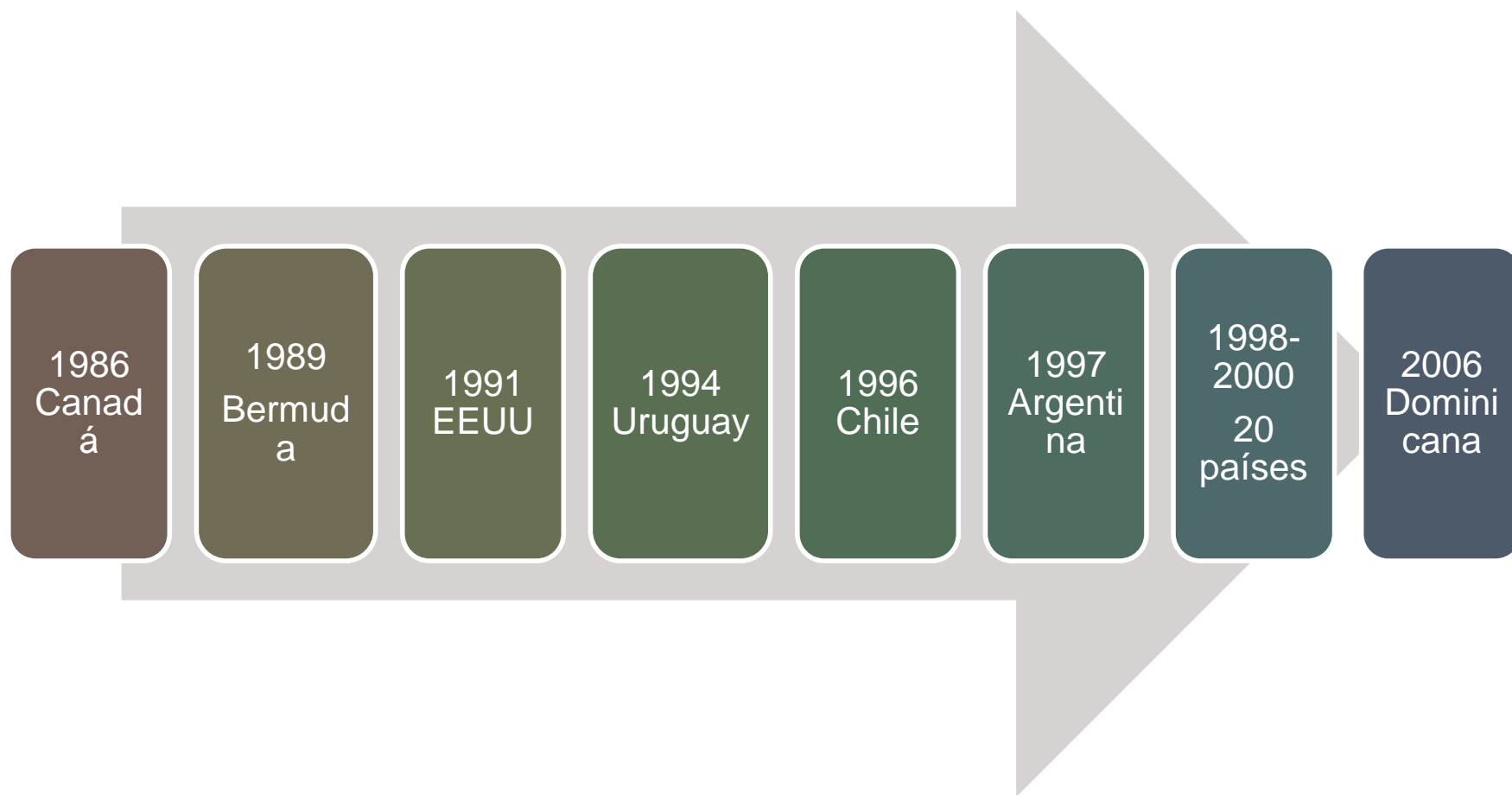
Introducción de vacuna Hib según país. Años 1997 y 2014



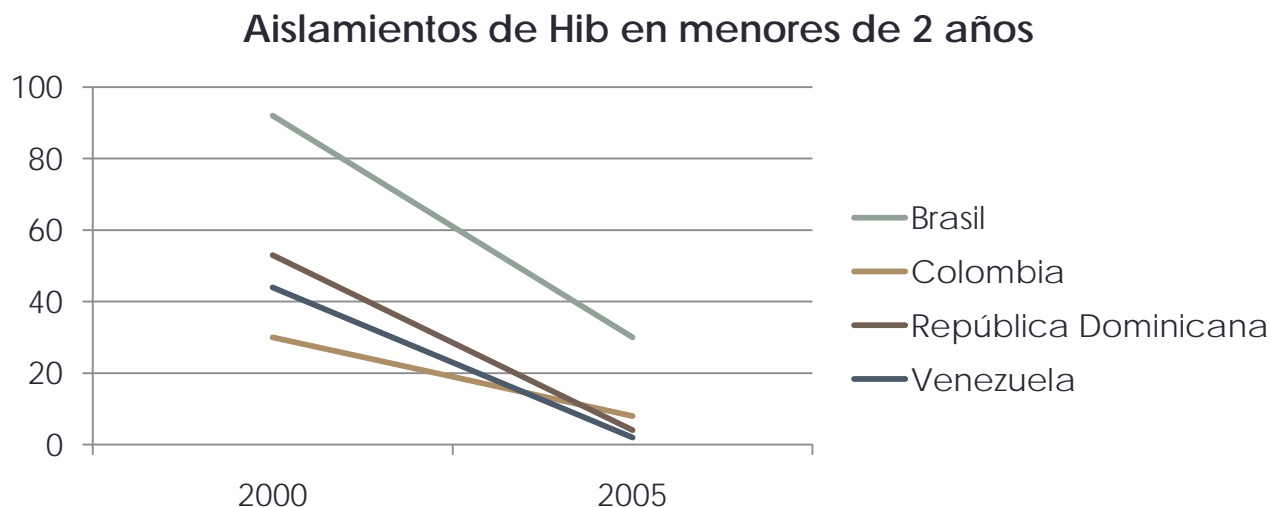
Source: WHO/IVB Database as at 24 July 2015.  
Map production: Immunization: Vaccines and Biologicals, (IVB),  
World Health Organization.  
194 WHO Member States. Date of slide: 28 July 2014



# Situación en las Américas: introducción de la vacuna Hib



# Impacto post introducción de la vacunación



- La vacuna contra Hib ha reducido la incidencia de hospitalizaciones por neumonías por Hib en casi un 20% en Chile
- Para neumonías diagnosticadas radiológicamente, la efectividad de la vacuna ha sido estimada en 31% en la parte central de Brasil y hasta en un 55% en un estudio de casos y controles realizado en Colombia.

# Situación epidemiológica

Rev Argent Microbiol. 2013;45(4):240-247



REVISTA ARGENTINA DE  
MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



ORIGINAL

## Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el período 2005-2010

Adriana M. Efron\*, María A. Moscoloni, Vanesa R. Reijtmán y Mabel Regueira

Servicio Bacteriología Clínica, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 18 de junio de 2013; aceptado el 15 de octubre de 2013

### PALABRAS CLAVE

*Haemophilus influenzae*;  
Serotipos;  
PCR;  
Biotipos

### Resumen

La introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en los programas de inmunización de muchos países produjo una reducción marcada en la incidencia de enfermedad invasiva causada por este serotipo y en su portación y un incremento de otros tipos capsulares y de aislamientos no capsulados. Se estudiaron 313 aislamientos de *H. influenzae* recuperados de sitio estéril, provenientes de pacientes pediátricos y adultos con enfermedad invasiva atendidos en 90 hospitales de la Red Nacional de Laboratorios para Meningitis e Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas durante el período 2005-2010. Las patologías más frecuentes fueron neumonía, 40,3 % (n = 126), meningitis, 30,0 % (n = 94) y bacteriemia, 26,5 % (n = 83). En los pacientes pediátricos (n = 279), la mayor frecuencia de aislamientos correspondió a menores de 2 años, 74,5 % (n = 208). Con respecto a la distribución de tipos, el 61,3 %, correspondió a *H. influenzae* no capsulados (n = 192); el 20,1 % al b (n = 63); 11,2 % al a (n = 35); 4,8 % al f y 2,6 % a otros. En meningitis predominaron *H. influenzae* capsulados mientras que en neumonía y bacteriemia resultaron dominantes los tipos no capsulados. Se determinó el biotipo en 306 aislamientos. Todos los aislamientos de tipo a correspondieron al biotipo II; el 66,7 % de los tipo b pertenecieron al biotipo I. Mediante las técnicas de aglutinación en lámina y PCR se estudiaron 220 aislamientos; la concordancia entre ambas fue de 0,982 (IC: 0,92-1,00). En el último año se encontró un aumento significativo del tipo b, lo cual indica la importancia de mantener la vigilancia clínica y laboratorial de la enfermedad invasiva por *H. influenzae*.

© 2013 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



## Alerta por aumento de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b

5

### ALERTA

Semana Epidemiológica:	37
Notificador:	Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles
Fecha de Alerta:	20/09/2012
Código CIE - 10 meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> :	G00.0
Neumonía por <i>Haemophilus influenzae</i> :	J14
Redacción informe:	Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dirección de Epidemiología. Departamento de Bacteriología-Clinica INEI- Anlis-Malbrán.

Durante el primer semestre de 2012 se observó un aumento de casos confirmados de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en Argentina, concentrado en lactantes menores de 12 meses de edad con respecto a años previos.

La enfermedad invasiva por Hib incluye meningitis, septicemia, epiglotitis, neumonía, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis.

El *H. influenzae* es un patógeno exclusivo del hombre. Cepas de Hib pueden ser portadas asintóticamente por el 1-5 % de la población; la tasa de portación es menor en adultos y niños jóvenes y mayor en niños en edad preescolar. La colonización con cepas no capsuladas es aún más común.

Las cepas no capsuladas producen comúnmente otitis media, bronquitis y sinusitis y solo muy raramente son responsables de enfermedad invasiva. Por el contrario las cepas capsuladas, muy frecuentemente el serotipo b, son las principales responsables de las diferentes formas de enfermedad invasiva, siendo la meningitis la más común y severa.

El riesgo de enfermedad es mayor entre los 6 y 12 meses de edad; más del 85 % de enfermedad invasiva ocurre en menores de 5 años y más del 65 % en menores de 2 años.

Los niños más pequeños son más susceptibles a la enfermedad invasiva probablemente por ausencia de anticuerpos contra el polisacárido capsular que se adquieren entre los 2 y 5 años de edad, mientras que antes de los 6 meses se mantiene parte de los anticuerpos maternos; por lo tanto, las infecciones graves por Hib, se presentan generalmente entre los 6 y 24 meses de edad.

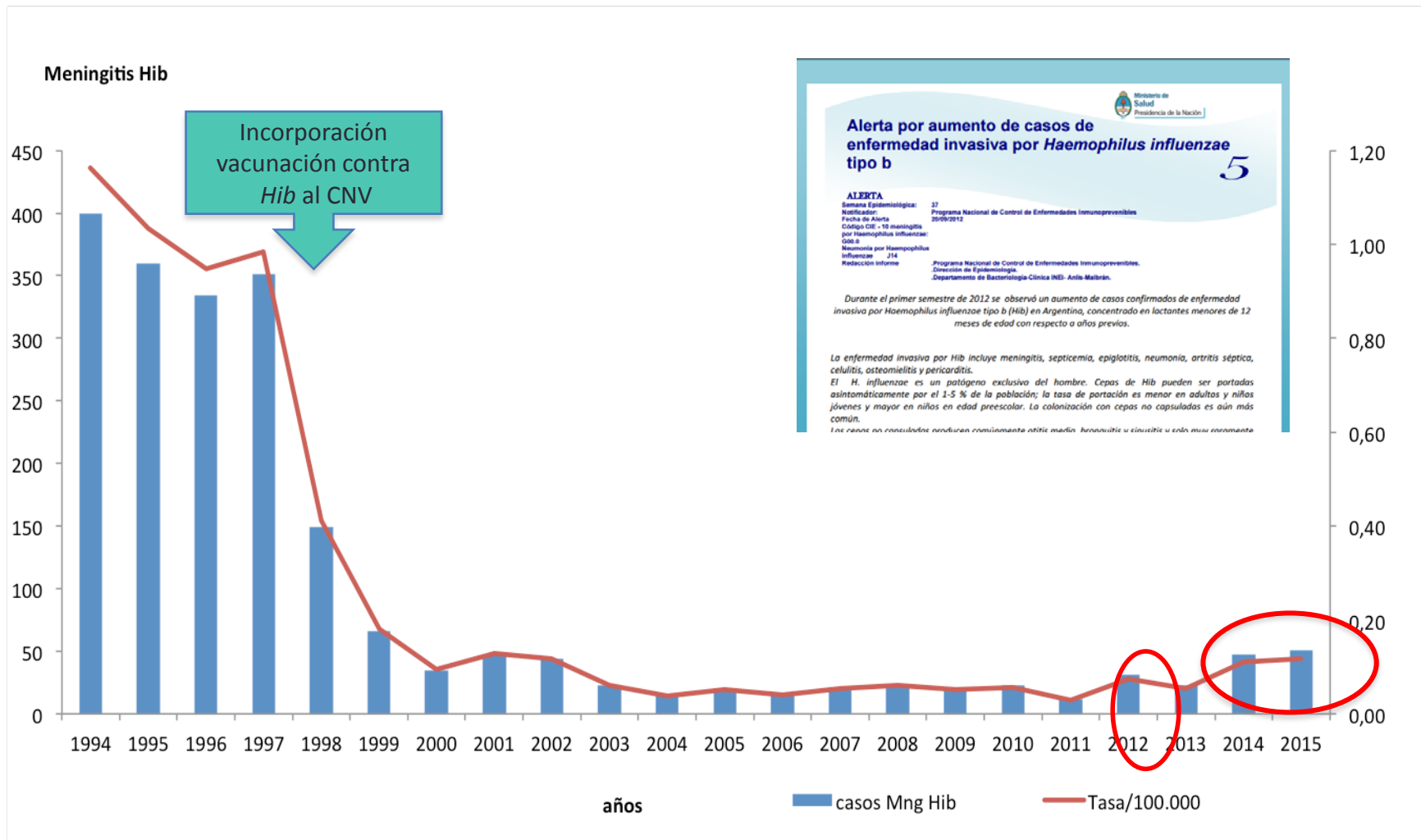
La alimentación materna, mantiene, en parte, el nivel de anticuerpos adquiridos en forma transplacentaria, hasta los 3 meses de edad.

Los factores de riesgo asociados son los defectos de inmunidad, tabaquismo pasivo, tipo de lactancia, hacinamiento familiar, número de hermanos, asistencia a guardería y nivel socioeconómico bajo.

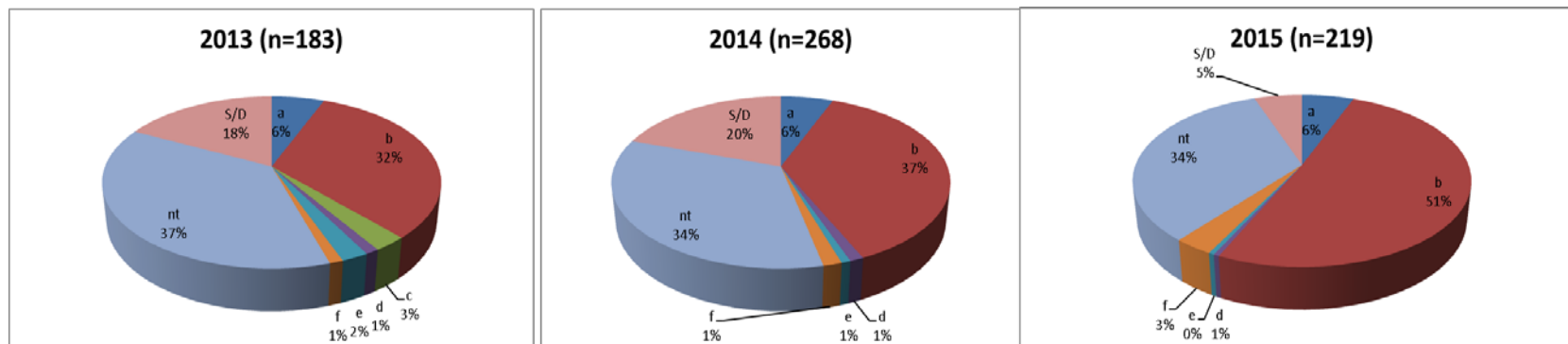
La vacunación con base poblacional desde 1997 permitió, por el efecto de rebaño, disminuir la portación nasofaríngea y la enfermedad invasiva por Hib.



# Meningitis por Hib. Argentina 1994-2015



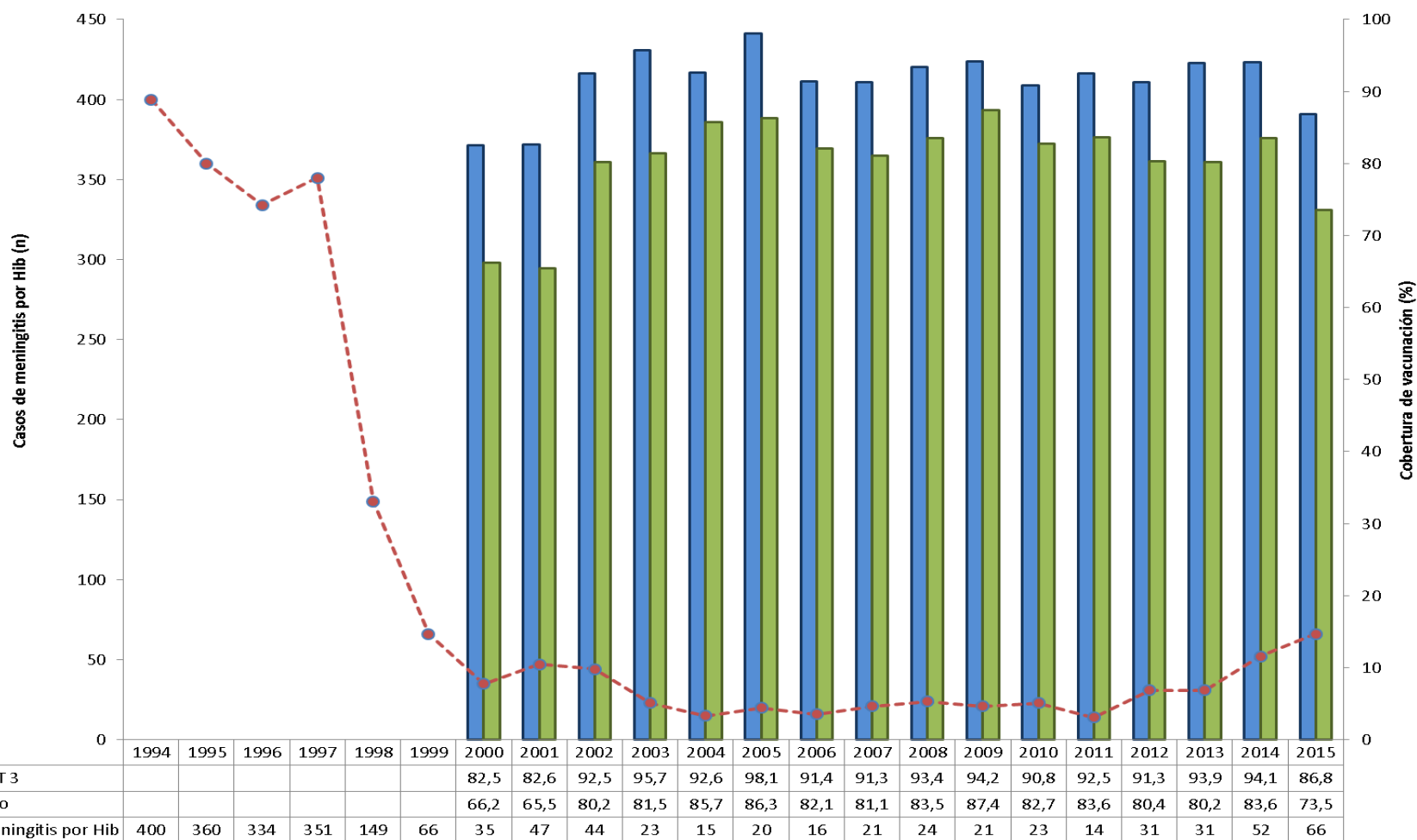
# Enfermedad invasiva por Hib



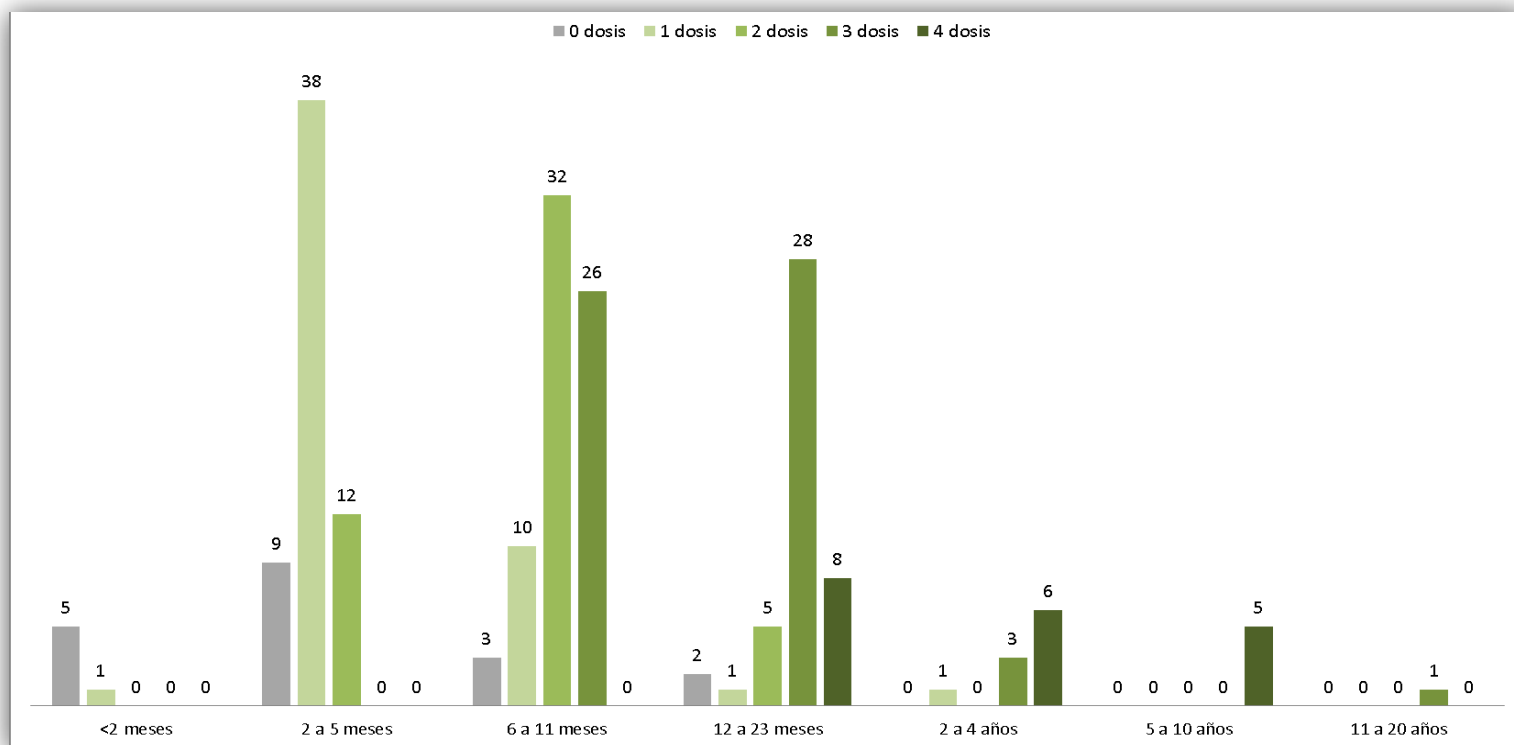
Tasa de incidencia	2013	2014	2015	2013-2015
Global	0,1	0,2	0,3	0,2
<5 años	3,1	5,2	6,3	4,9
<1 año	5,5	9,1	10,1	8,2

- ✓ Las formas de presentación más frecuentes fueron meningitis ( 55,5 %), neumonía (17,1 %) y bacteriemia ( 8,8 %).
- ✓ No se observaron diferencias en el período de 3 años
- ✓ Diecinueve de los 24 jurisdicciones notificaron casos, sin un patrón estacional.

# Coberturas DPT3 y casos de meningitis por Hib. Argentina 1994-2015

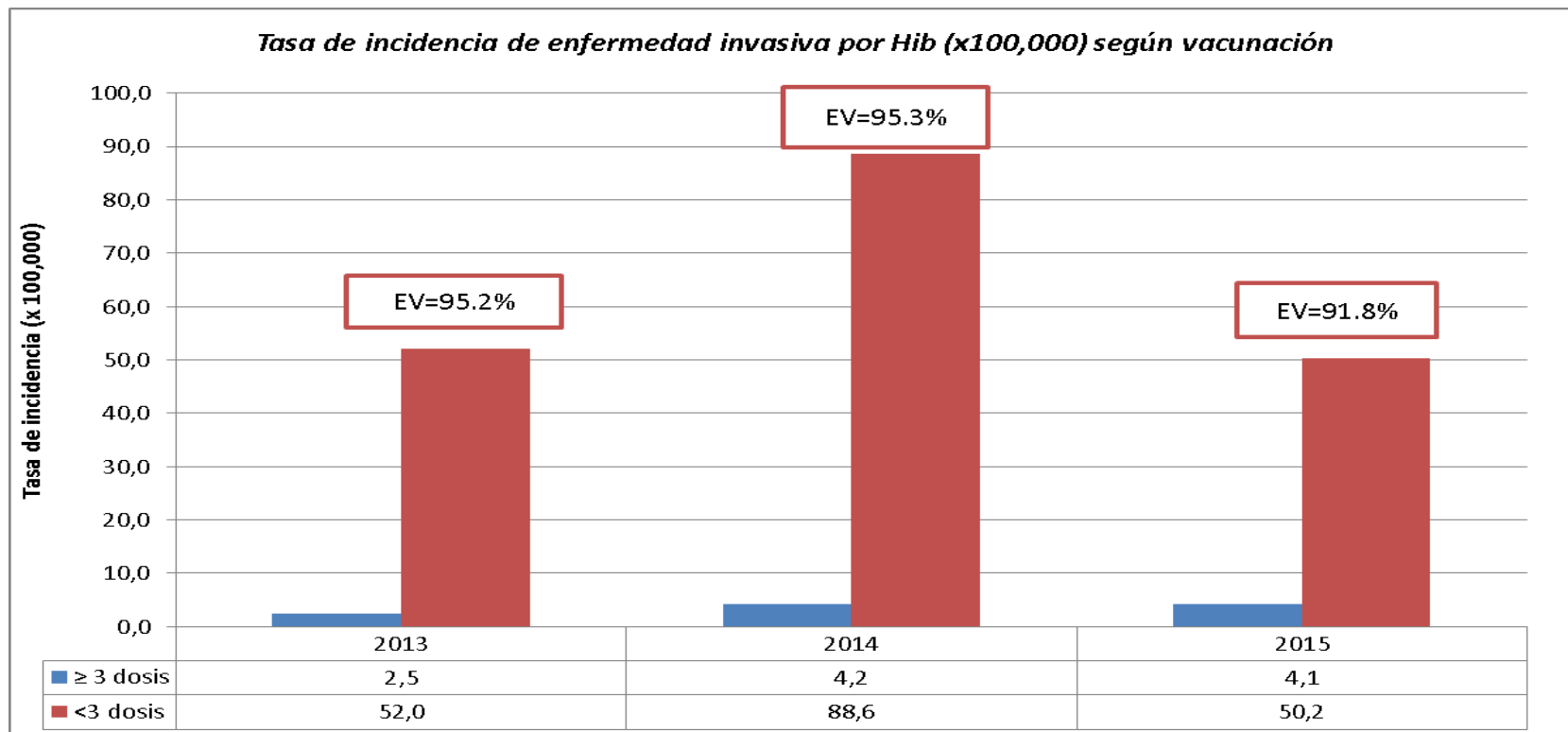


# Enfermedad invasiva por Hib según edad y dosis recibidas



- ✓ 71 % ( 196 ) de los casos con datos de vacunación;
- ✓ 39,3 % tenían una serie primaria completa , 51 % < 3 dosis y el 9,7 % ninguna.
- ✓ Mediana de edad de la vacunación: 1ª dosis de 2,5 m ( 1,8-13,5 ) , 2ª dosis 4,5 m ( 3,9 a 6,7 ) , 3ª dosis de 6,7 m ( 6-21 ) , dosis de refuerzo 18,4 m ( 13,1-33 ) .

# Efectividad vacunal en menores de 12 meses. Argentina 2013 a 2015.

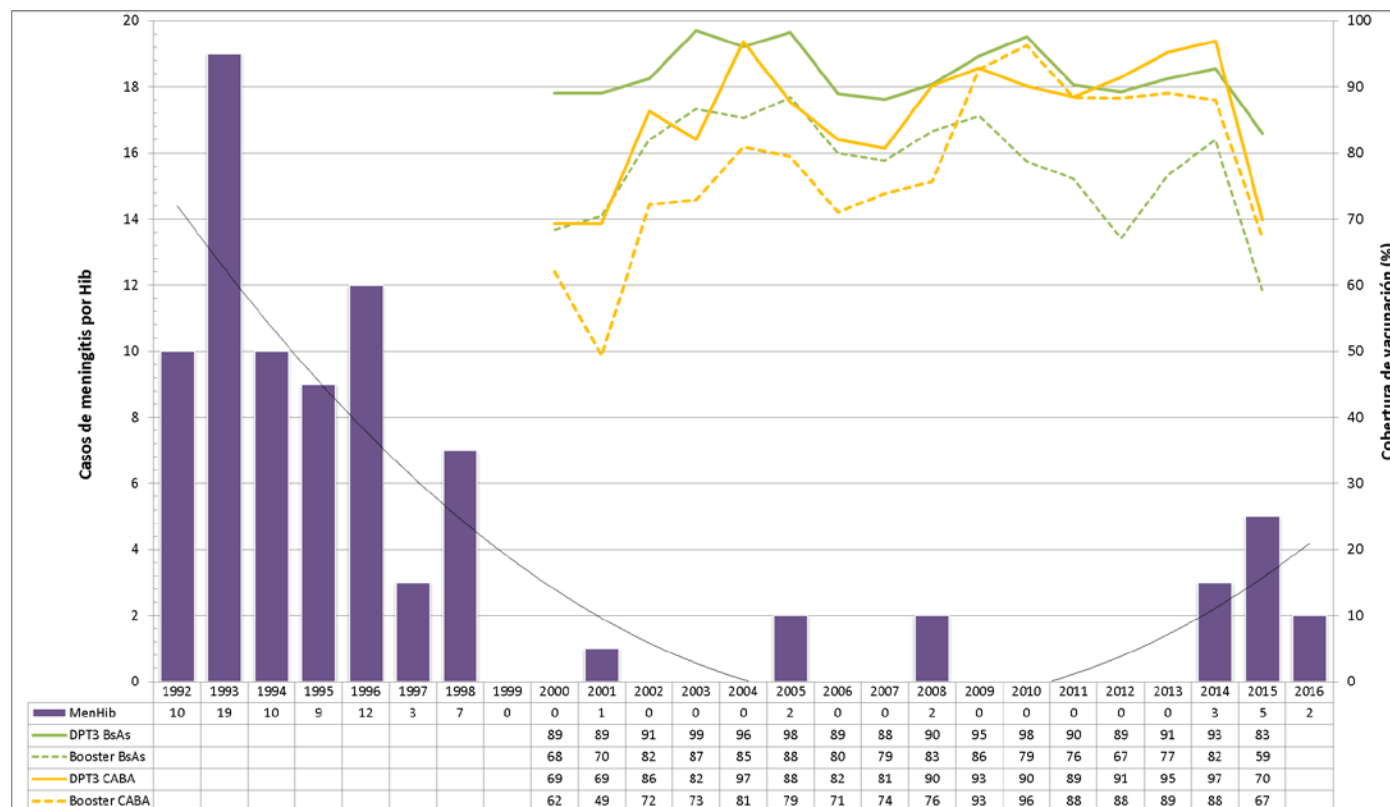


La cobertura promedio entre 2013-2015:

✓ 3ª dosis: 91,6 % (86,8 - 94,1%)

✓ Refuerzo: 79,1 % (73,5 - 80,2%)

## Serie temporal de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b y coberturas de vacunación. HNRG. 1992-2016.



- Pre-V: promedio de internación fue de 10,5 casos por año de Mhib
- Post-V: presentación con un promedio de 0,7 casos/año.
- A partir del año 2014 se observó un aumento sostenido en el número de casos hospitalizados.
- La mortalidad durante toda la serie fue de 4,8%

# Experiencia HNRG 1992-2016

## Características de los casos según periodo de vacunación. HNRG.

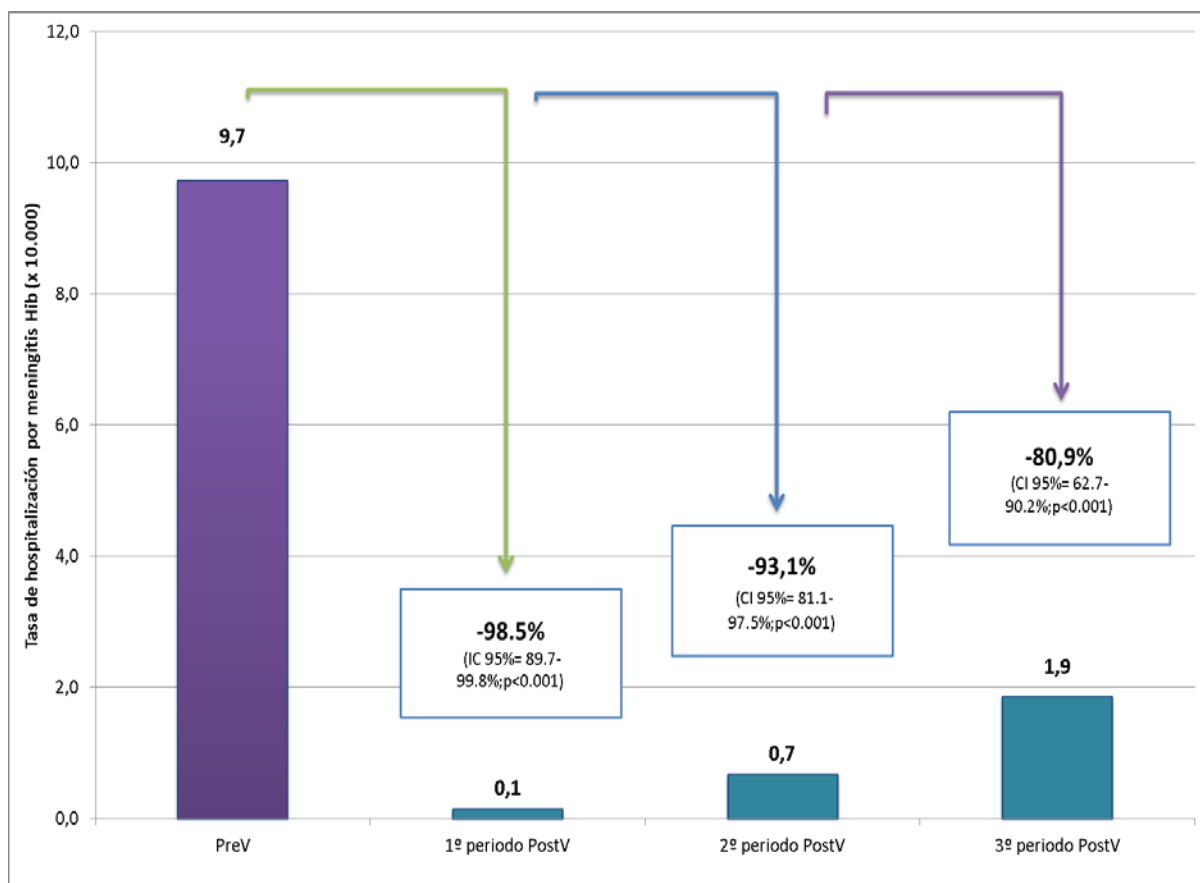
Características	Periodo pre vacunación 1992-1997 (n=63)	Periodo post vacunación 1999-2016 (n=15)	p
Edad en meses (mediana; rango IQ)	8 (6-12)	10 (4-18)	0,103
Sexo masculino (%)	68,2% (43)	60% (9)	0,54
Procedencia (Pcia de Buenos Aires) (%)	65,1% (41)	66,7% (10)	0,78
Derivación de otro hospital (%)	22,2% (14)	26,6% (4)	0,715
Complicaciones (%)	53,9% (34)	45,4% (5)	0,971

- Tiempo de internación (mediana): 15 días (RI= 3-20 días)
- Complicaciones: 54,8% (42/82); las más frecuentes fueron las neurológicas (73,8%), seguido por sepsis/shock (11,9%) y artritis (11,9%)
- Secuelas: 21%
- Letalidad: 4,7%. Fallecieron 4 niños, todos entre 1992-1998.





# Impacto de la vacunación contra Hib según diferentes periodos pre y post-vacunación. HNRG.



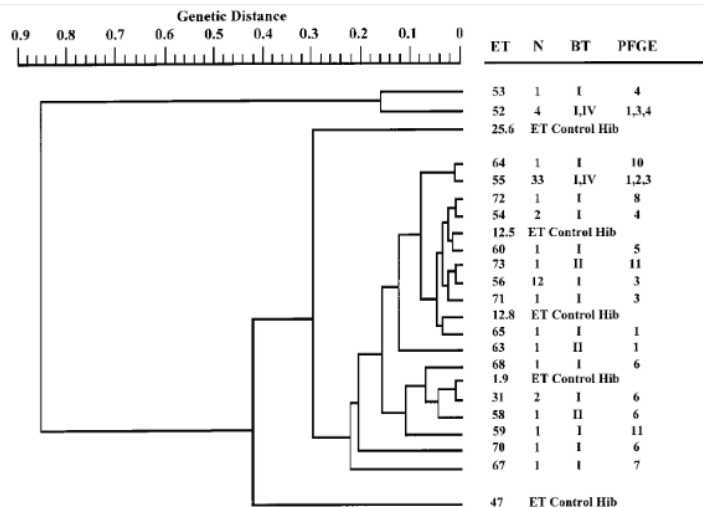
- Reducción global de casos de MHib por 10.000 egresos hospitalarios de 89,8% (IC 95%= -82.79-93.96%; p<0.001).
- La reducción disminuye a lo largo del tiempo.
- Las diferencias en la reducción de casos resultaron significativas en la comparación entre el primero y el tercer periodo post introducción.

# Factores intervinientes en la efectividad vacunal



# Virulencia del gérmen

- Luscher describió un cluster de casos en Alaska relacionado con una cepa de Hib con incrementada transmisibilidad y virulencia
- Sin embargo no hemos encontrado otros reportes con respecto a los incrementos evidenciados en el cono Sur.



Lucher L, Reeves M, Hennessy T, Levine O, Popovic T, Rosenstein N, Parkinson A. Reemergence, in Southwestern Alaska, of Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease Due to Strains Indistinguishable from Those Isolated from Vaccinated Children. *JID* 2002; 186:958–65.

Figure 3. Multilocus enzyme electrophoretic types (ETs) observed among invasive and carriage *Haemophilus influenzae* type b (Hib) isolates.

# Descenso de los anticuerpos en niños vacunados en la infancia

- Caída de los anticuerpos en niños vacunados antes del año de vida (con esquema primario) en comparación con aquellos que han recibido la dosis de refuerzo entre los 12-48 meses

**Table 3. Summary vaccine effectiveness (VE) estimates (95% confidence intervals [CI]) by year of birth and time since vaccination.**

Vaccination schedule, period of birth	Overall		Within 2 years		After 2 years	
	<i>n</i>	VE (95% CI)	<i>n</i>	VE (95% CI)	<i>n</i>	VE (95% CI)
Catch-up, January 1989–July 1992 <sup>a</sup>	24	87.1 (65.5 to 95.2)	12	97.1 (75.4 to 99.7)	12	71.7 (3.4 to 91.7)
2–4 Months of age						
August 1992–December 1993	50	48.6 (–31.6 to 79.9)	19	74.5 (25.5 to 91.9)	31	–55.9 (–1046 to 78.8)
January 1994–December 1995	64	75.1 (50.3 to 87.5)	25	67.4 (4.8 to 88.8)	39	79.8 (51.7 to 91.5)
January 1996–December 1997	67	65.4 (26.5 to 83.7)	14	88.0 (64.2 to 96.0)	53	29.9 (–125 to 78.1)
January 1998–December 1999	99	42.0 (–16.6 to 71.2)	27	72.8 (32.6 to 89.0)	72	–17.0 (–272 to 63.2)
January 2000–December 2002	120	25.8 (–36.3 to 59.6)	99	35.6 (–17.8 to 64.8)	21	–∞ (∞ to 72.0)
Subtotal, August 1992–December 2001	400	49.4 (31.8 to 64.1)	184	60.9 (42.0 to 73.6)	216	27.3 (–28.8 to 59.0)
Total (either schedule), January 1989–December 2001	424	56.7 (42.5 to 67.4)	196	66.1 (51.2 to 76.4)	228	37.3 (–3.1 to 61.9)

<sup>a</sup> Children scheduled for vaccination in the catch-up campaign were mostly offered a single dose of vaccine at age  $\geq 13$  months.

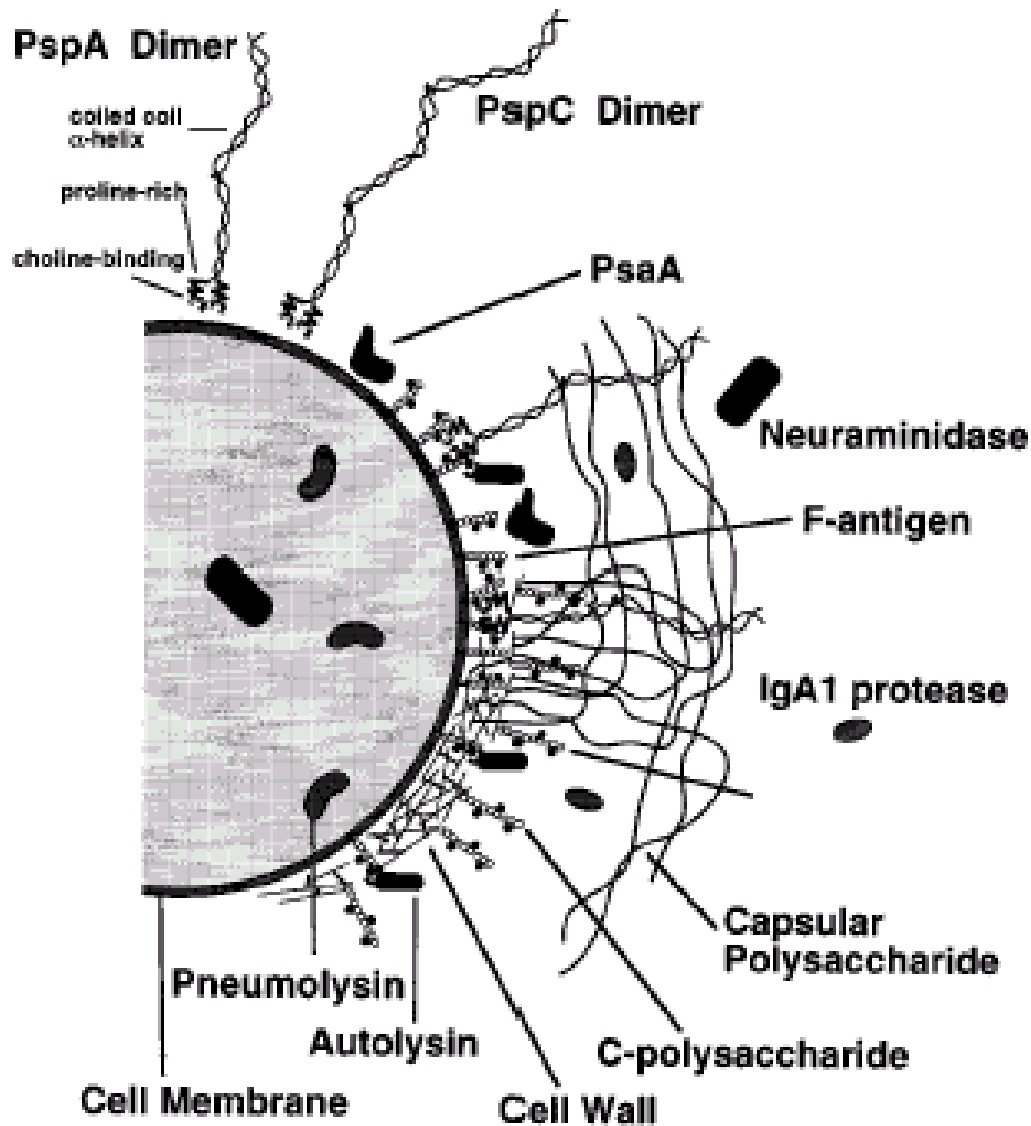
# Errores programáticos

- Diferentes formulaciones combinadas.



- Las vacunas combinadas reducen el número de inyecciones, de este modo reducen el riesgo de complicaciones y eventos adversos por inyección y reducen las oportunidades perdidas de vacunación. Adicionalmente, los padres y los trabajadores de salud muestran una mayor aceptación de las combinaciones de vacunas

# *Streptococcus pneumoniae*



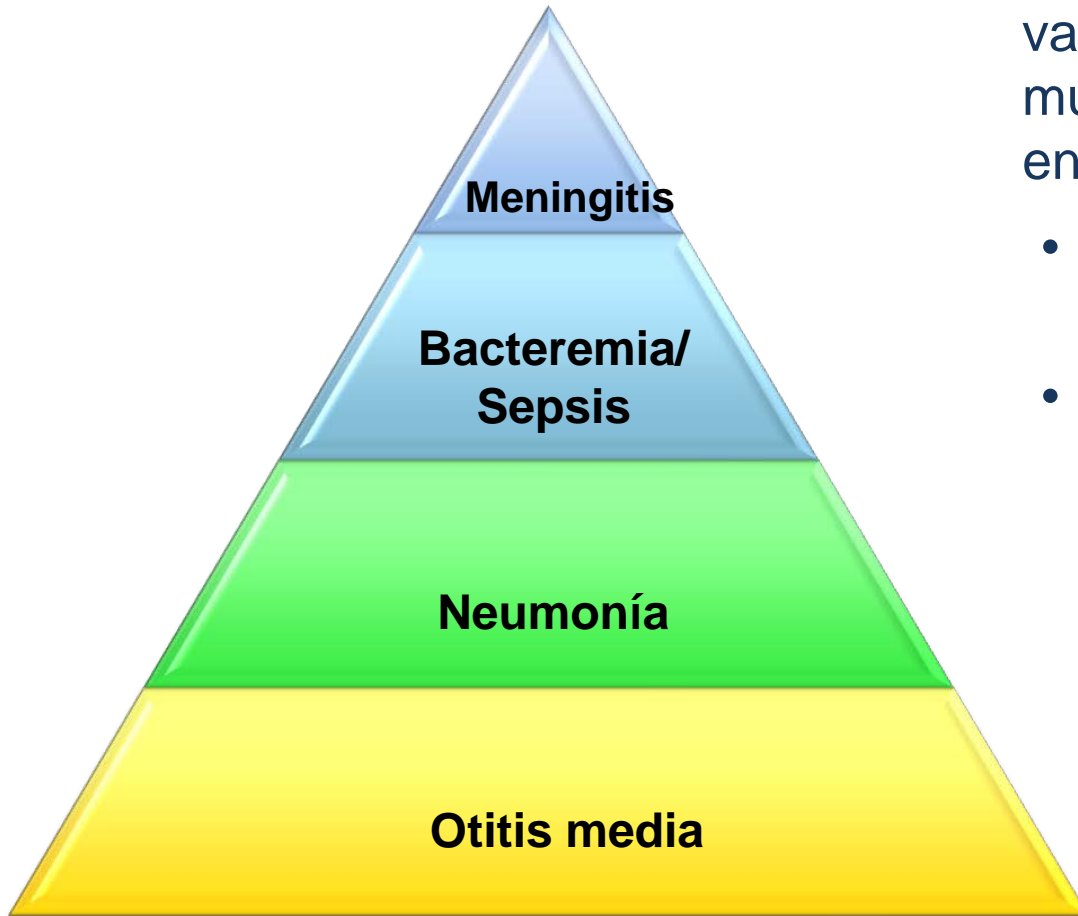
➤ 90 serotipos  
S pneumoniae  
Variación temporal y geográfica

Relación serotipos - infecciones invasoras y no invasoras.

Relación serotipos - resistencia

Vigilancia epidemiológica

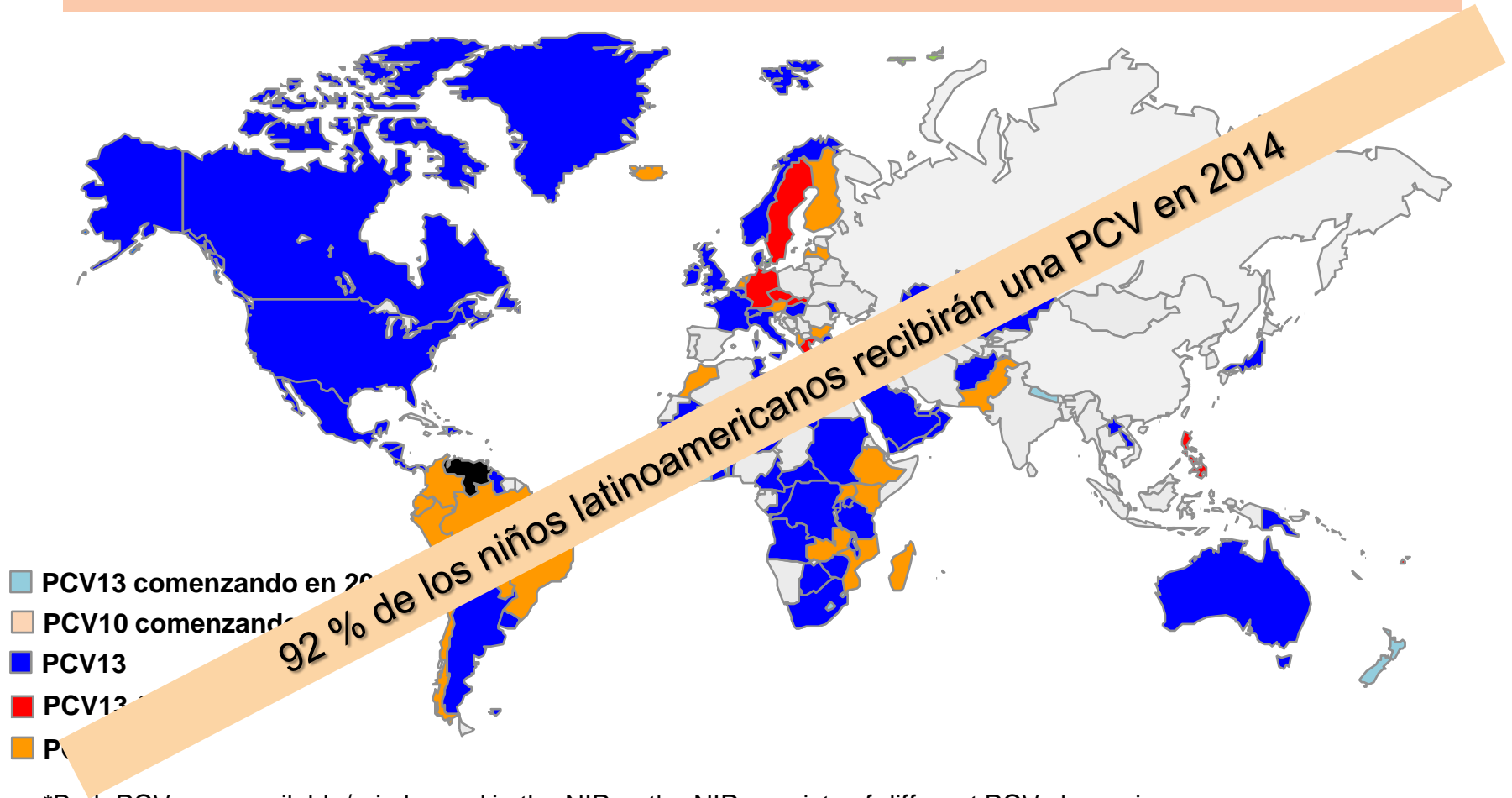
# Vacunación antineumocócica : Objetivos



- La razón mas importante para vacunar con PCVs es prevenir muerte, hospitalización y enfermedad severa
  - Neumonía es una forma grave y común
  - La prevención de OMA es importante por su:
    - Morbilidad y posibles consecuencias
    - Frecuencia
    - Importancia en costo-efectividad

# Programas Nacionales de Inmunizaciones con PCVs: Situación actual<sup>1,2</sup>

Alrededor de 62 Millones de RN anualmente reciben una PCV



\*Both PCVs are available/reimbursed in the NIP or the NIP consists of different PCVs by region.

1. Gavi Alliance Progress Report 2012. <http://www.gavialliance.org/results/gavi-progress-reports/>. 2. Data on file, Pfizer.



# Indicadores de enfermedad neumococica para medir efectividad.

**Indicadores epidemiológicos**

**Eficacia no es lo mismo que efectividad**

**Proteccion indirecta**

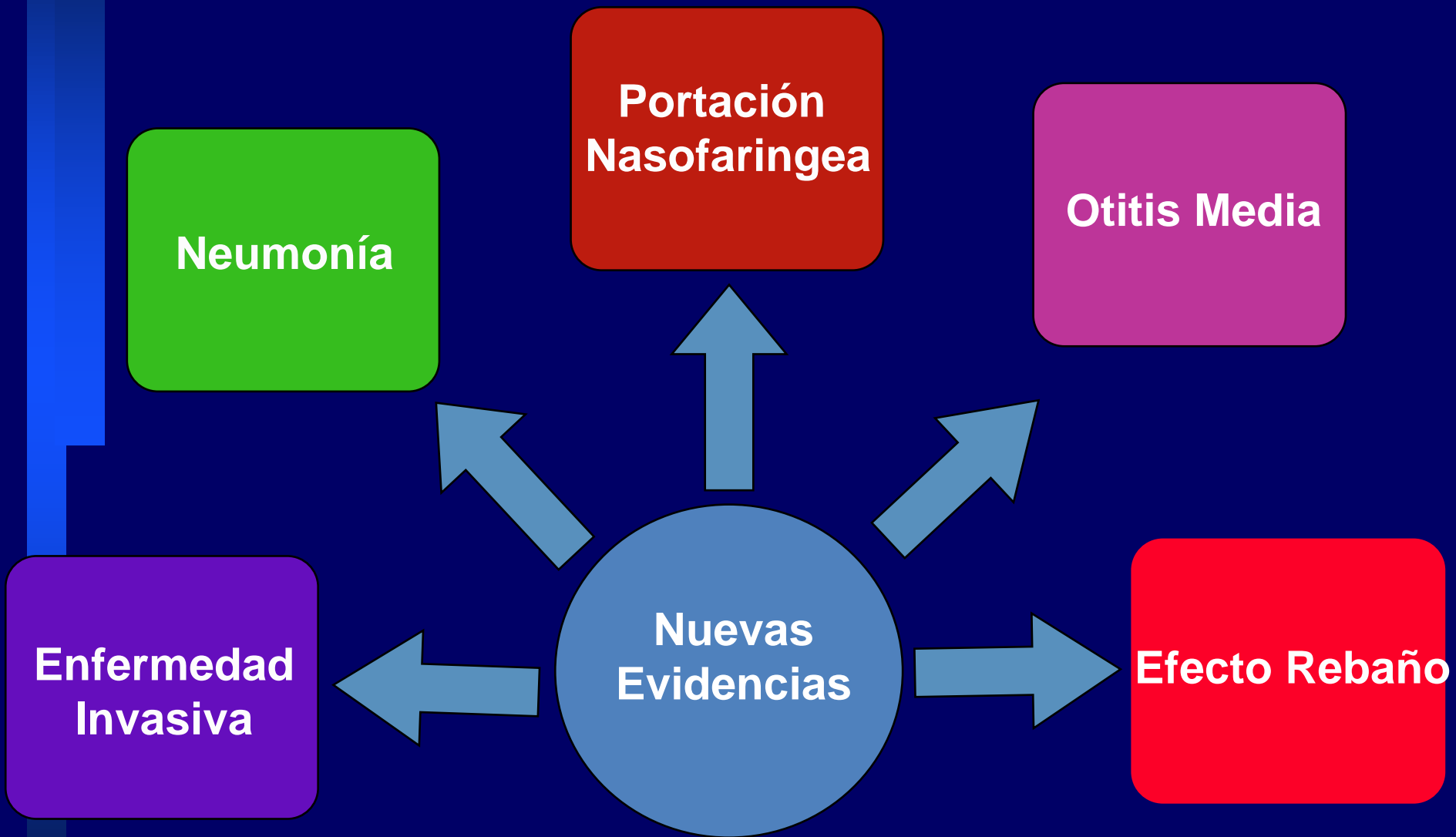
**Inmunidad de rebaño**



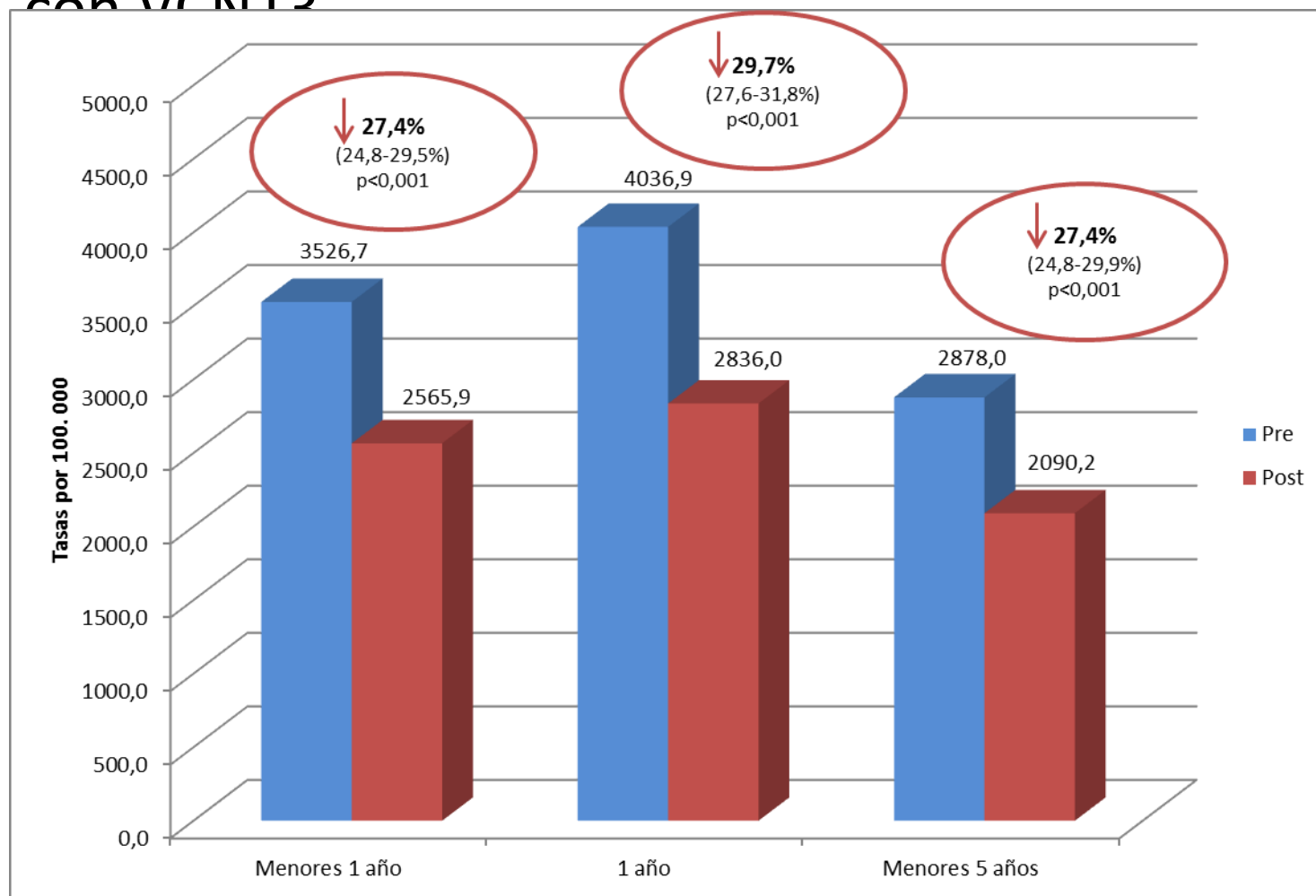
**Es dependiente del efecto de las  
Vacunas**

**conjugadas sobre la portación**

# Enfermedad neumococcica: Efectividad

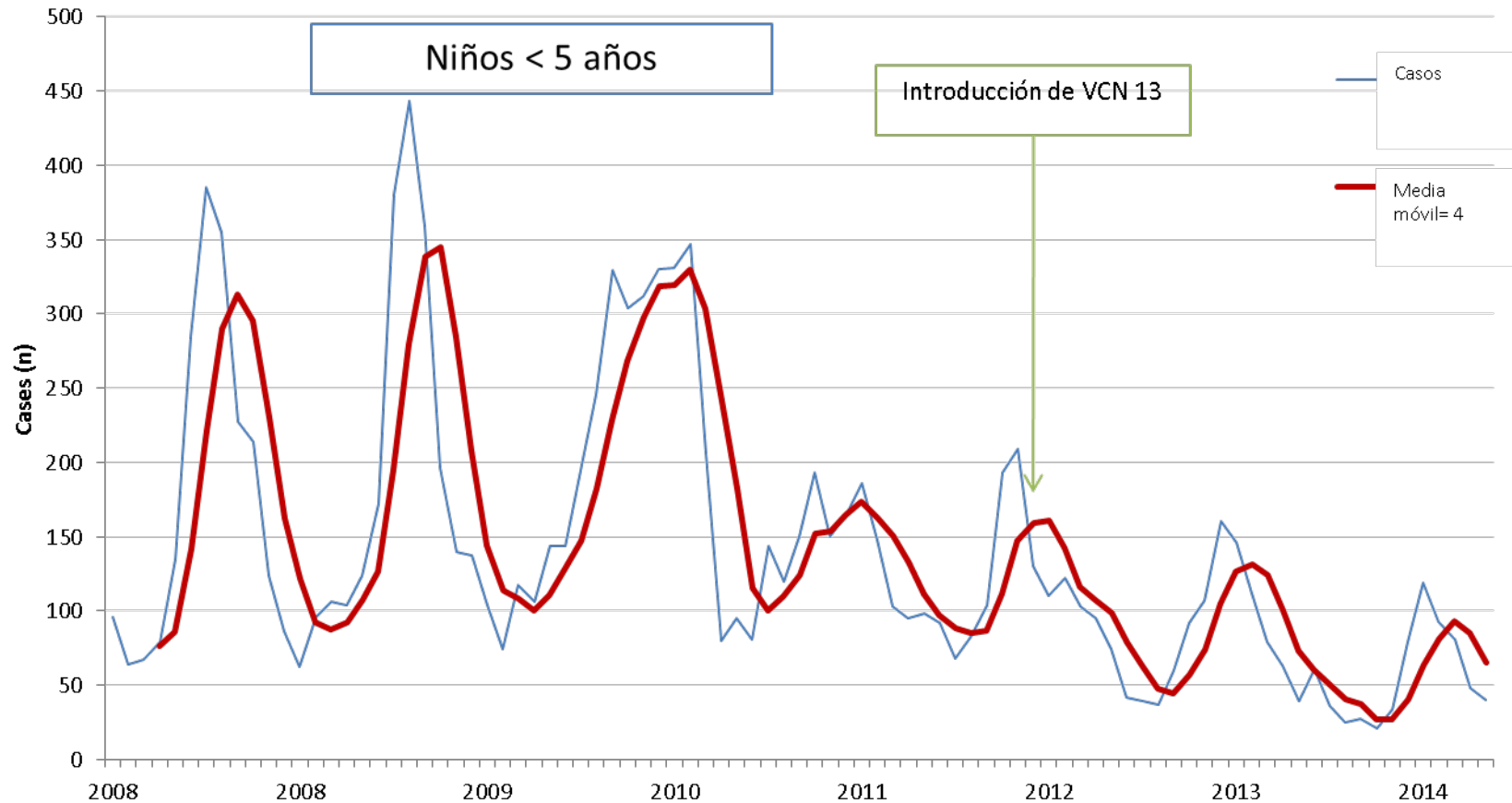


# Argentina: Tasas de Neumonía periodos pre (2010-2011) y post (2013-2015) vacunación con VCN12



**Fuente:** Datos elaborados por DiNaCEI.GeCO-C2.Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud.Datos extraídos 21 marzo 2016.

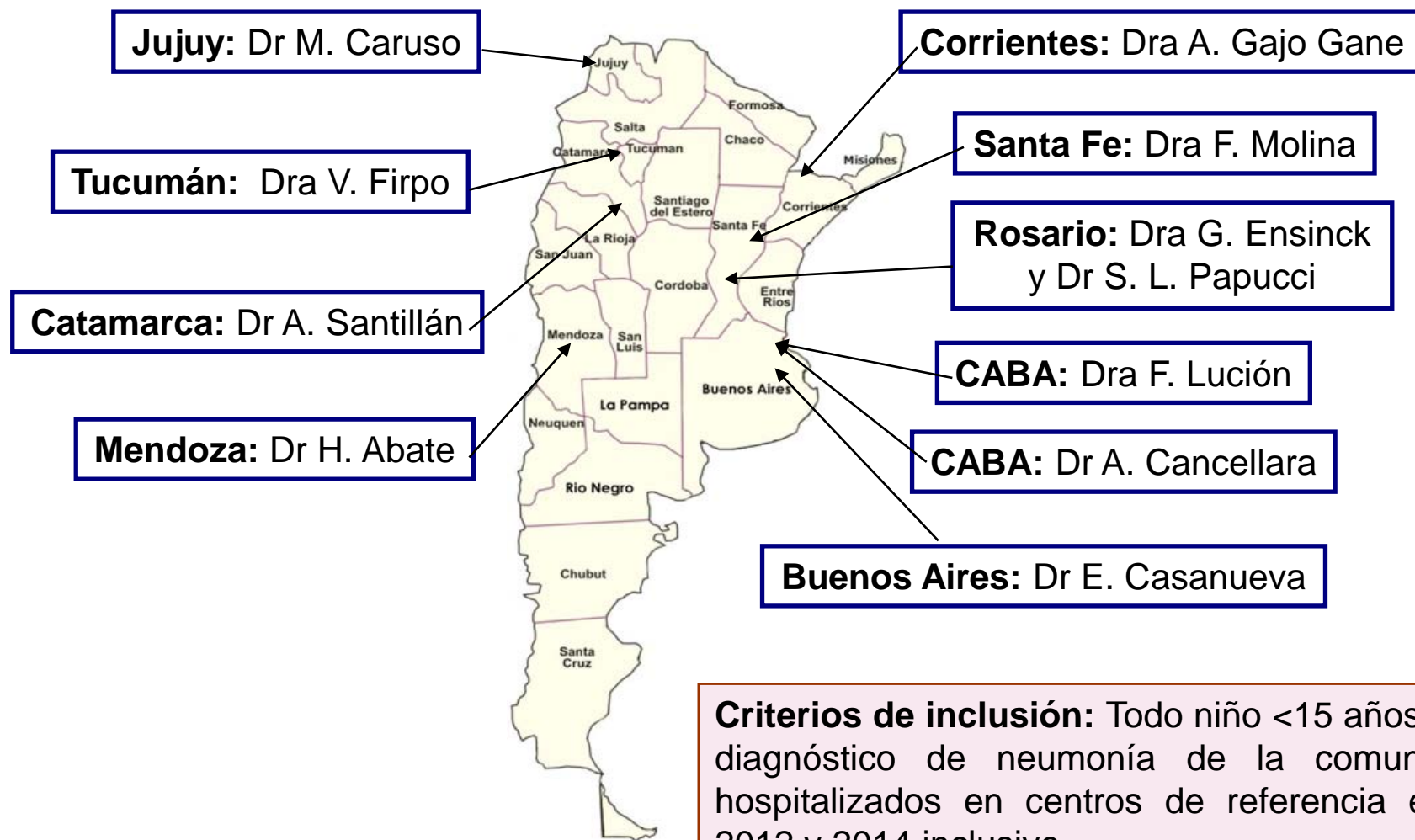
# Argentina: Internaciones por neumonía probablemente bacterianas < 5 años. Unidades centinelas. 2008-2014



Disminución de las internaciones mensuales por neumonías probablemente bacterianas del **51% (30,7%-71,3%)**;  $p < 0,01$ .

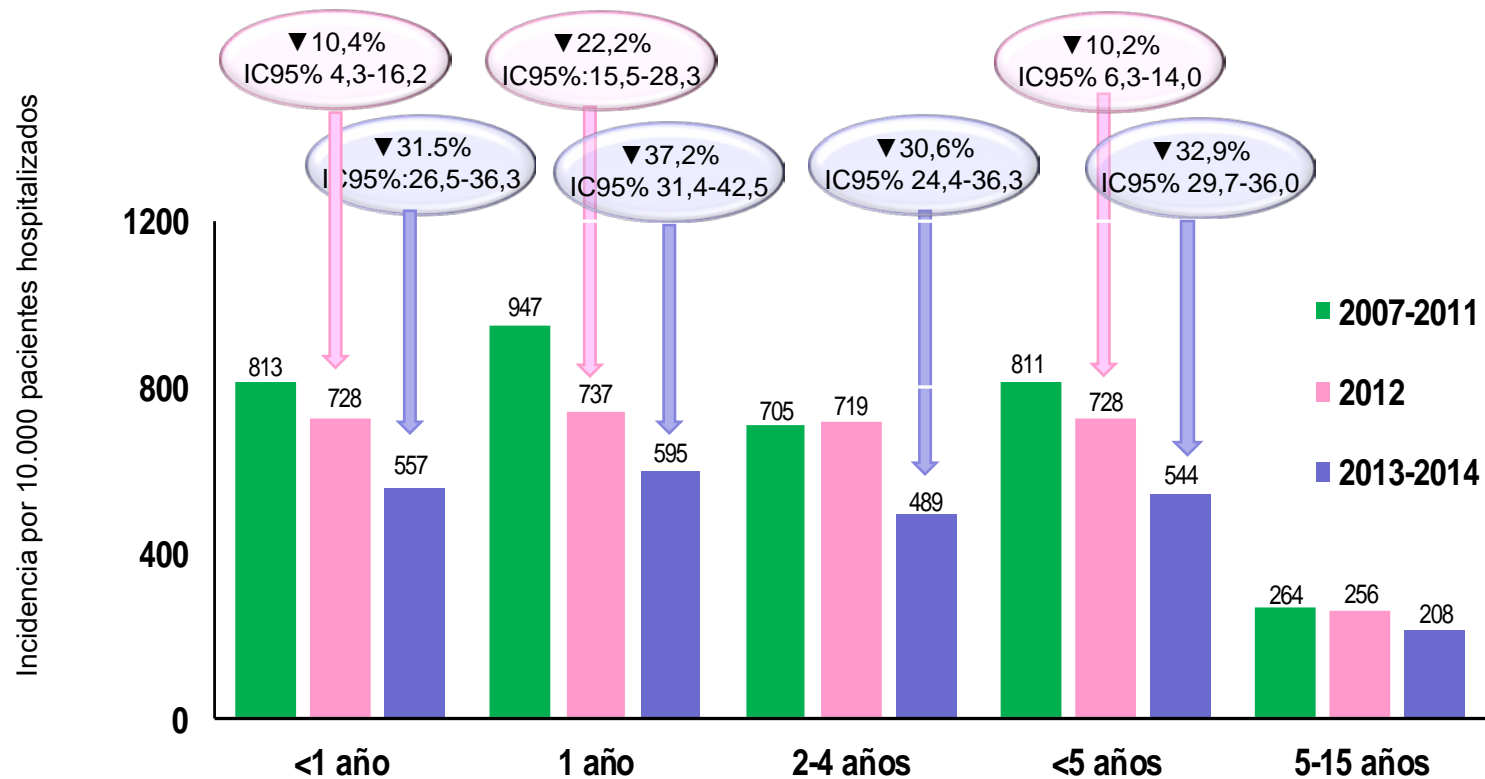
# Población estudiada en unidades centinela en Argentina

**Estudio de base hospitalaria: 10 centros**



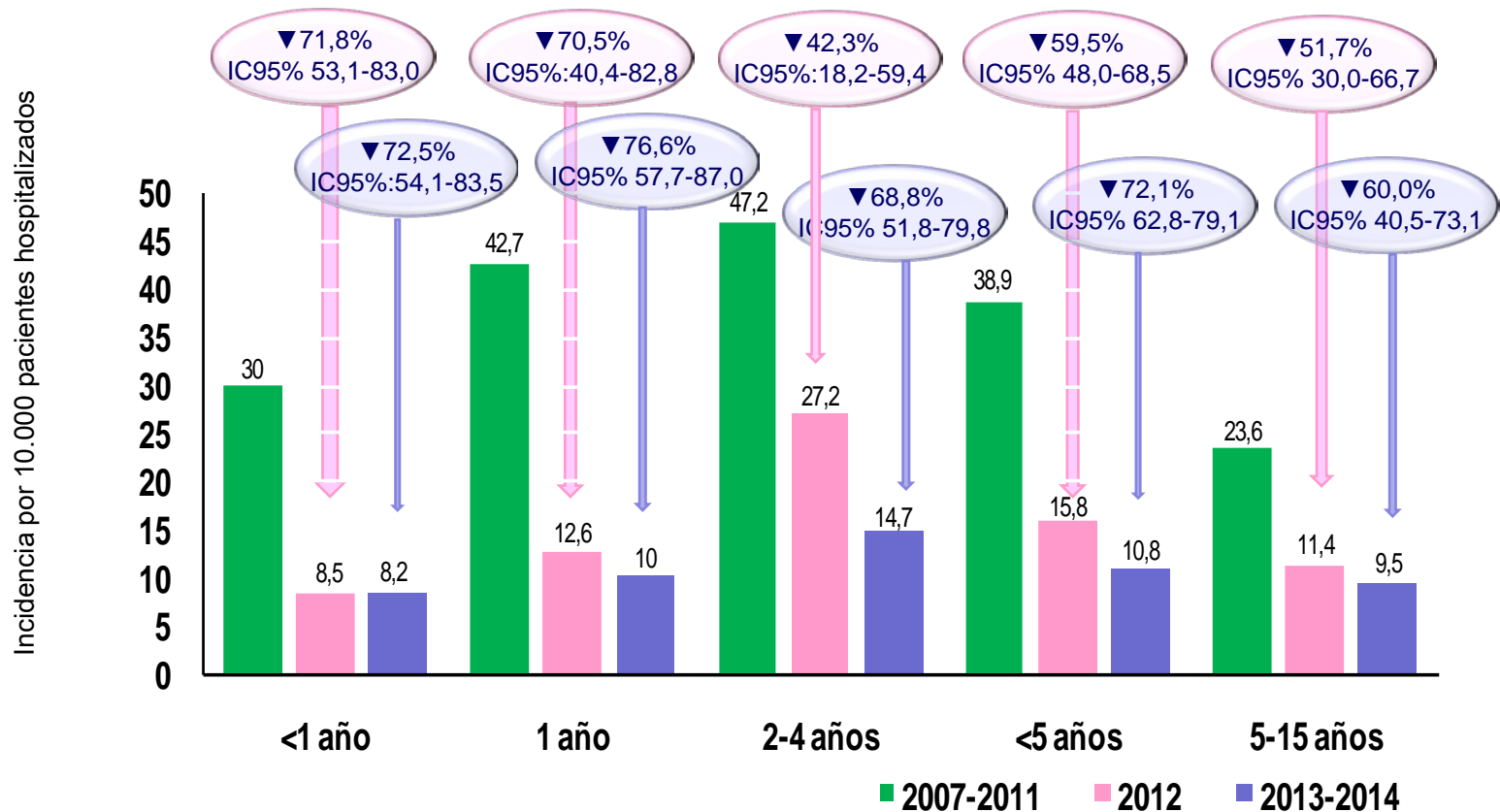
**Criterios de inclusión:** Todo niño <15 años con diagnóstico de neumonía de la comunidad hospitalizados en centros de referencia entre 2012 y 2014 inclusive.

# Incidencia de Neumonía Consolidante según Edad Períodos Pre, de Intervención y Post Vacuna PCV13



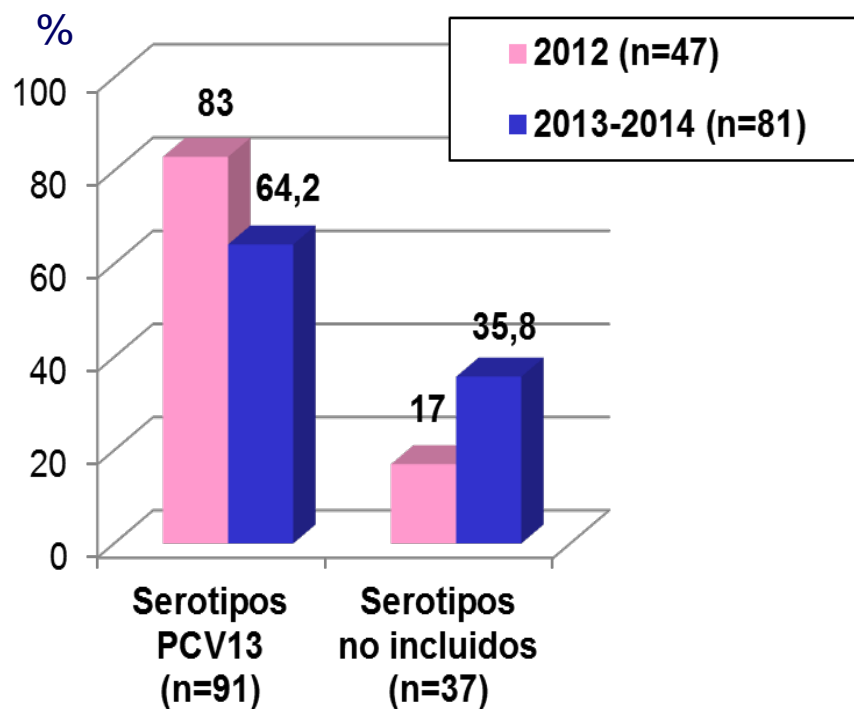
No se hallaron cambios significativos en la incidencia de NC en el grupo de 2-4 años en el año de la introducción, ni en los pacientes >5 años en el período postVN.

# Incidencia de Neumonía Neumocócica según Edad Períodos Pre, de Transición y Post Vacuna PCV13

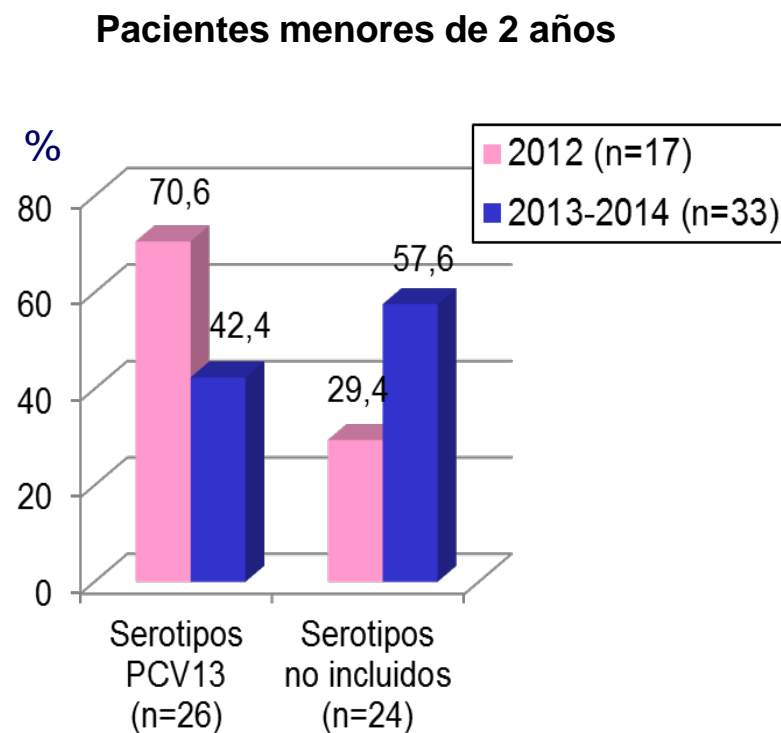


# Casos de Neumonía Neumocócica

## Proporción de serotipos incluidos en la PCV13 en los años Post-Introducción



n=128 p=0.039



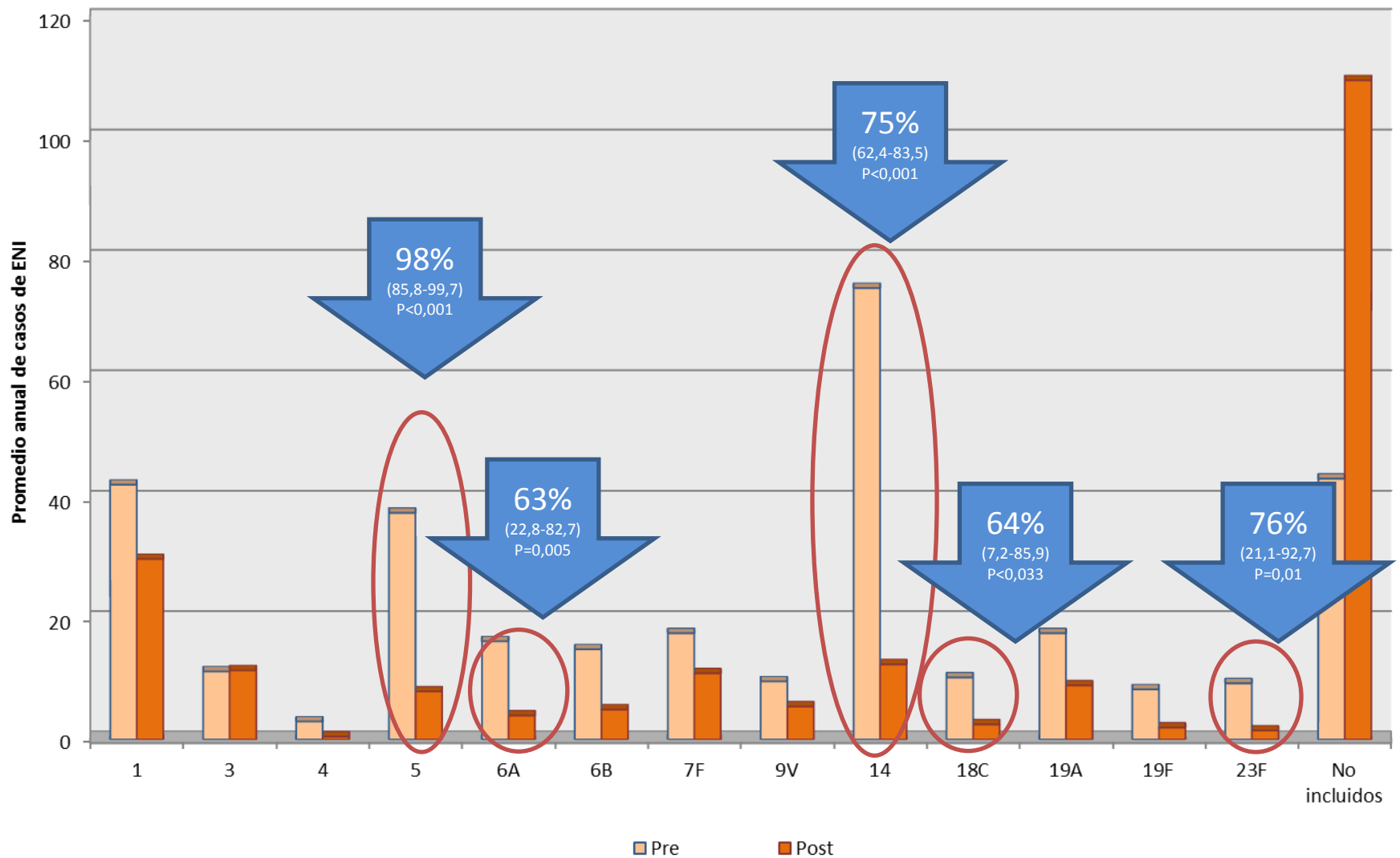


# Que rol ha cumplido SIREVA en Latinoamérica?

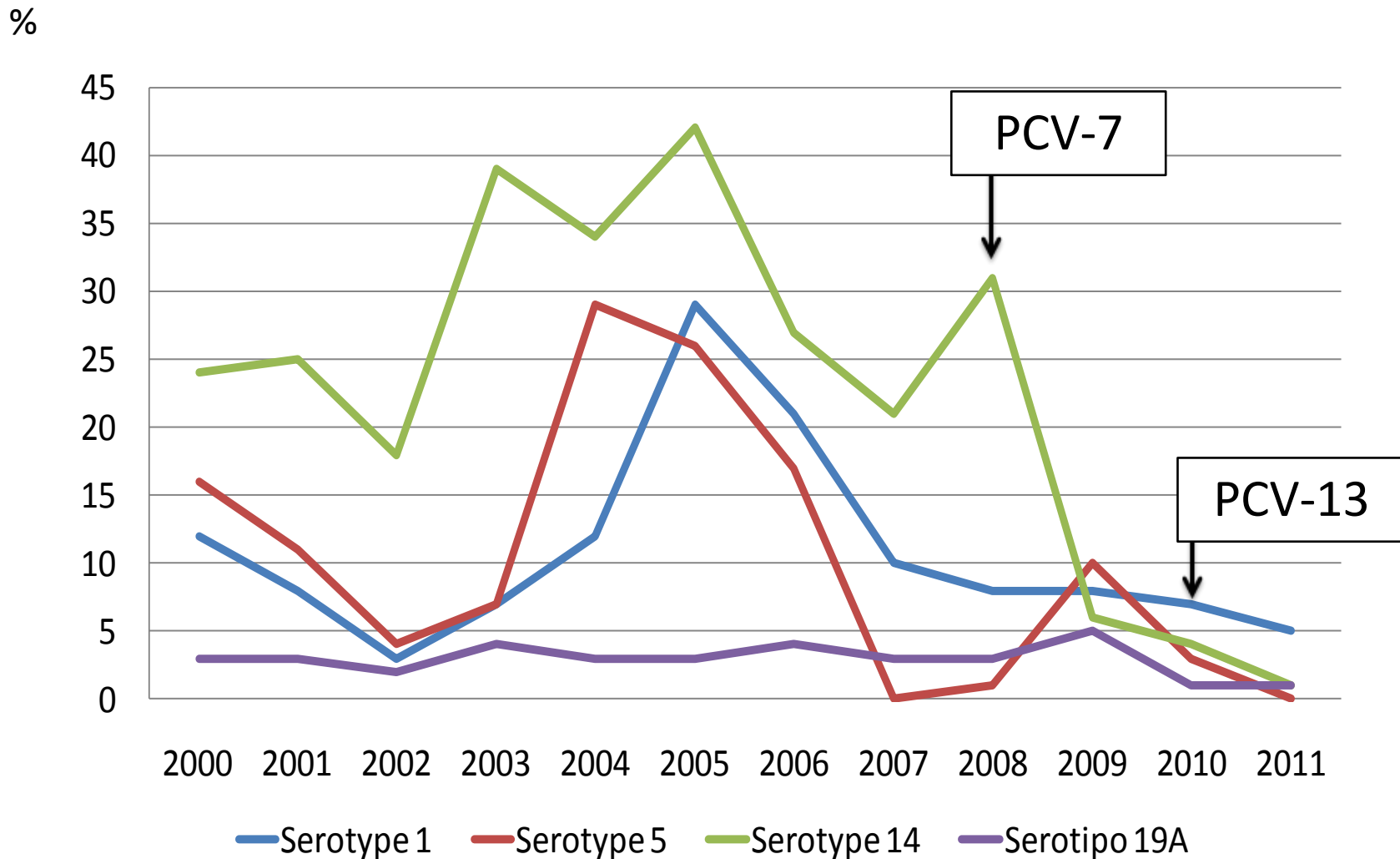
- Vigilancia basada en el laboratorio (primeros datos de la Región)
- Detección de formas graves hospitalizadas
- Dinámica de serotipos
- Datos de resistencia bacteriana

No da datos de incidencia de enfermedad!!!

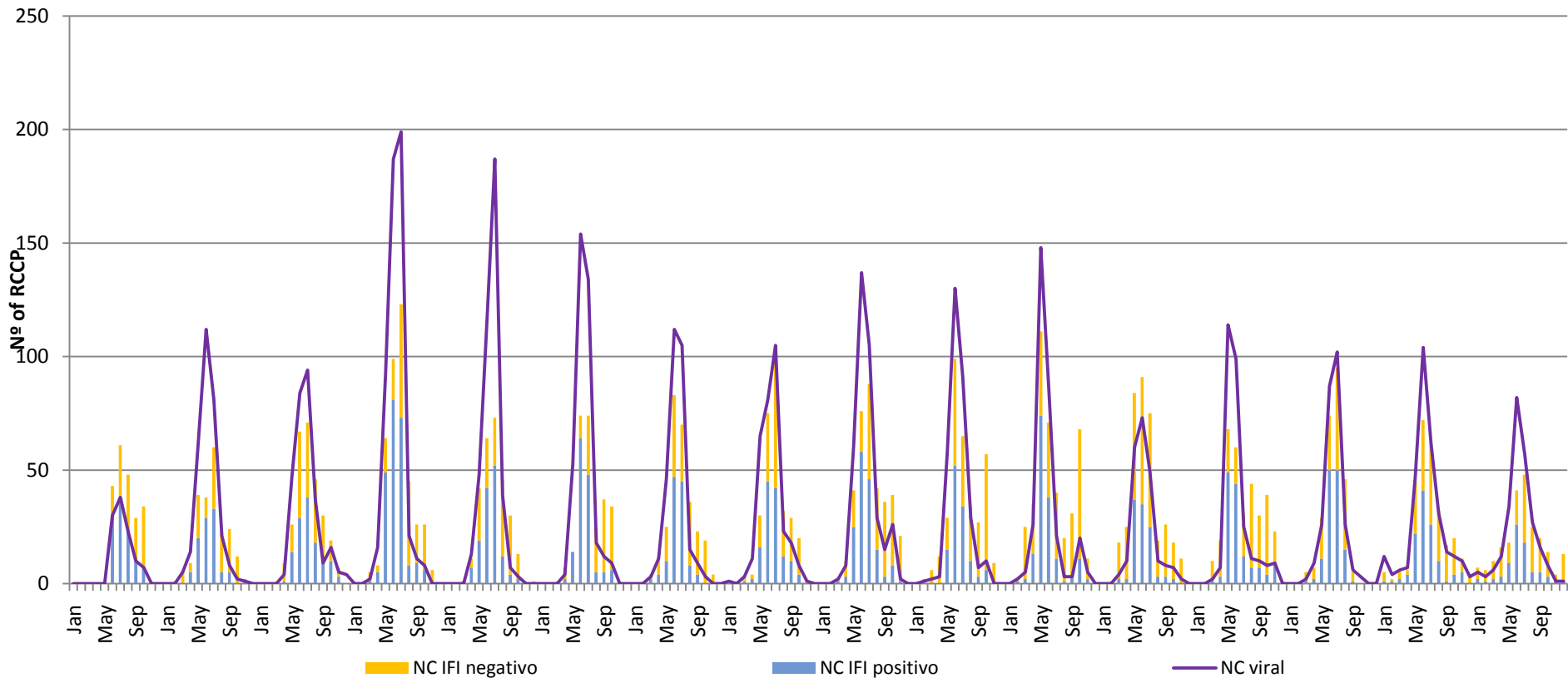
# Distribución de serotipos aislados en ENI en niños menores de 5 años. Argentina. 2009-2014 (SIREVA II)



# Distribución de serotipos de *S. pneumoniae* 14, 1, 5 y 19A, Uruguay Período 2000-2011, niños menores de <5 años

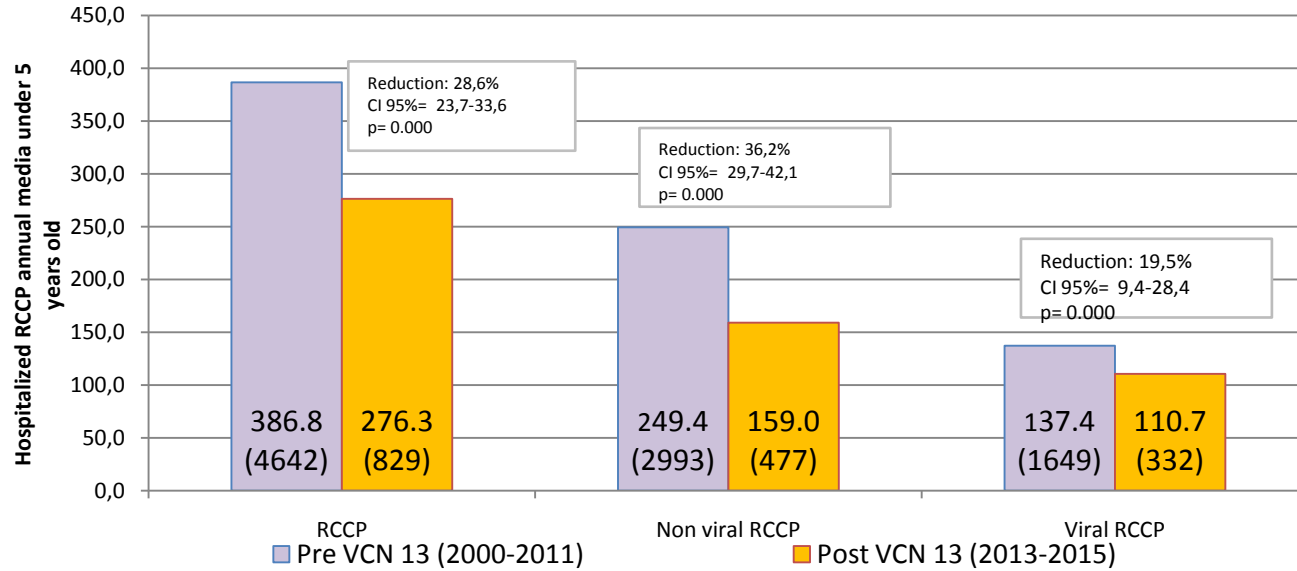


# Serie temporal de hospitalizaciones por neumonías consolidantes y circulación viral global en menores de 5 años. Años 2000 a 2015. (n=5808)

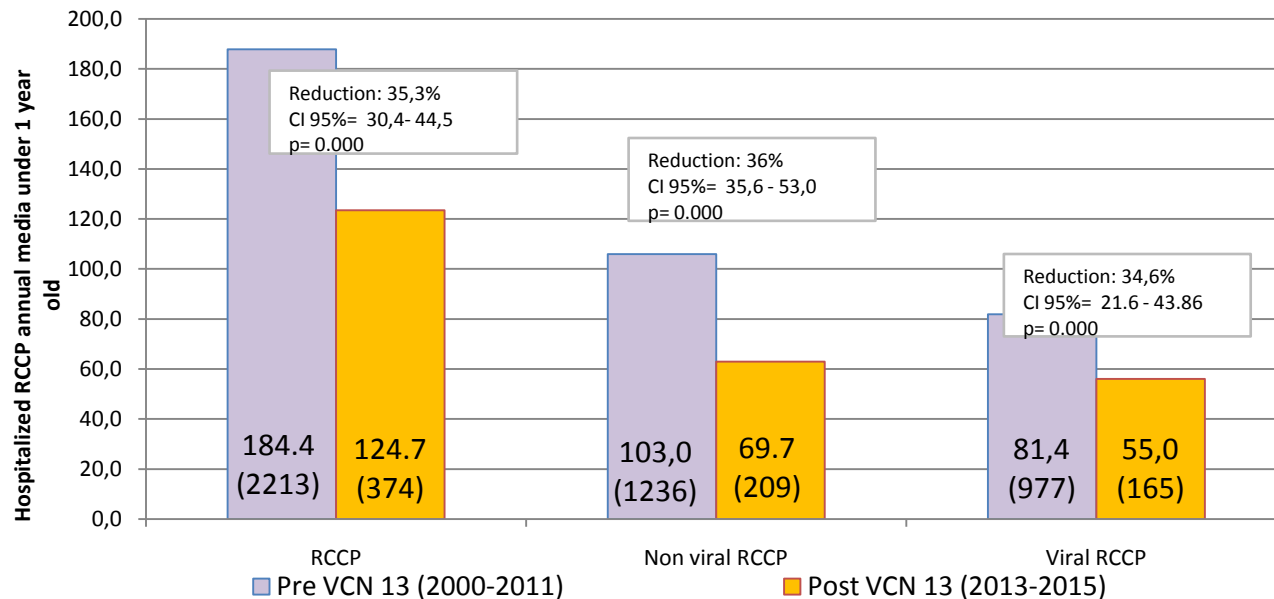


- ✓ La serie temporal de los casos de neumonías consolidantes y de circulación de los virus respiratorios mostró un patrón estacional con predominio invernal.
- ✓ Los períodos de máxima circulación viral coincidieron en todos los años con los períodos de mayor internación de casos de neumonía consolidante.

# Internaciones por NC virales y no virales en menores de 2 y 5 años. 2000-2015. Comparación de periodos Pre-V y Post-V.



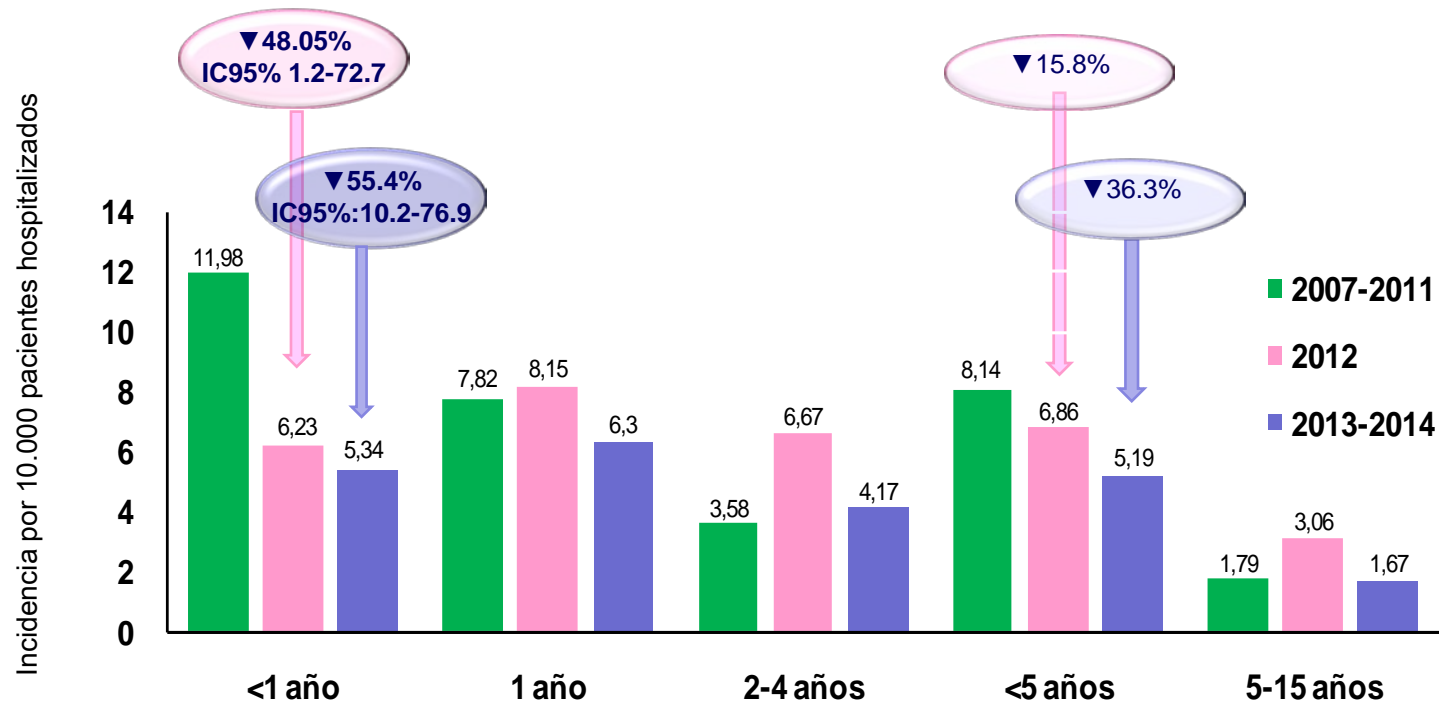
## Internaciones por NC virales y no virales en menores de 1 año. 2000-2015. Comparación de periodos Pre-V y Post-V.



La reducción de neumonías consolidantes global, con y sin rescate viral es significativa en todos los grupos etarios estudiados para el periodo estudiado.

# Estudio de Unidades Centinelas: Incidencia de Meningitis Neumocócica según Edad<sup>^</sup>

## Períodos Pre, de Intervención y Post Vacuna PCV13



- No se hallaron cambios significativos en la incidencia de Meningitis Neumocócica en el año de la introducción, ni en los pacientes >1 año en el período postVN.

# Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*: Diagnóstico etiológico

## Problemas:

1. La Rx es poco sensible para orientar etiología
2. Virus y bacterias producen patrones radiológicos que se superponen (Ej. Adenovirus)
3. Pueden coexistir virus respiratorio y bacterias en NAC (si el virológico es positivo compatibilizar con la clínica)
4. Hemocultivos positivos en tan solo 5 a 10 % de los casos
5. Falta de estandarización de diagnóstico rápido (IF)

# Definiendo neumonia neumococcica

Clinical diagnosis

Any severe pneumonia

Any Chest X-ray  
abnormality

Lobar consolidation/  
effusion

Culture-positive

La definicion de neumonia es el mayor desafio en los estudios de efectividad

Specificity for being bacterial

Pneumococcal pneumonia

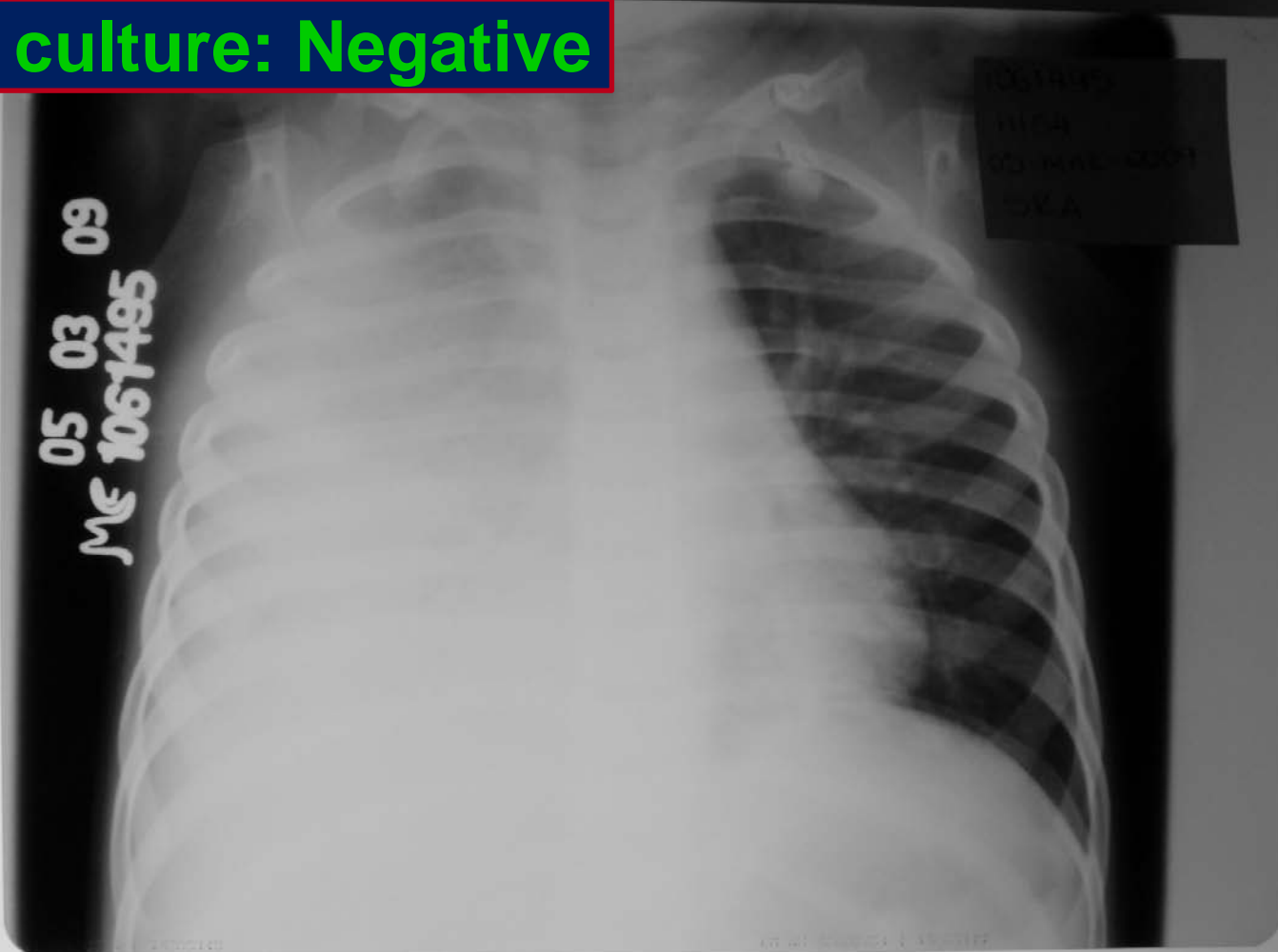


# Consolidated pneumonia

RAMIREZ ARRIETA SANTIAGO  
RAMIREZ IE (14154)

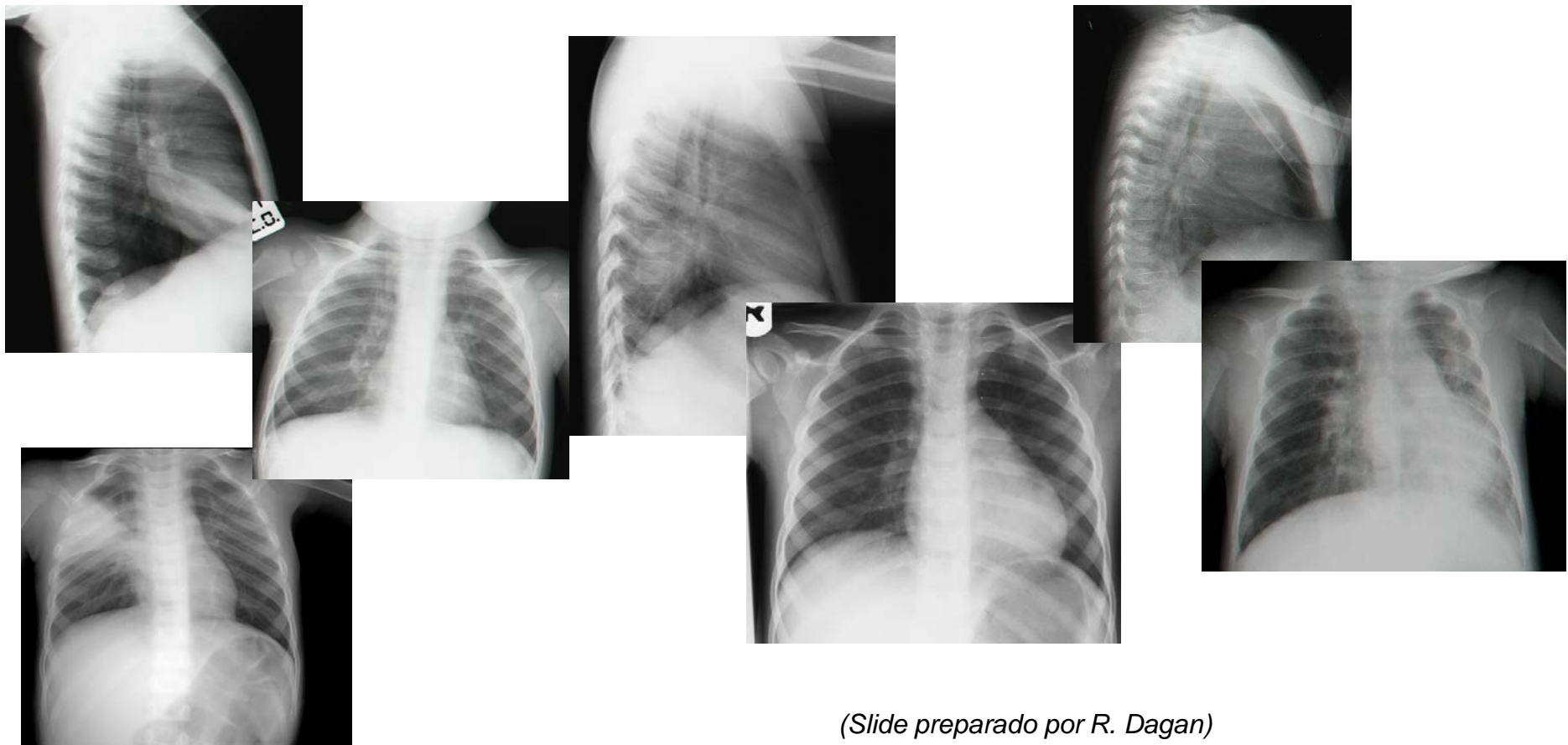
**Blood culture: Negative**

05 03 09  
ME 1061495



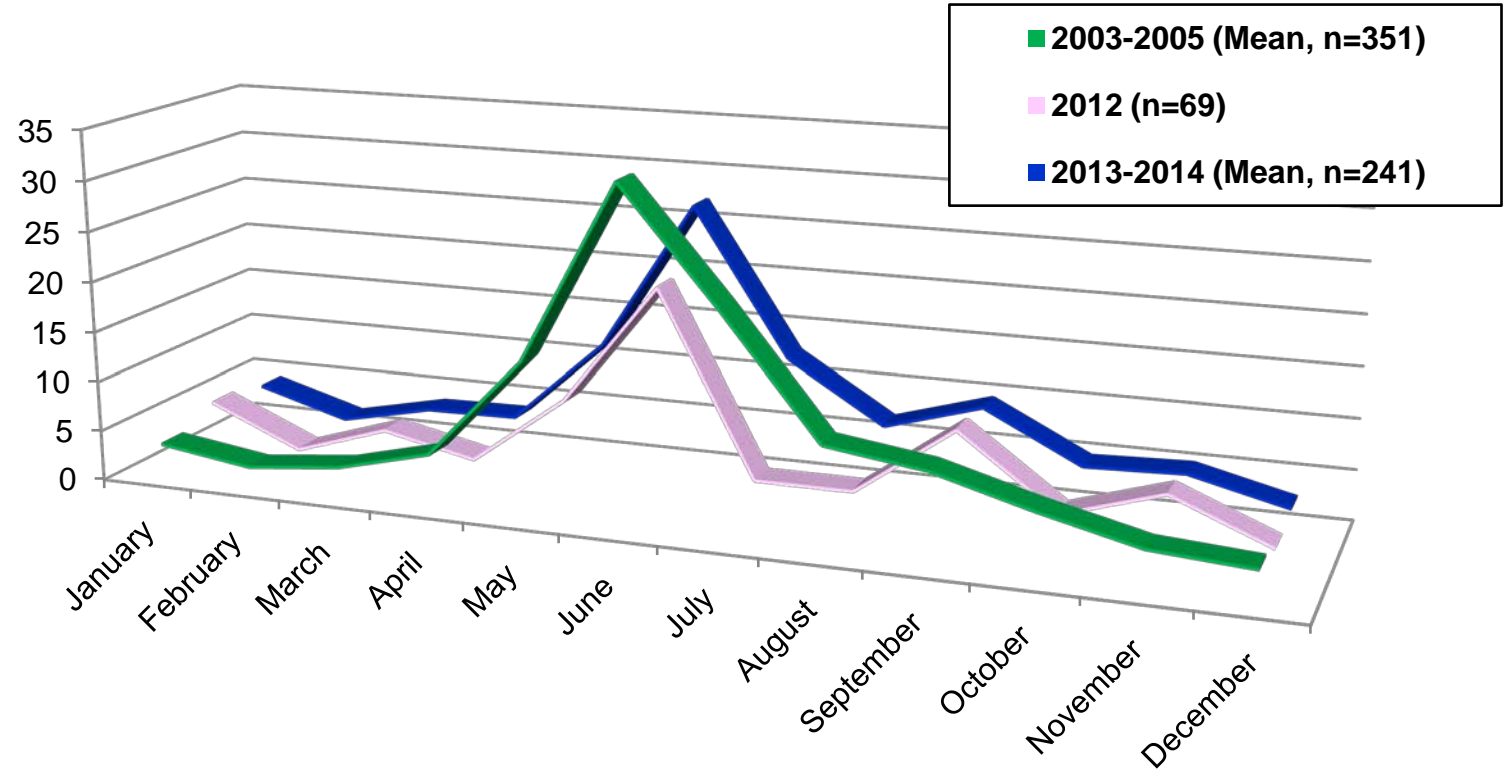
## Definición de neumonía acorde a los criterios de OMS (neumonía consolidante)

- Opacidad que ocupa una porción o todo un lobulo pulmonar o el pulmon entero que puede o no contener broncograma aereo.



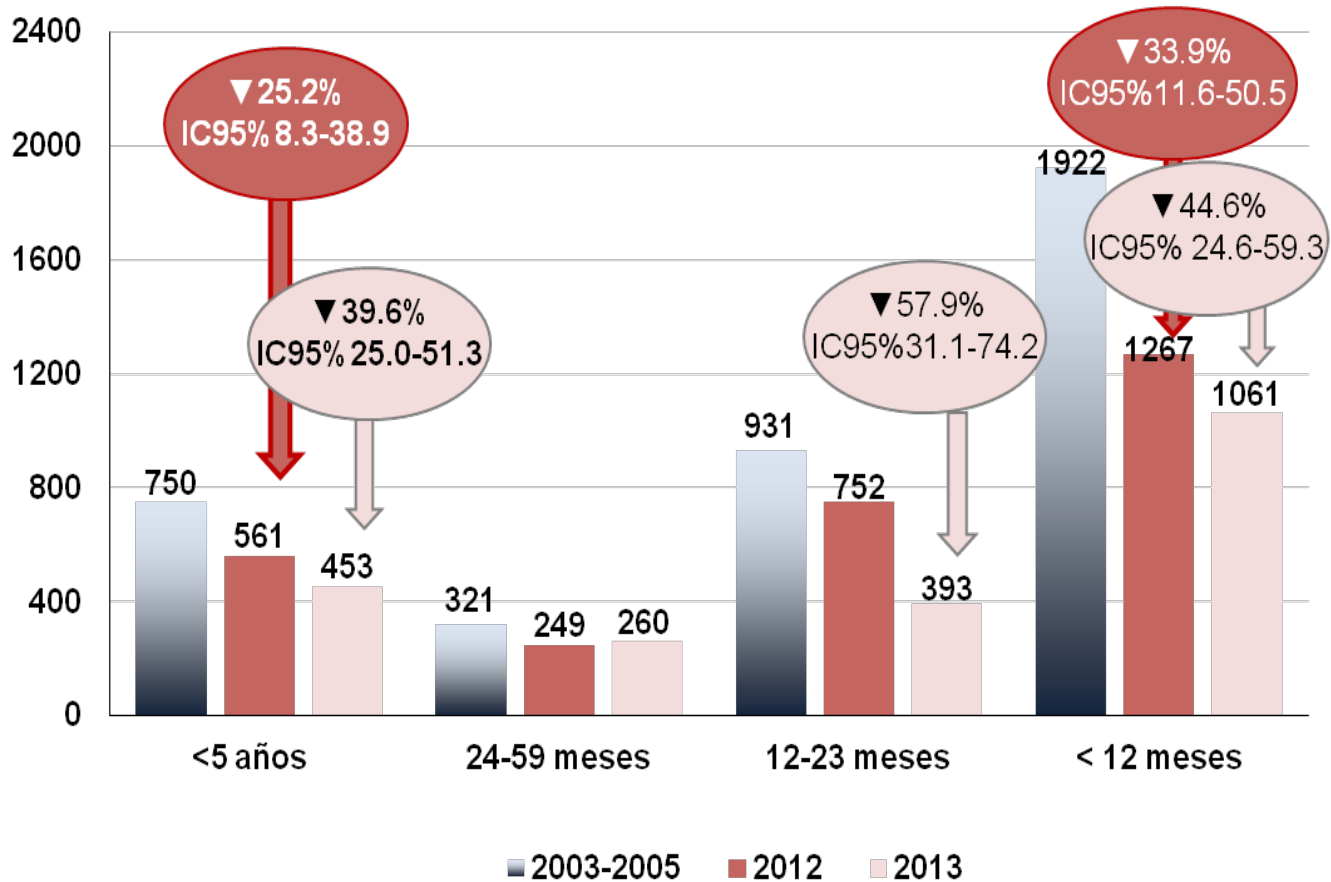
*(Slide preparado por R. Dagan)*

# Distribución de Casos de Neumonía consolidante e intersticial en Pilar,



# Incidencia de Neumonía Consolidante según Grupo Etáreo

## Efectividad de la Vacuna PCV13 en el partido de Pilar.



# Conclusiones

- Estudiar las diferentes hipótesis de los incrementos de incidencia de la enfermedad por Hib
- Optimizar las oportunidades de vacunación
- Mejorar las coberturas de vacunación

# Conclusiones

- Es fundamental medir la efectividad de las vacunas neumocócicas usando la metodología adecuada. Es importante también valorar el rol de los cuadros virales en pediatría cuando se mide la efectividad.
- Luego de la introducción de la PCV13 al calendario nacional de vacunas de Argentina, se observó una reducción rápida y significativa en la incidencia de Infecciones invasivas y neumonías aguda de la comunidad fundamentalmente en niños <1 año de edad.
- No se observaron aun cambios en edades mayores (protección de rebaño)
- Es fundamental alcanzar y sostener altas coberturas de vacunación para lograr impacto sobre la enfermedad en todos los grupos de edad.





*Gracias !!!!!!!*