

Impacto de las vacunas en enfermedad neumocócica: como medir efectividad

Dra. Angela Gentile

Infectóloga Pediatra
Jefa de Epidemiología
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"

Metas del Milenio y de OMS



Una de las Metas del Milenio es de reducir la mortalidad en niños < 5 años un 66% para el 2015 en comparación con el 1990.



La meta de la OMS es una reducción de 2/3 en muertes inmunoprevenibles en niños para el 2015 en comparación con el 2000.

Los datos disponibles sugieren que la introducción de la vacuna neumocócica conjugada a los esquemas nacionales de inmunización tendría un impacto considerable en la enfermedad neumocócica y la mortalidad infantil.

Vacunas conjugadas neumocócicas (PCVs)

PCV7

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

CRM₁₉₇ Proteína transportadora [toxóide diftérico modificado]

PCV10

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

1, 5, 7F

Proteína D del HiNT

Proteína D del HiNT

PCV13

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

1, 5, 7F

3, 6A, 19A

CRM₁₉₇ Proteína transportadora [toxóide diftérico modificado]

Vacunación contra neumococo en Argentina

Población objetivo

Niños menores de 1 a: VCN13

Niños entre 12 a 24 m: VCN13

Personas entre 2 a 18 años con FR: VCN13 + VPN23

Personas de 19 a 64 a con FR: VPN23

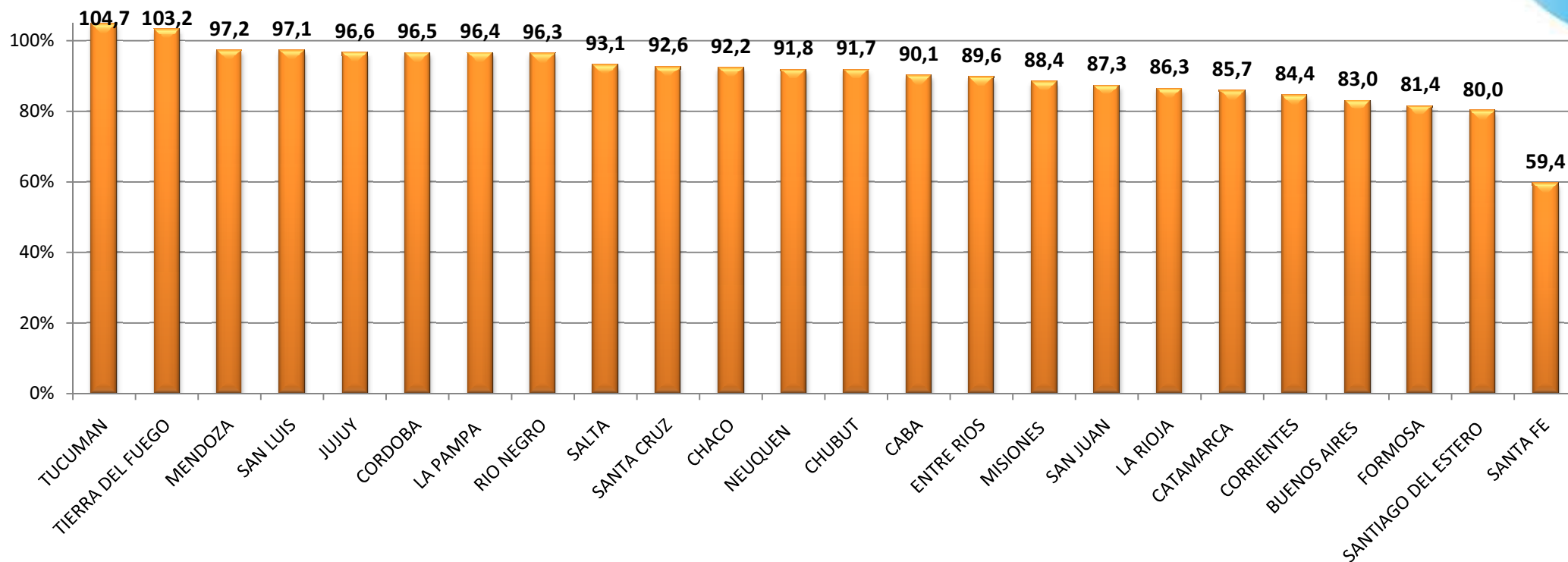
Mayores de 65 años: VPN23



COBERTURA VCN 13- SEGUNDA DOSIS - 0 a 12 MESES

Argentina 2013 – Datos parciales

COBERTURA NACIONAL: 86,4% (629.627 dosis)

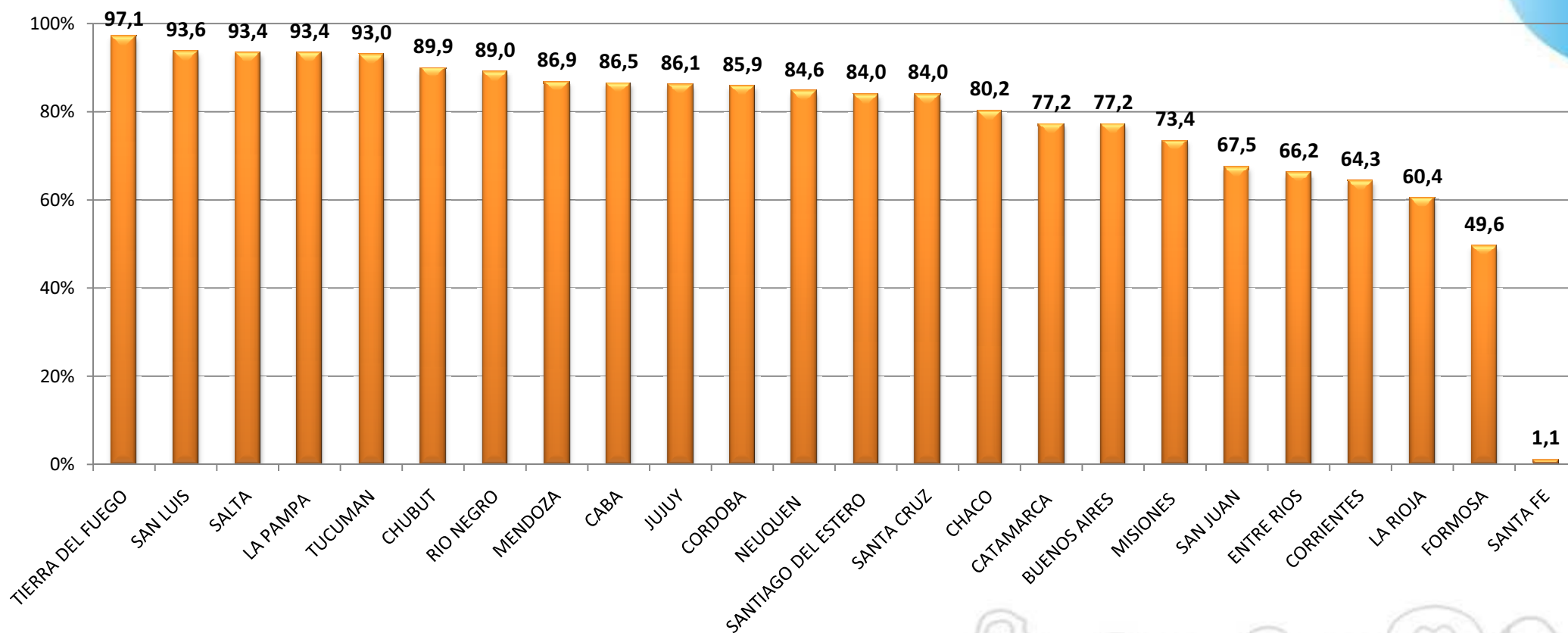


Fuente: ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación



COBERTURA VCN 13 - Refuerzo Argentina 2013 – Datos parciales

COBERTURA NACIONAL: 74,6% (543.745 dosis)



Fuente: ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación



**Indicadores de enfermedad neumococica
para medir efectividad.**

Indicadores epidemiológicos

Eficacia no es lo mismo que efectividad

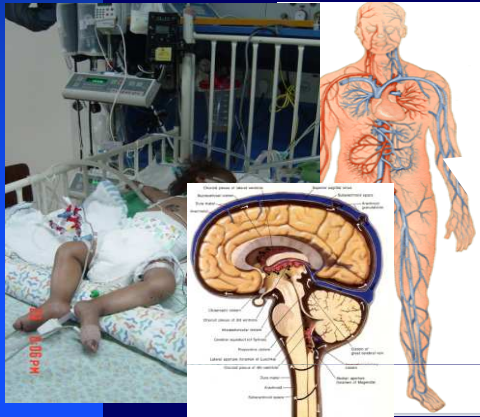
Proteccion indirecta

Inmunidad de rebaño



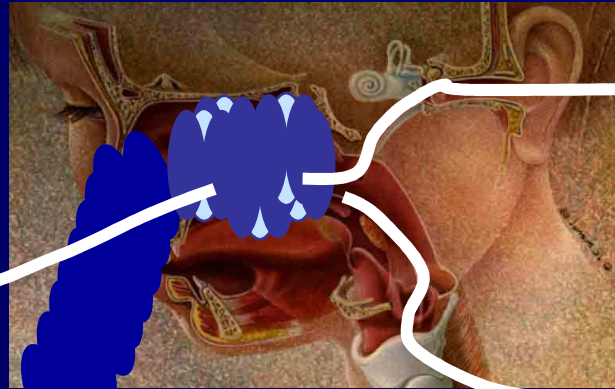
**Es dependiente del efecto de las Vacunas
conjugadas sobre la portación**

Pneumococcal Disease Endpoints

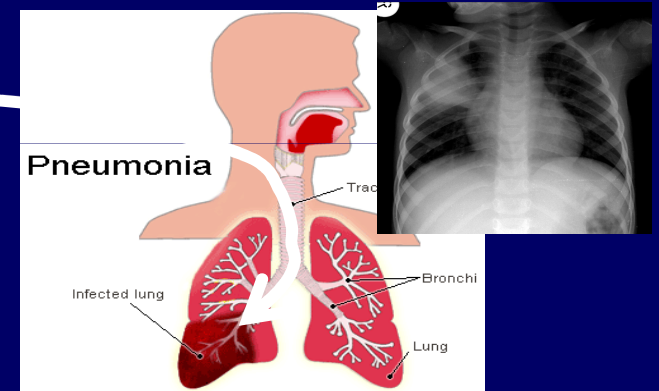
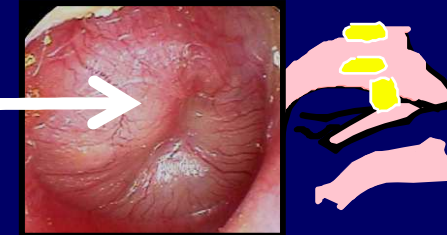


Invasive infections

- Sepsis
- Meningitis
- Bacteremic pneumonia



Carriage & spread to other individuals



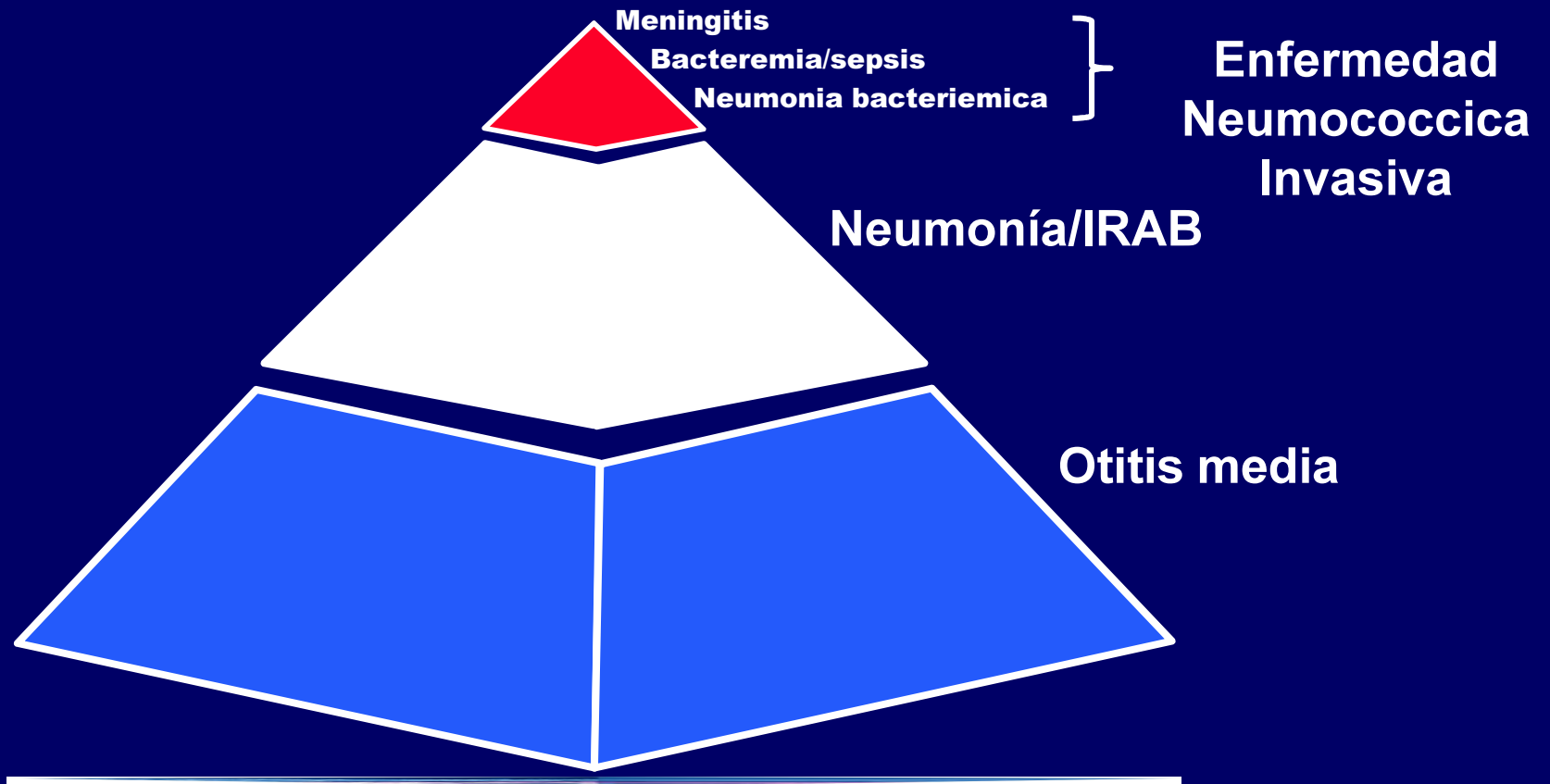
Mucosal infections

- Otitis media
- Sinusitis
- Conjunctivitis
- Pneumonia

Antibiotic resistance



Enfermedad Neumococcica en niños



Studies on **Pediatric** Invasive Pneumococcal Diseases in Latin America

Author	Country, City	Period	Design	Age group	Incidence (cases/10 ⁵)
Levine, M et al (1998)	Chile, Santiago	1994-1996	Prospective hospital-based	<60m	40-50
Lagos, R et al (2002)	Chile, Santiago	1999-2001	Prospective population-based	6-<36m	33.9
Gutierrez, RU et al (2003)	Costa Rica, San José	1995-2001	Retrospective hospital-based	<13ys	1.8
Tregnaghi, M et al (2006)	Argentina, Cordoba	1999-2002	Prospective population-based	2-23m	206.8
Abarca, K et al (2008)	Chile, Chillán	2001-2002	Prospective hospital-based	2-24m	110
	Chile, Valparaiso				288
Pirez, MC et al (2011)	Uruguay, Montevideo	2005-07 (pre-vac)	Retrospective hospital-based	<14y	61
	7-val effectiveness	2009 (pos-vac)			31.6
Arguedas, A et al (2012) (LEAP)	Costa Rica, San José	2007-2009	Prospective population-based	28d-<36m	46.0
Andrade, AL et al (2012) (LEAP)	Brazil, Goiânia	2007-2009	Prospective population-based	28d-<36m	57.5
Benavidis, JA et al (2012) (LEAP)	Bogotá, Colombia	2006-2008	Prospective population-based	28d-<36m	78.8
Valenzuela, MT et al (2009)	Systematic review	1990-2006	Pneumonia by Spn	<2y	51
	Latin American		Pneumonia by Spn	<5y	34
	(Bra, Chi, Arg)		Bacteremia by Spn	<2y	12
			Sepsis by Spn	<5y	5

Population-based surveillance for IPD in children in Latin America (LEAP study): San José, Bogotá and Goiânia

Characteristics	San José Costa Rica	Bogotá Colombia	Goiânia Brazil
Age group	28d-<36m	28d-<36m	28d-<36m
Period	2007-2009	2006-2008	2007-2009
Median age	14.5m	13m	14m
Target population	65,285	81,173	112,969
Subjects enrolled (in- and out patients)	8,801	8,261	14,509
IPD incidence (10 ⁵) (culture + PCR)	46.0	78.8	57.5

Andrade, ALS et al. , Vaccine , 2012; Benavides, JA et al., Vaccine, 2012; Arguedas, A. et., Vaccine, 2012.

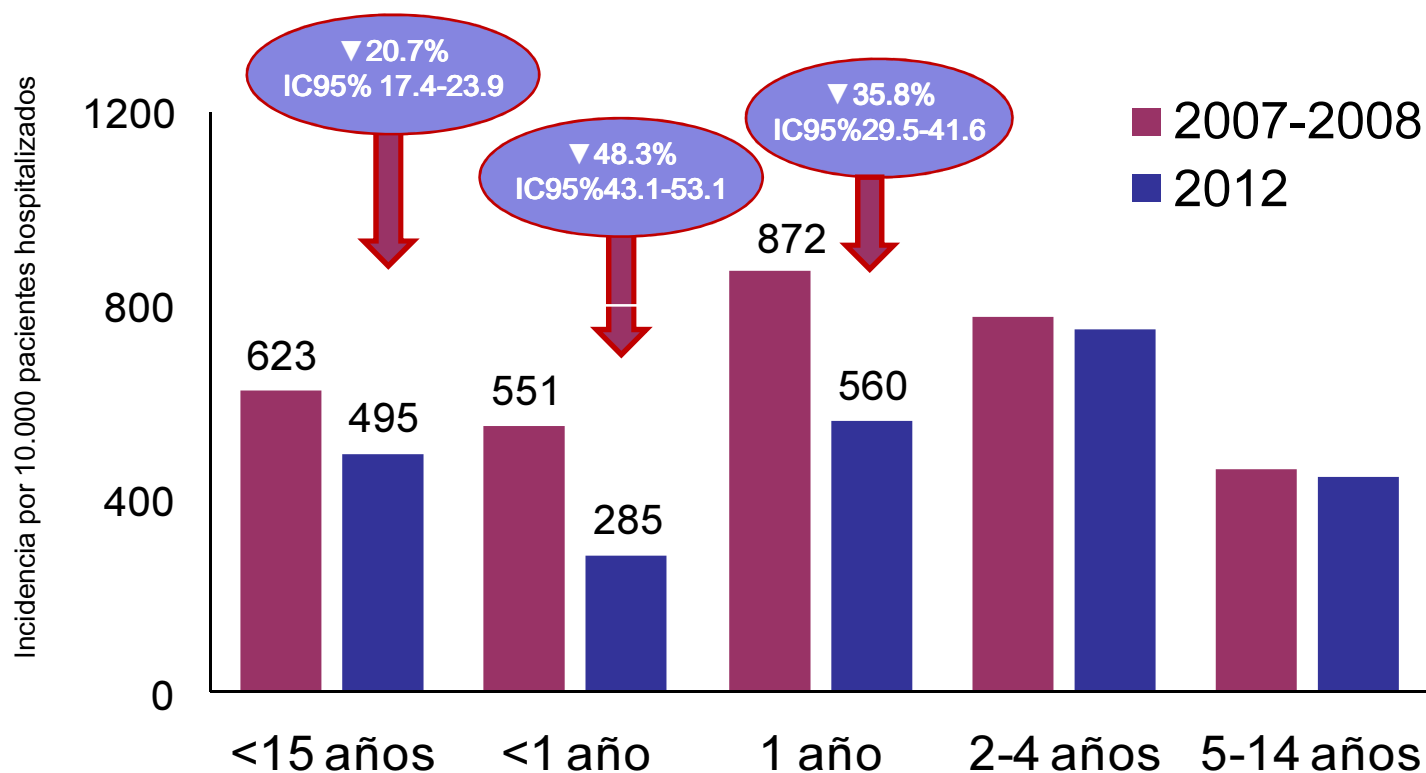


Primer año de la introducción de vacuna PCV13 al calendario en Argentina: Vigilancia hospitalaria de neumonía: Estudio de unidades centinelas



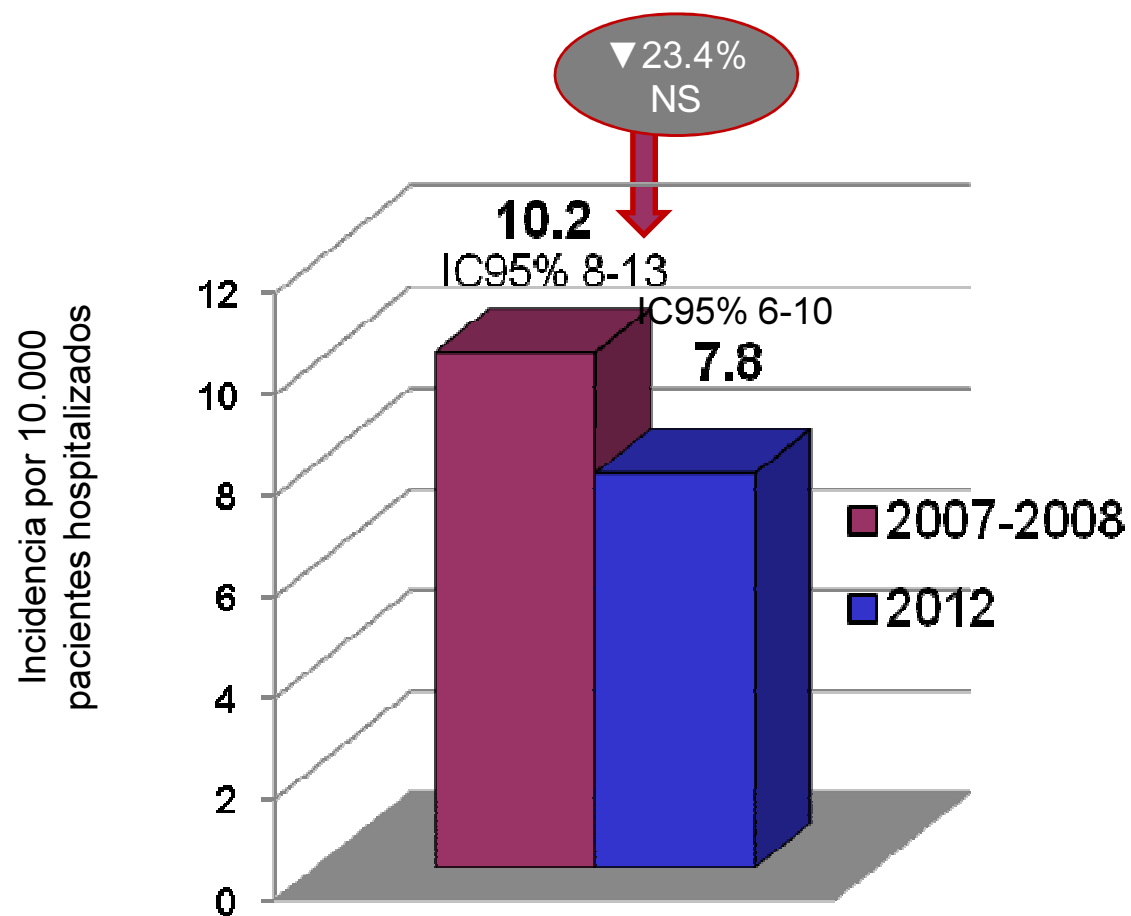
Gentile et al, ISPPD, 2014.

Incidencia de Neumonía consolidante según edad Comparación Pre y Post Introducción de la Vacuna PCV13

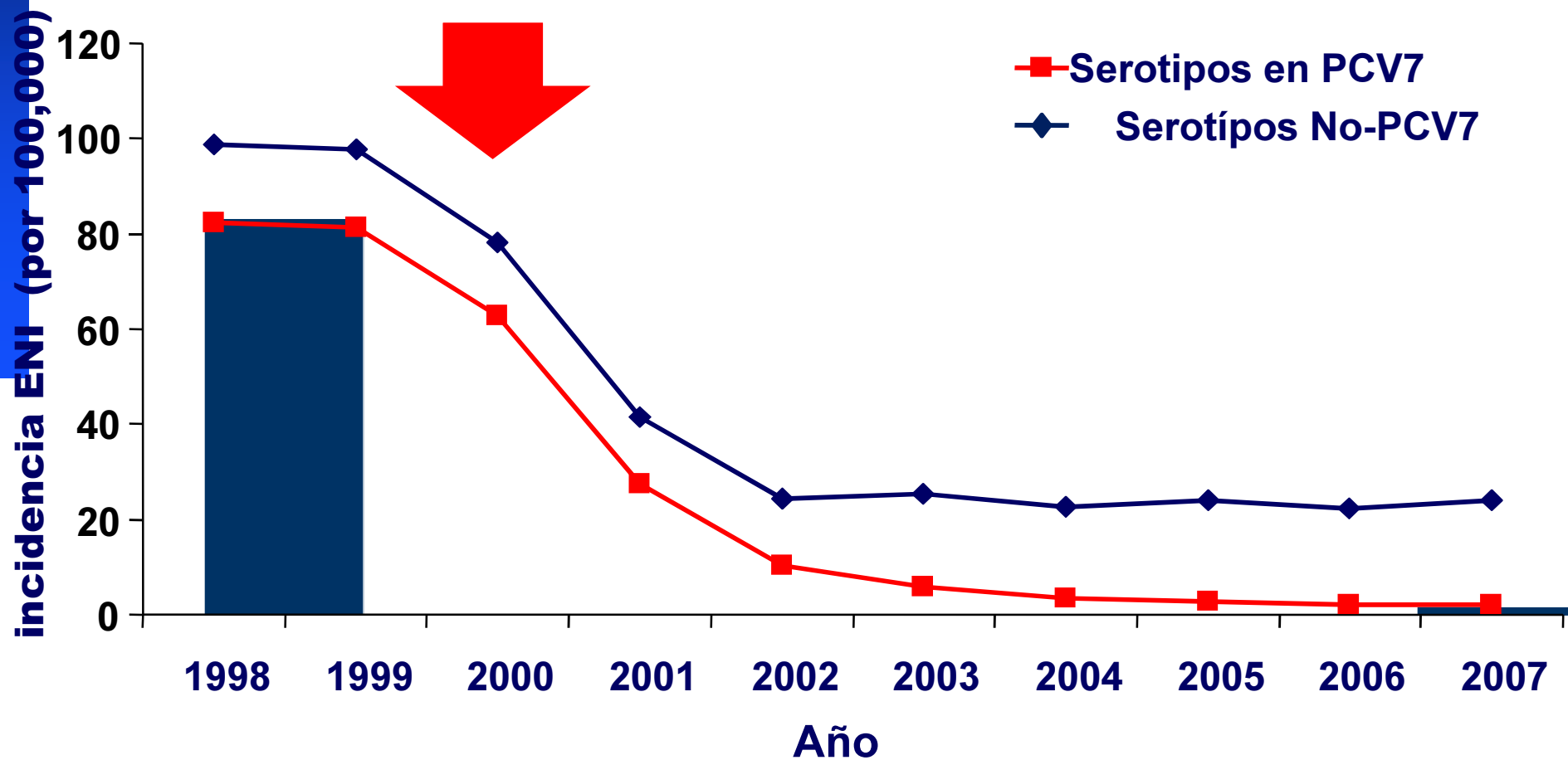


• *Gentile et al, ISPPD 2014*

Incidencia de Neumonía Neumocócica en 6 Hospitales Comparación Pre y Post Introducción de la Vacuna PCV13



Tasas de Enfermedad Neumococcica invasiva (ENI) en Niños <5 años, USA, 1998-2007



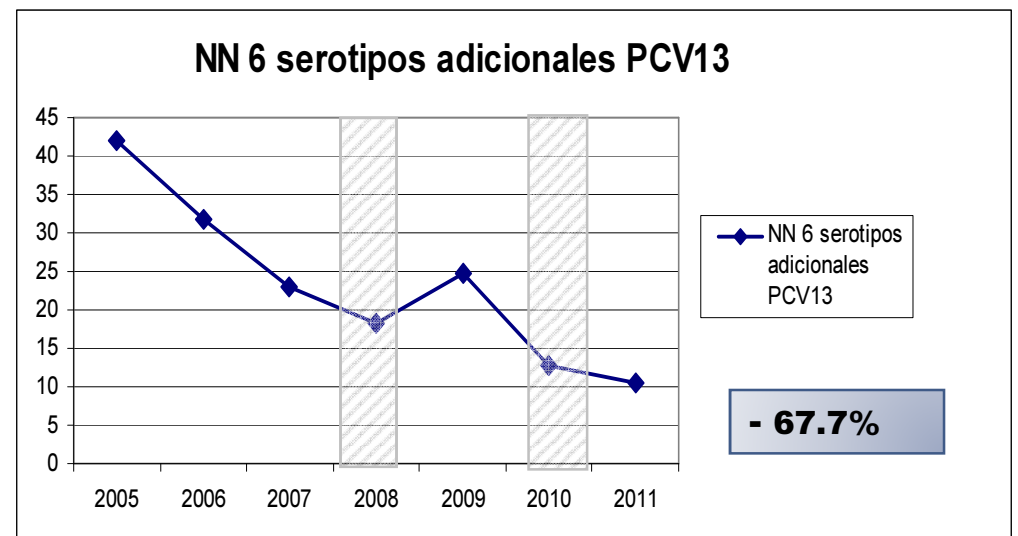
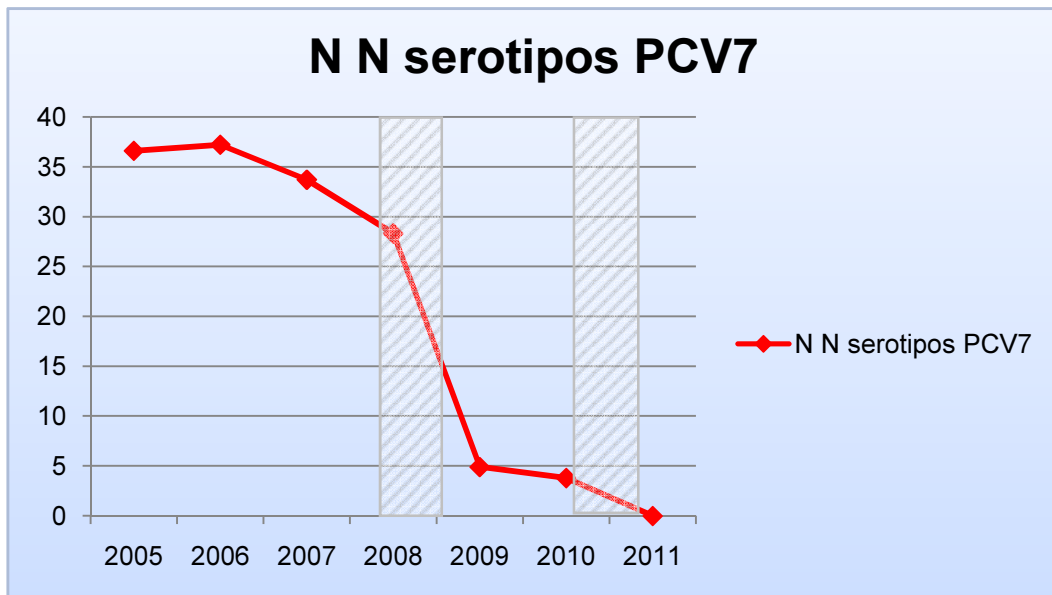
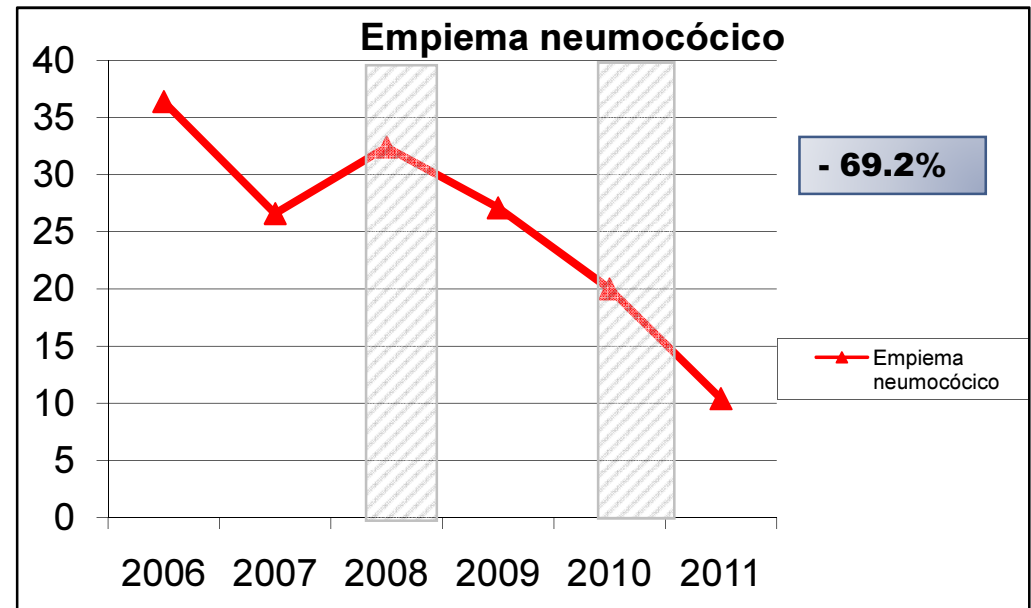
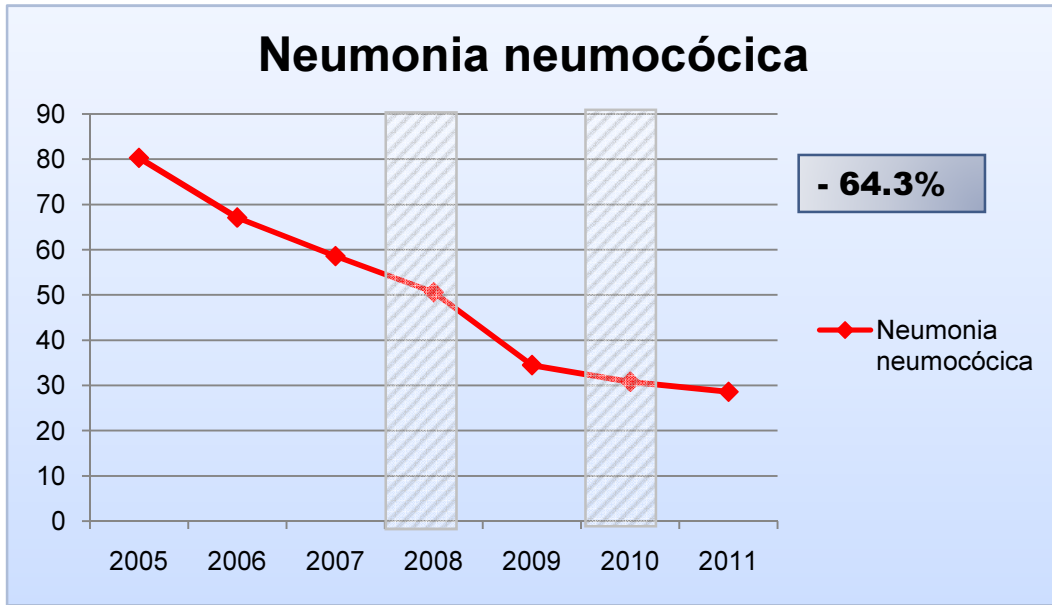
Whitney C. http://sabin.org/files/dr_presentations/Whitney.pdf. Accessed February 2, 2009.

Incidencia de Neumonías (por 10.000 egresos) <2 Años, Uruguay

Diagnostico	2005-2007 Pre PCV7/ PCV13	2011 Post PCV7/ PCV13	% Reduccion
NAC*	921 (865-979)	222,3 (194-250)	- 75,9 ‡
Empiema	111 (92-133)	34,2 (23 – 45)	- 69,2‡
Neumonía neumococcica†	61 (47-78)	21,8 (20-40)	- 64,3‡

***Diagnóstico clínico y radiológico (neumonía con consolidación): †Aislamiento de *S. pneumoniae* de sangre y/o líquido pleural; ‡Reducción estadísticamente significativa, $P<0.05$.**

Incidencia 10,000 Hospitalizaciones en niños < 2 años HP-CHPR, 2005-2011, Uruguay



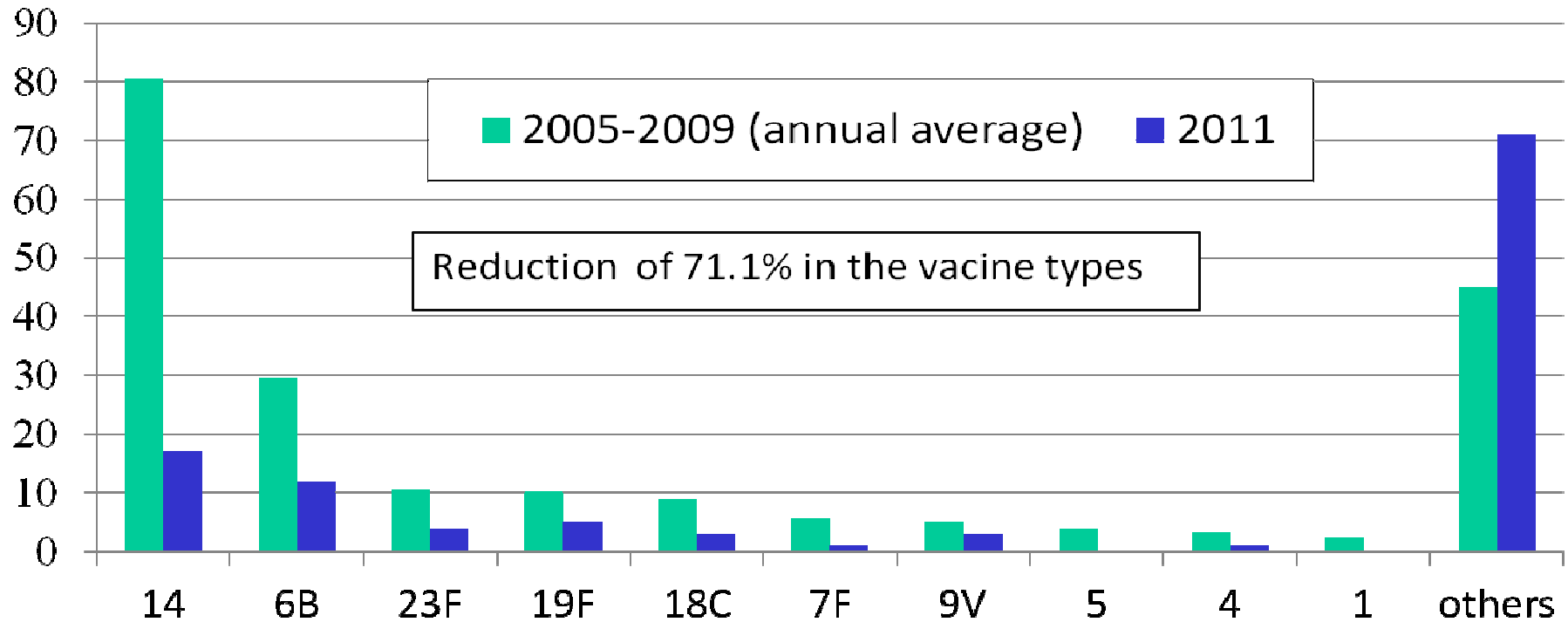
Que rol ha cumplido SIREVA en Latinoamérica?

- 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!!!

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* antes y despues de la introducción de vacuna 10 valente en Brasil en niños < 2 años

Introduccion de la vacuna: 2010

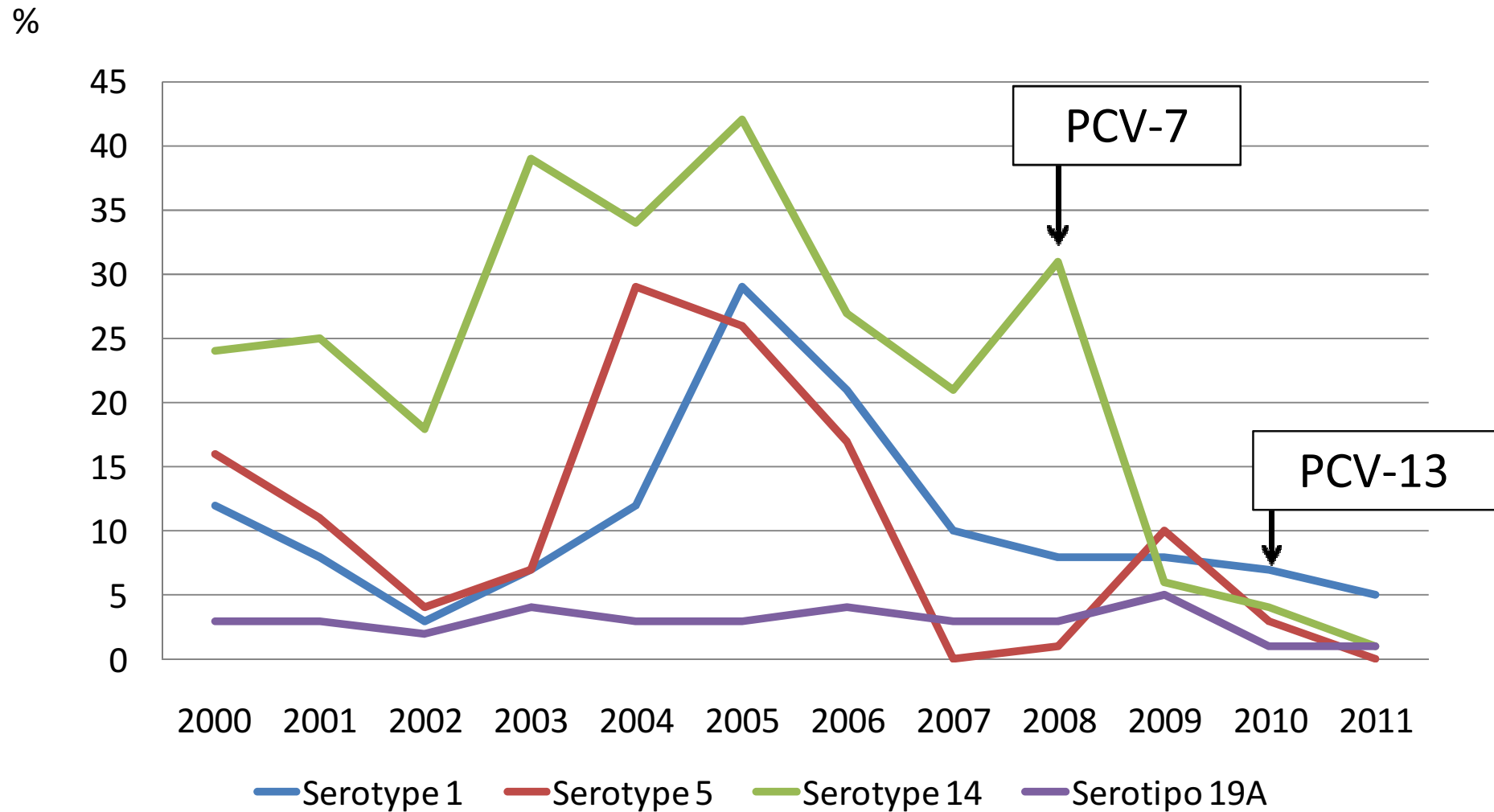


SIREVA II

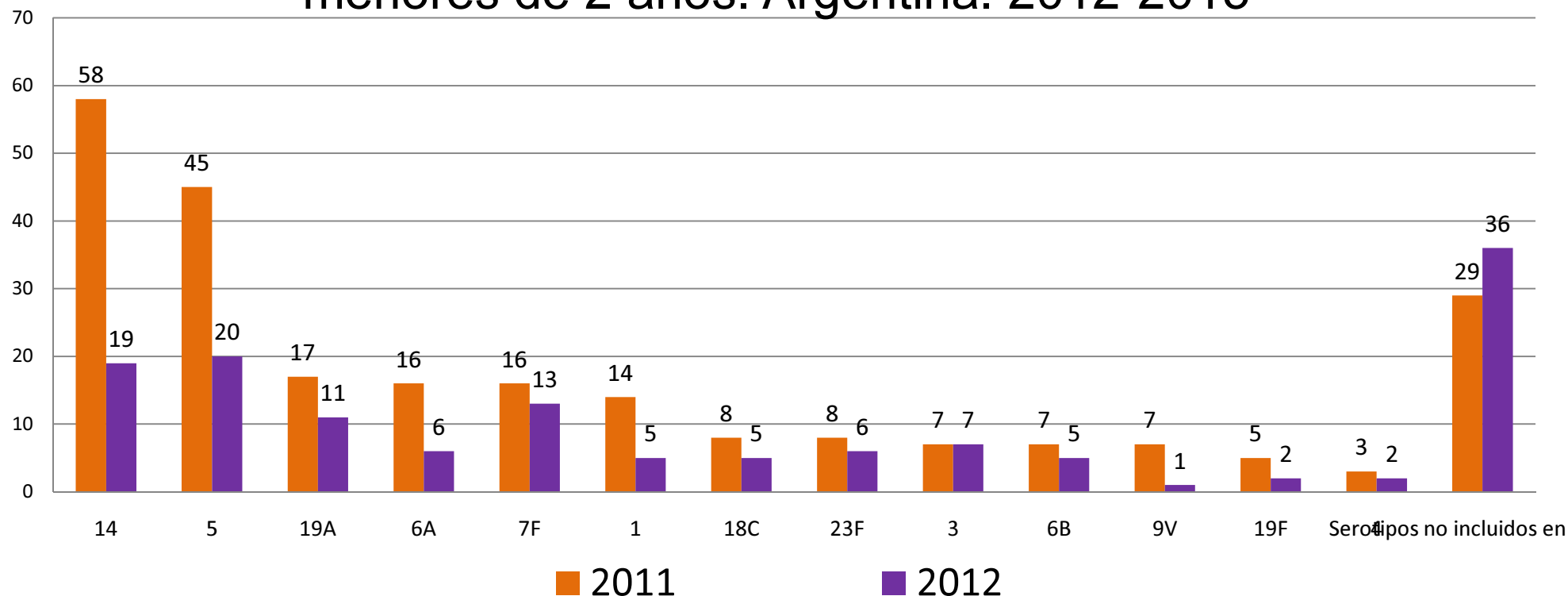


Made by MCC

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

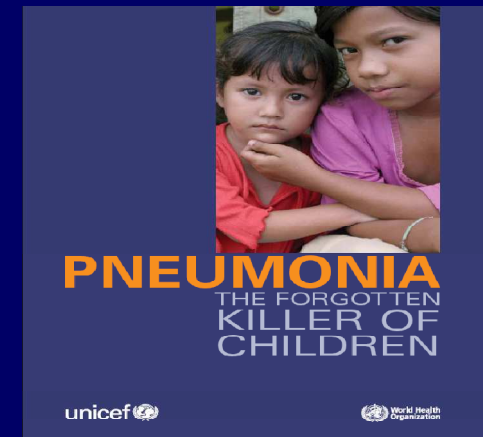
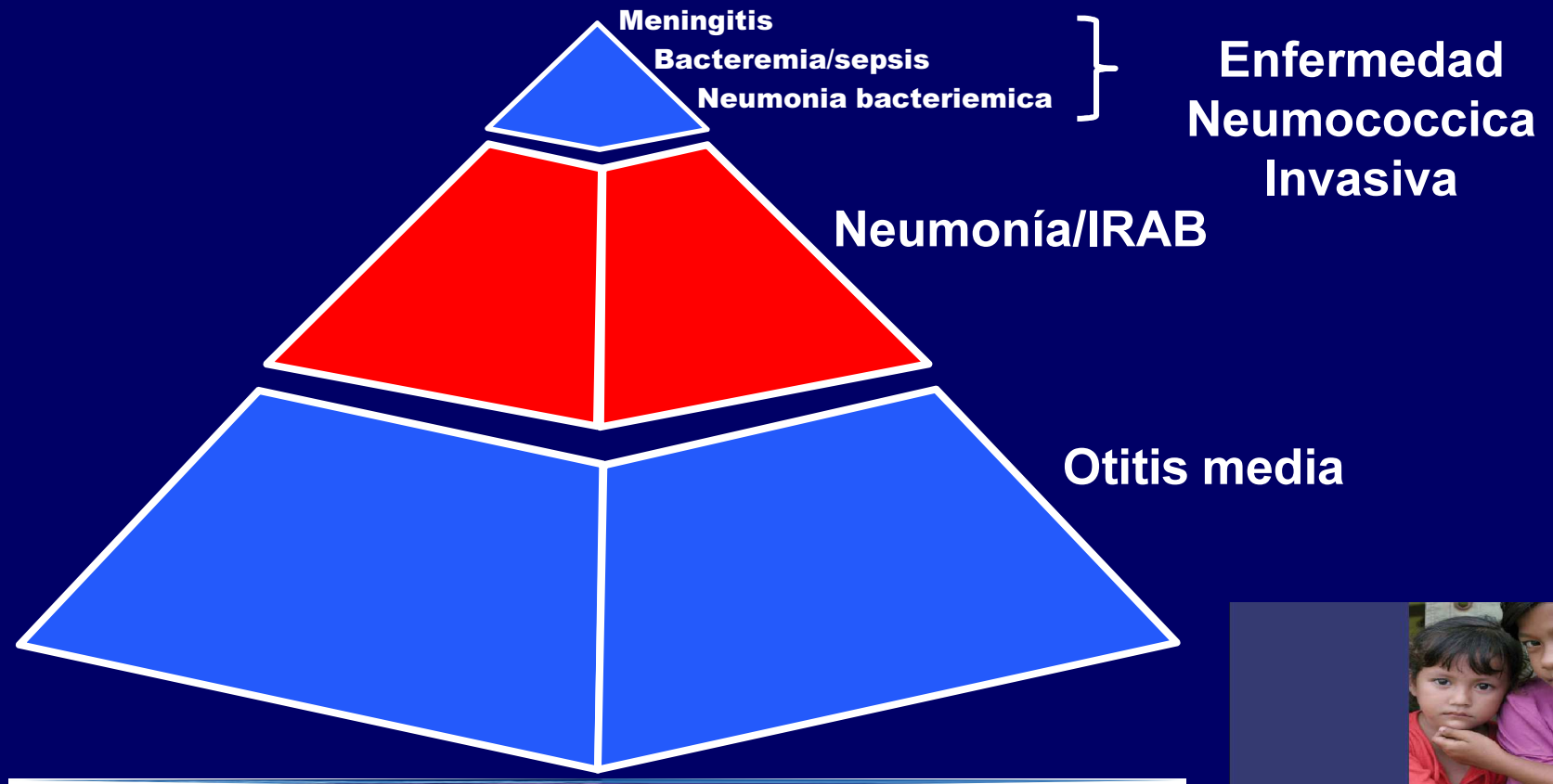


Distribución de serotipos aislados en ENI en niños menores de 2 años. Argentina. 2012-2013

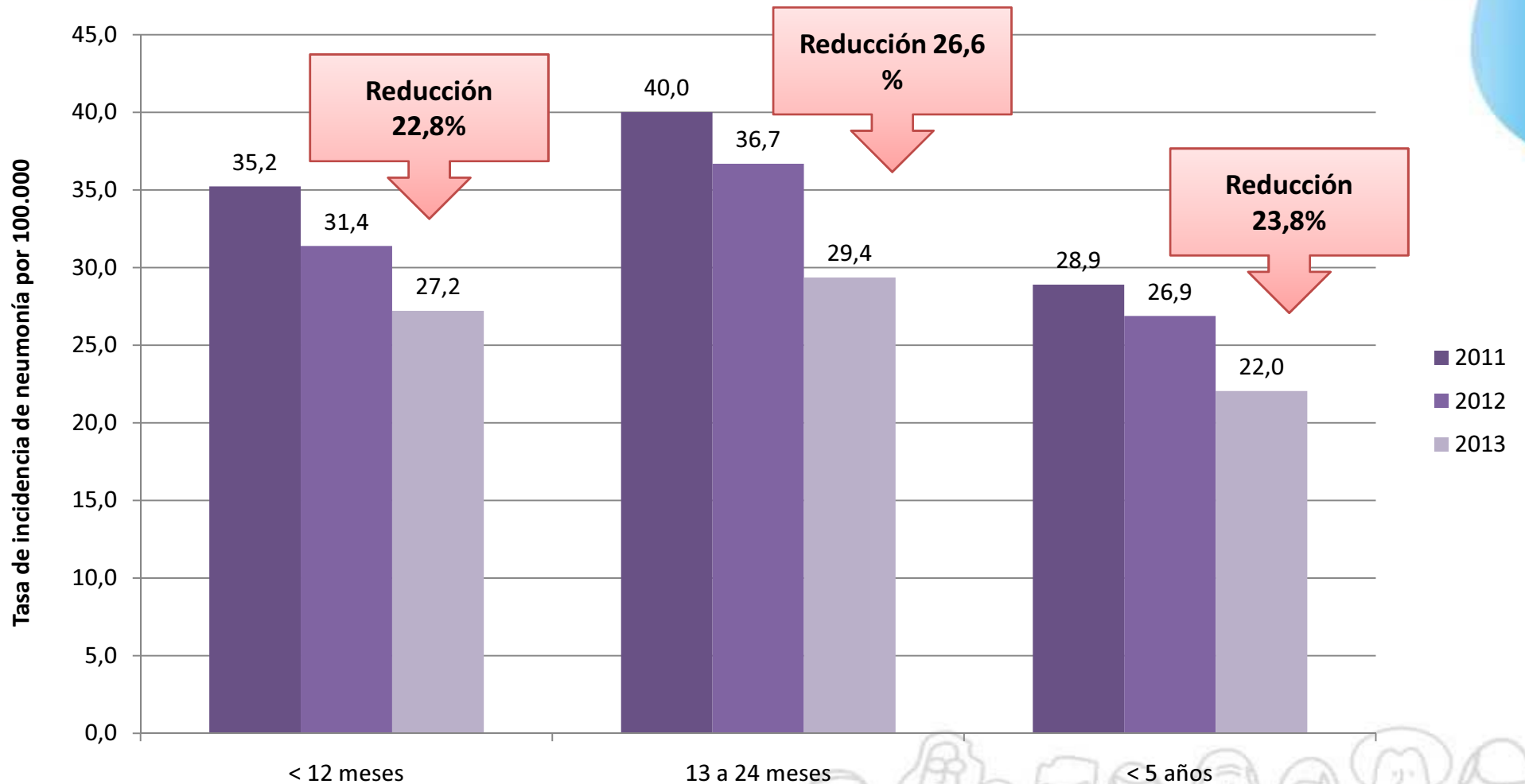


Se identificaron 33 serotipos causantes de ENI: los serotipos incluidos en la VCN13 se redujeron de 87,9 % a 73,9 % ($p < 0,001$); el serotipo 14 se redujo de 24,1% a 13,7% ($p = 0,01$), mientras que los serotipos no incluidos en la VCN13 se incrementaron del 12,1% al 26,1 % ($p < 0,001$).

Enfermedad Neumococcica en niños



Incidencia de neumonías en menores de 5 años. SE 1-52 Argentina 2011 - 2013.



Fuente: SNVS – C2 - ProNaCEI.



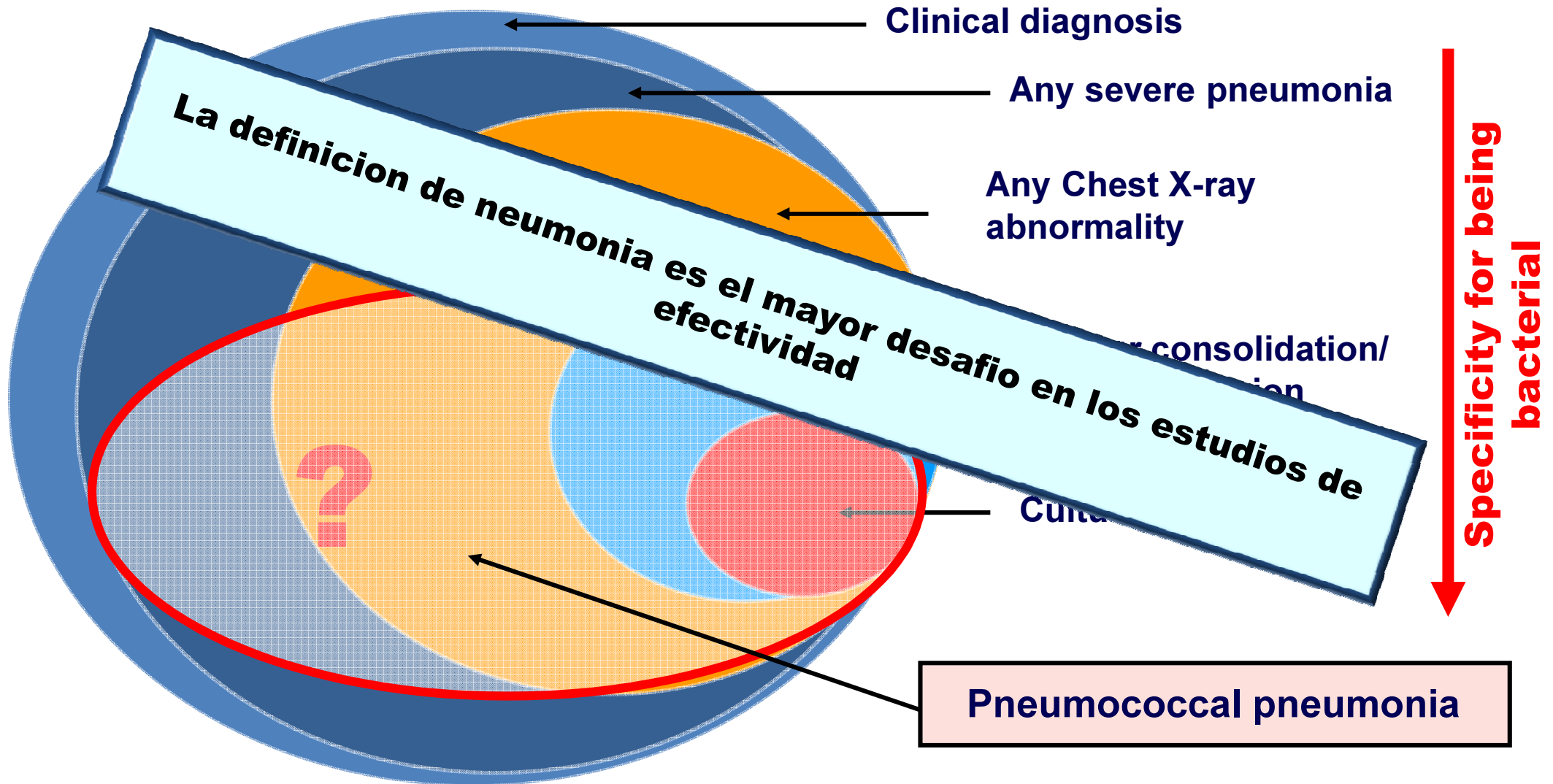
Reducción de 25% en neumonías en menores de 2 años

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)

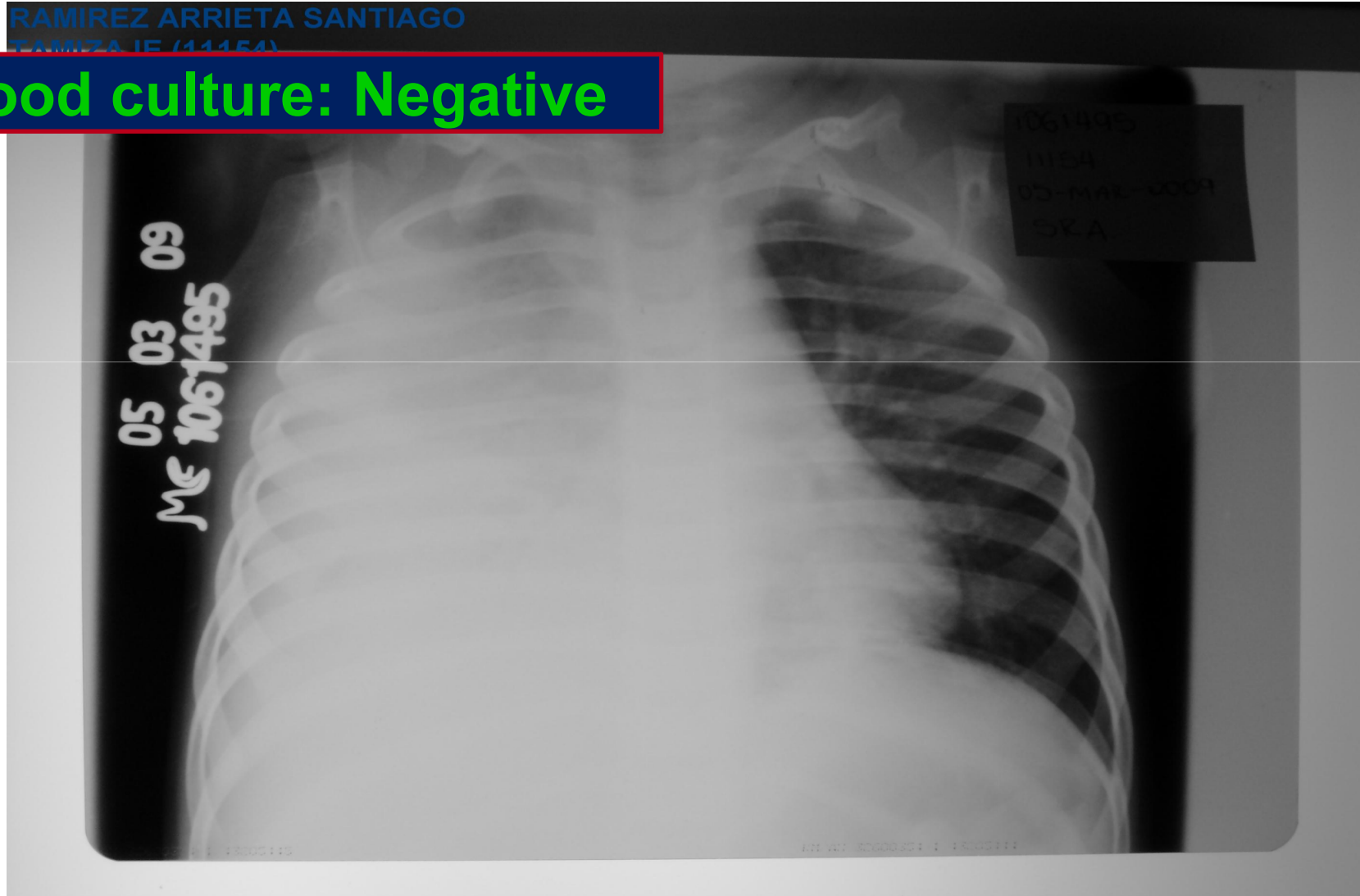
Definiendo neumonia neumococcica



Consolidated pneumonia

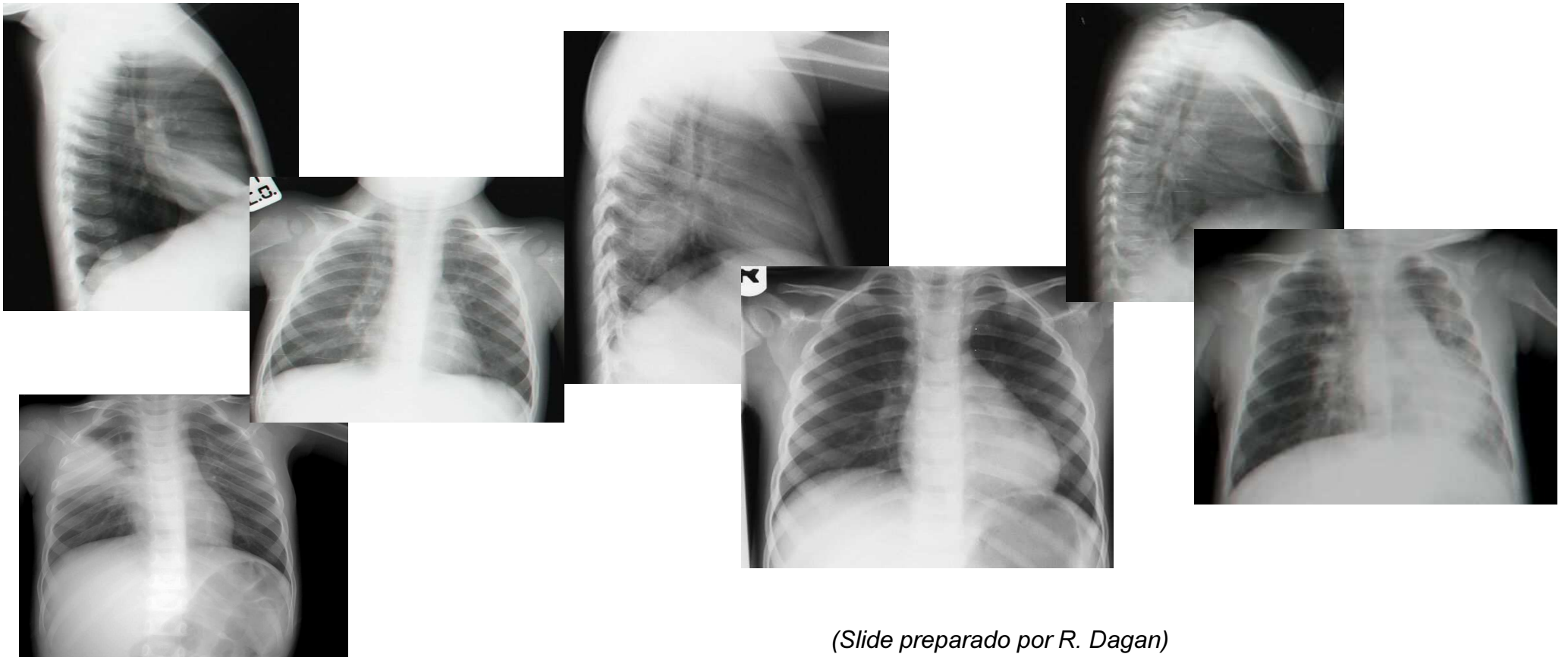
RAMIREZ ARRIETA SANTIAGO
TAMPA, FL (11154)

Blood culture: Negative



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.



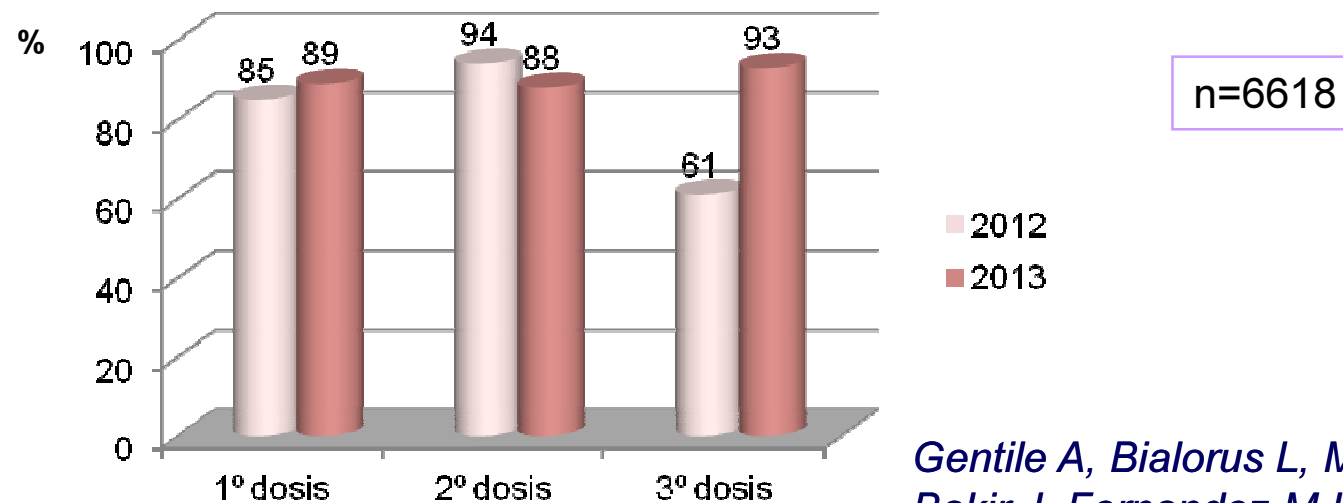
(Slide preparado por R. Dagan)

Estudio de carga poblacional en Pilar



Partido de Pilar	
Población	299.077 habitantes
Niños <5 años	30.475
Atención médica	-Htal de Niños R. Falcon. -Htal Juan Sanguinetti -Htal Austral (privado)

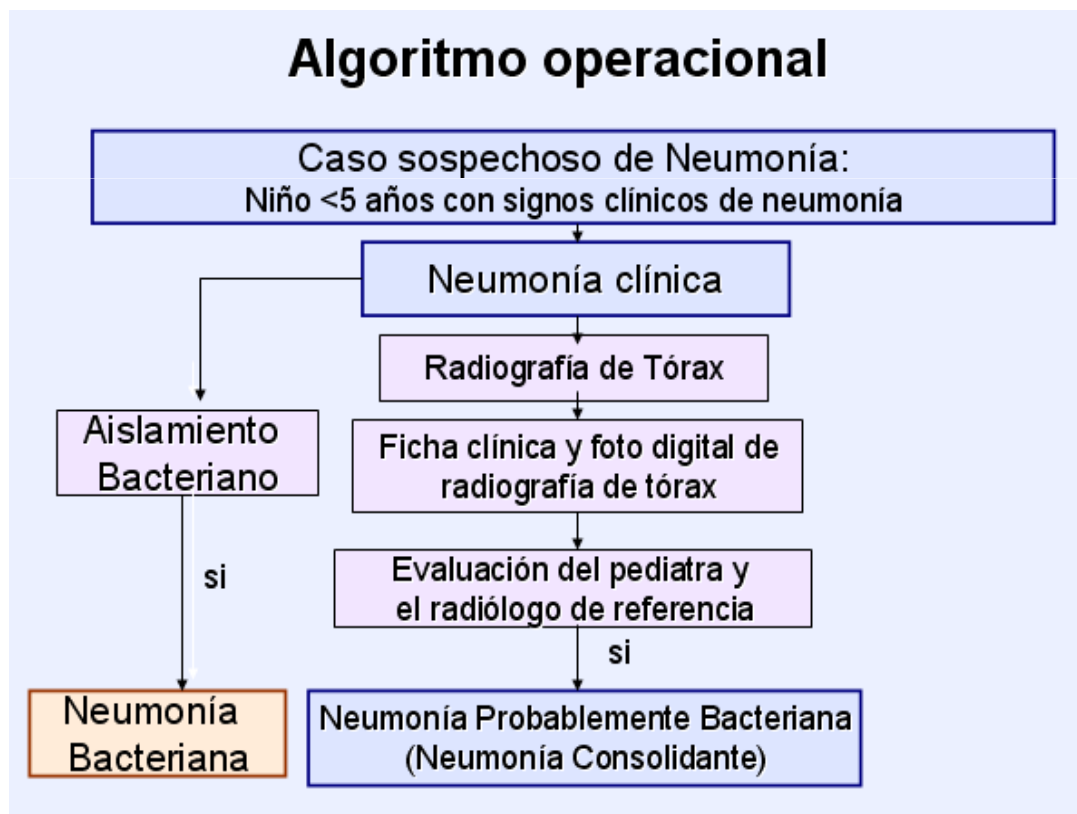
Cobertura de PCV13 en el Partido de Pilar



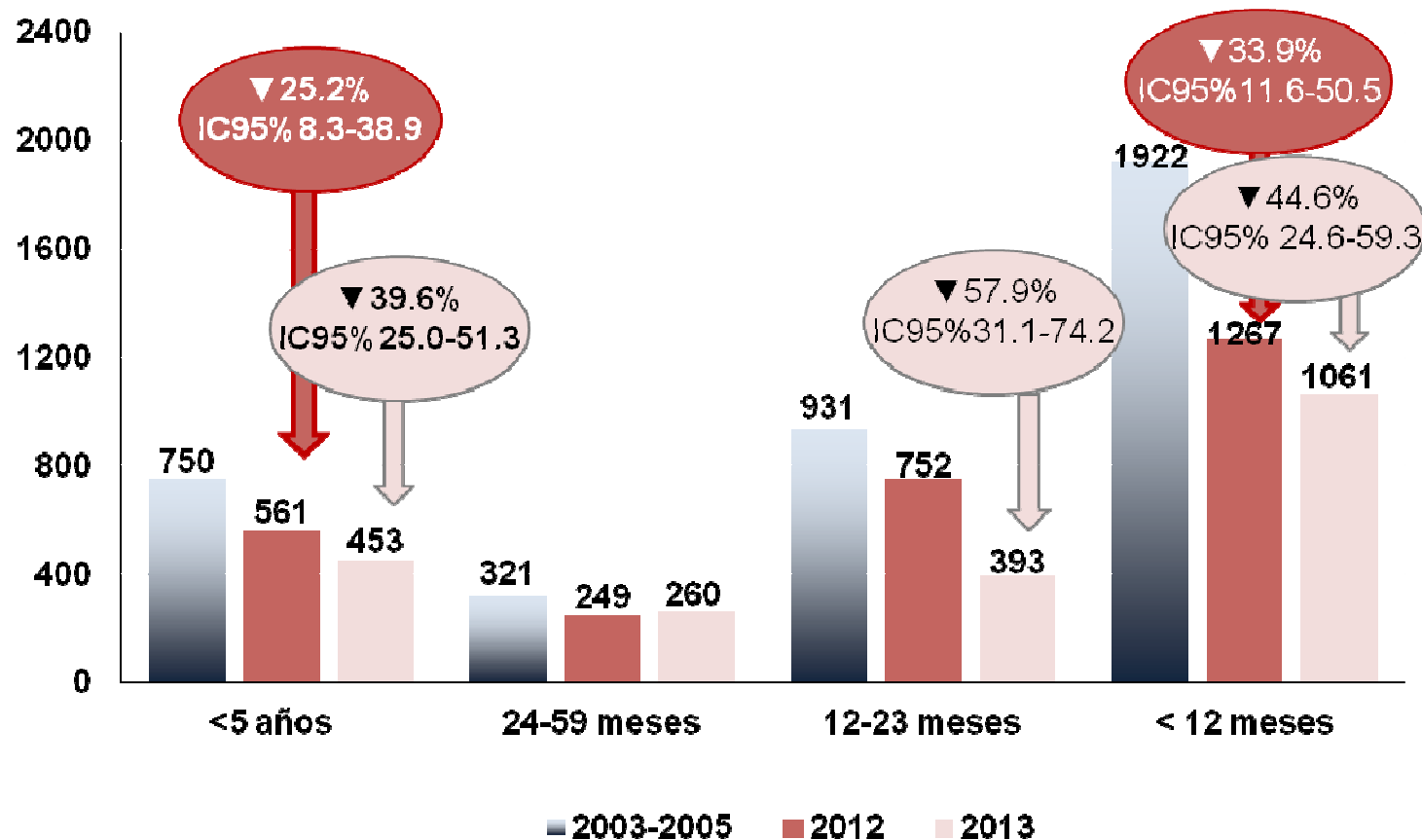
Gentile A, Bialorus L, Mirra D, Bakir J, Fernandez M ISPPD, 2014.

Estudio de carga poblacional en el partido de Pilar

- **Diseño de Estudio:** Estudio prospectivo de base poblacional, después de la introducción de la vacuna PCV13 en el Calendario nacional de Inmunizaciones.
- **Criterios de inclusión:** Todo niño <5 años con signos clínicos de neumonía residentes del Partido de Pilar, atendidos en hospitales de referencia entre Enero 2012 y Diciembre 2013.

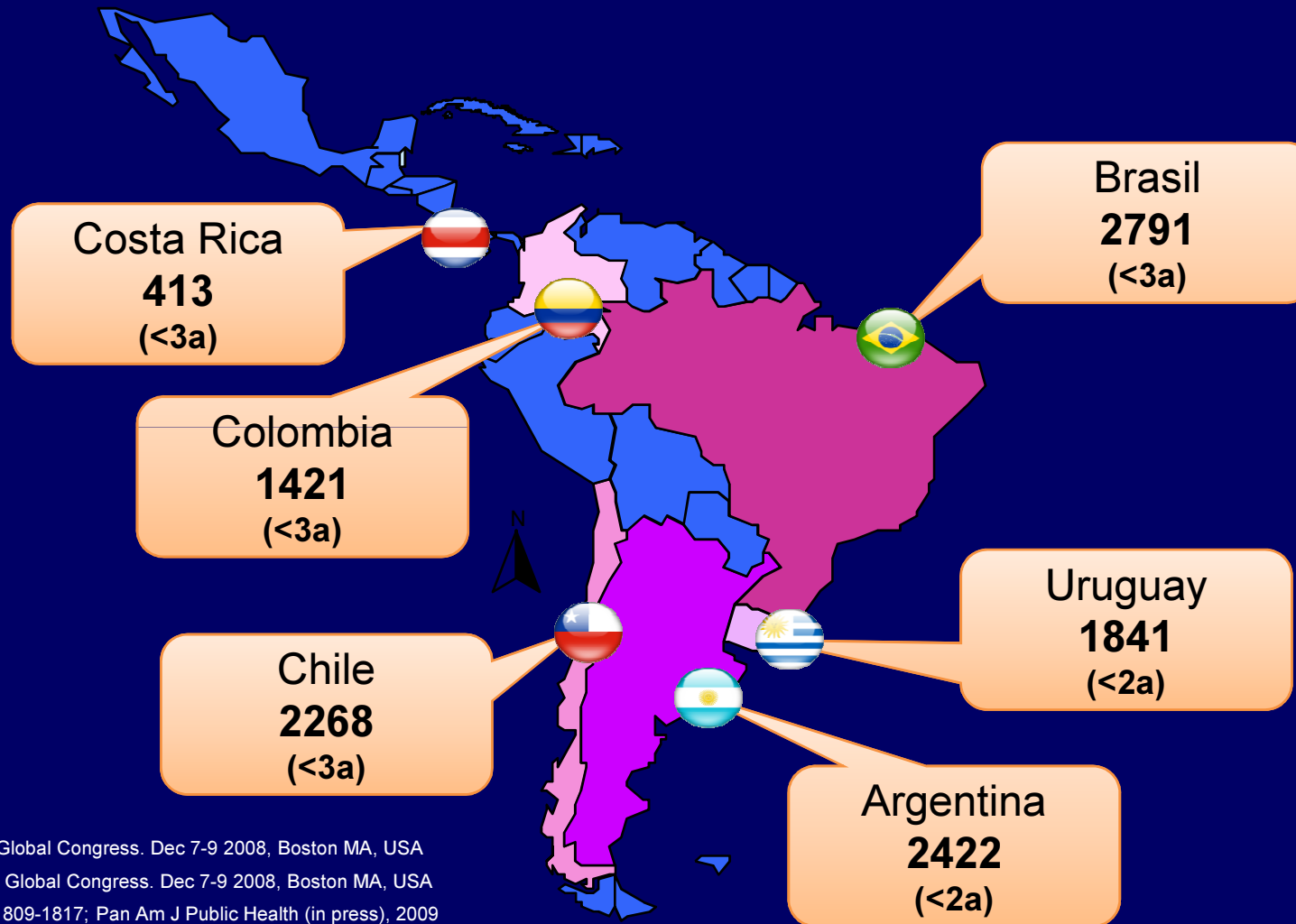


Incidencia de Neumonía Consolidante según Grupo Etáreo Efectividad de la Vacuna PCV13 en el partido de Pilar.



• *Gentile et al. ISPPD 2014*

Incidencia de la neumonías confirmadas por radiografía de tórax en América Latina



Andrade et al. 2nd Vaccine Global Congress. Dec 7-9 2008, Boston MA, USA

Arguedas et al. 2nd Vaccine Global Congress. Dec 7-9 2008, Boston MA, USA

Lagos et al, 2008. JID;198:1809-1817; Pan Am J Public Health (in press), 2009

Benavides J. 6th ISPPD, 8 -12 June 2008, Reykjavik, Iceland.

Hortal et al, 2007. Int J Infec Dis; 11:273-277.

Tregnaghi et al, 2006. PIDJ;25(4):370-2.

Incidencia de neumonia consolidante previa y posterior a la introduccion de la vacuna Conjugada neumococcica. Salto y Paysandu. Uruguay



Estudio de base poblacional. Junio 2001 – Mayo 2004:
Incidencia de NC pre vacunacion PCV7 en niños < 2 años de edad.
Definicion de neumonia consolidante: clinica mas laboratorio.
Estudio de base poblacional Abril 2008- diciembre 2011

Age	Pre Vacunacion 2001-2004	2008 Introduccion PCV7 esquema 2 + 1	2009 Vacunacion Post PCV7	2010 Introduccion PCV13 2 + 1	2011 Post vacunacion PCV13
< 2 years	2.407/10 ⁵ .		1.261/10 ⁵		1.065/10 ⁵

65.9 % de reduccion comparado con la linea de base

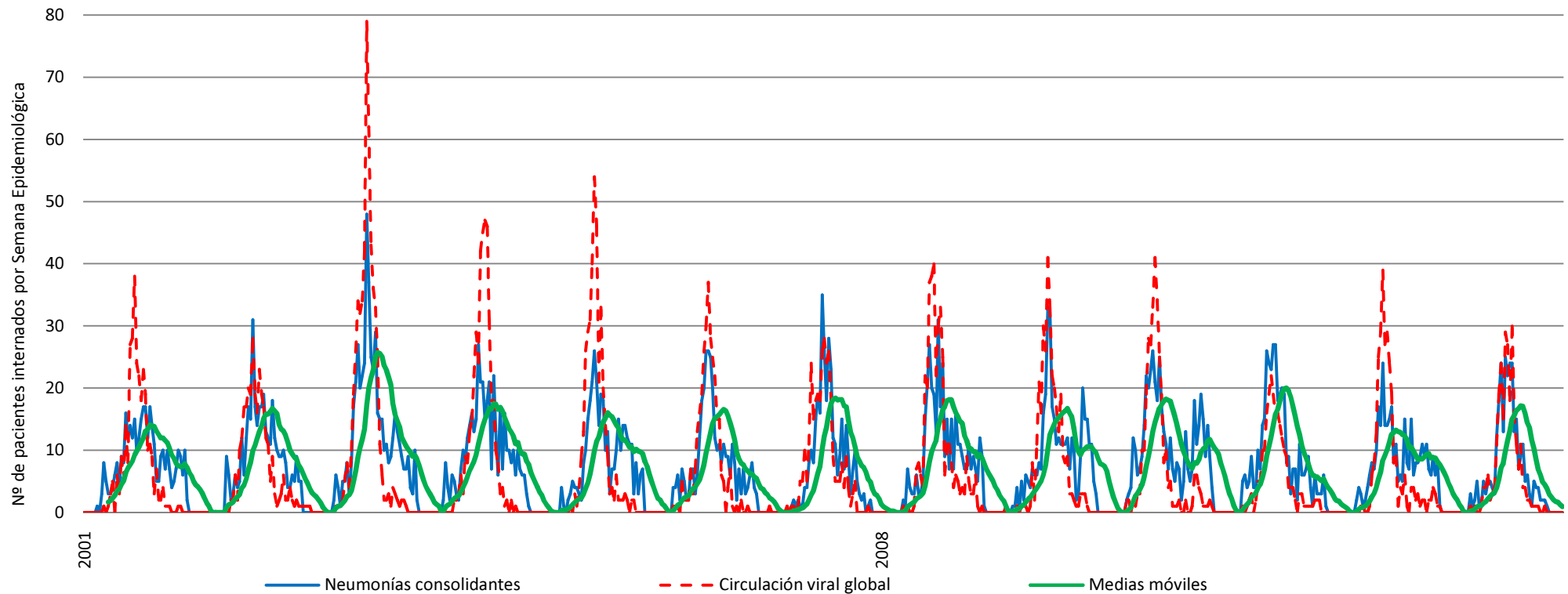
Eficacia PCV 9 frente a hospitalizaciones por neumonías virales en niños

Virus	PCV	Placebo	Eficacia	IC 95%	p value
Influenza A/B	31	56	45	14-64	0.01
PIV1-3	24	43	44	8-66	0.02
hMPV	26	62	58	34-73	0.001
RSV	90	115	22	-3-41	0.08

- >1/3 de los niños hospitalizados con neumonía y aislamiento viral tenían co infección por neumococo
- Inmunomodulación virus-bacteria?

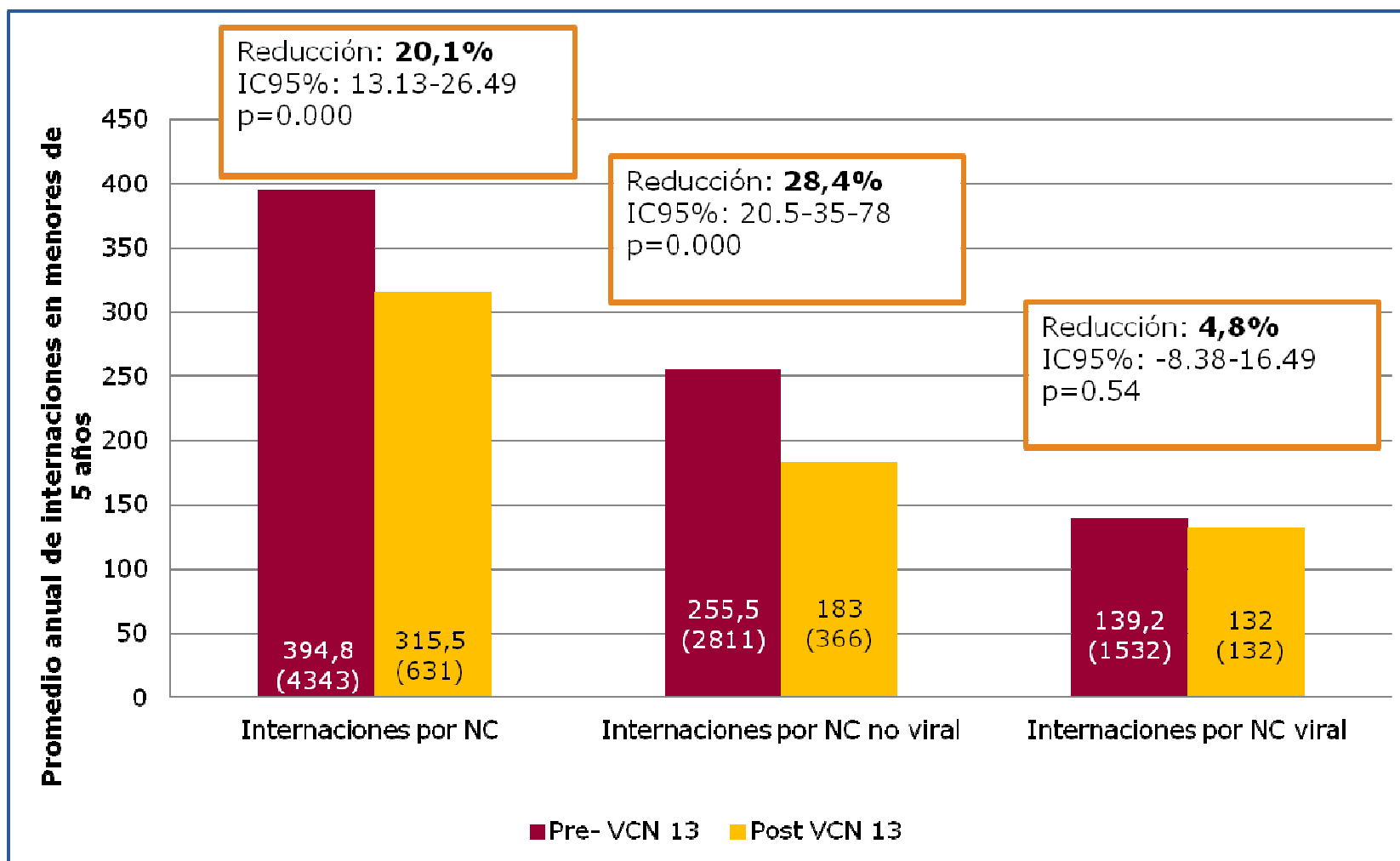
Series temporales de neumonías consolidantes virales y no virales, 2001-2013.

Serie temporal de hospitalizaciones por neumonías consolidantes y circulación viral global en menores de 5 años. Años 2001 a 2013. (n=4974)



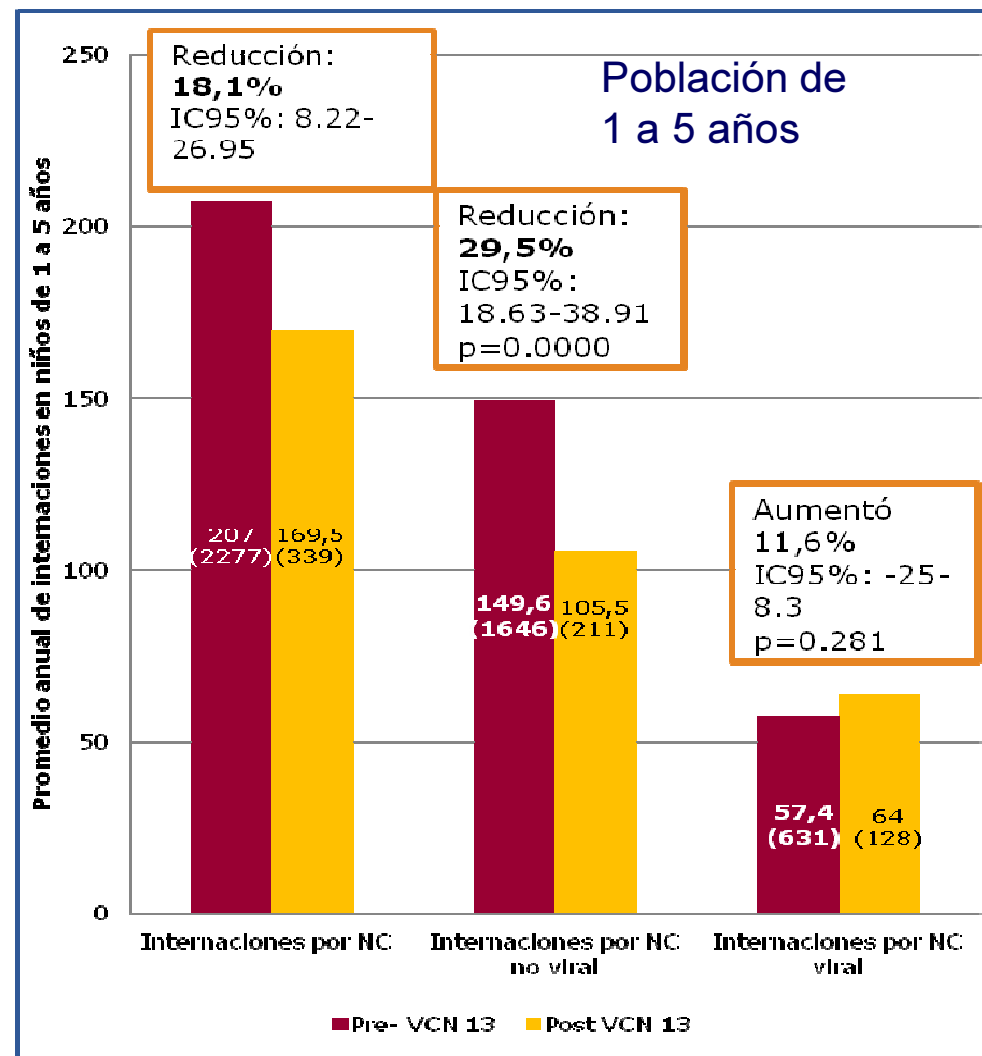
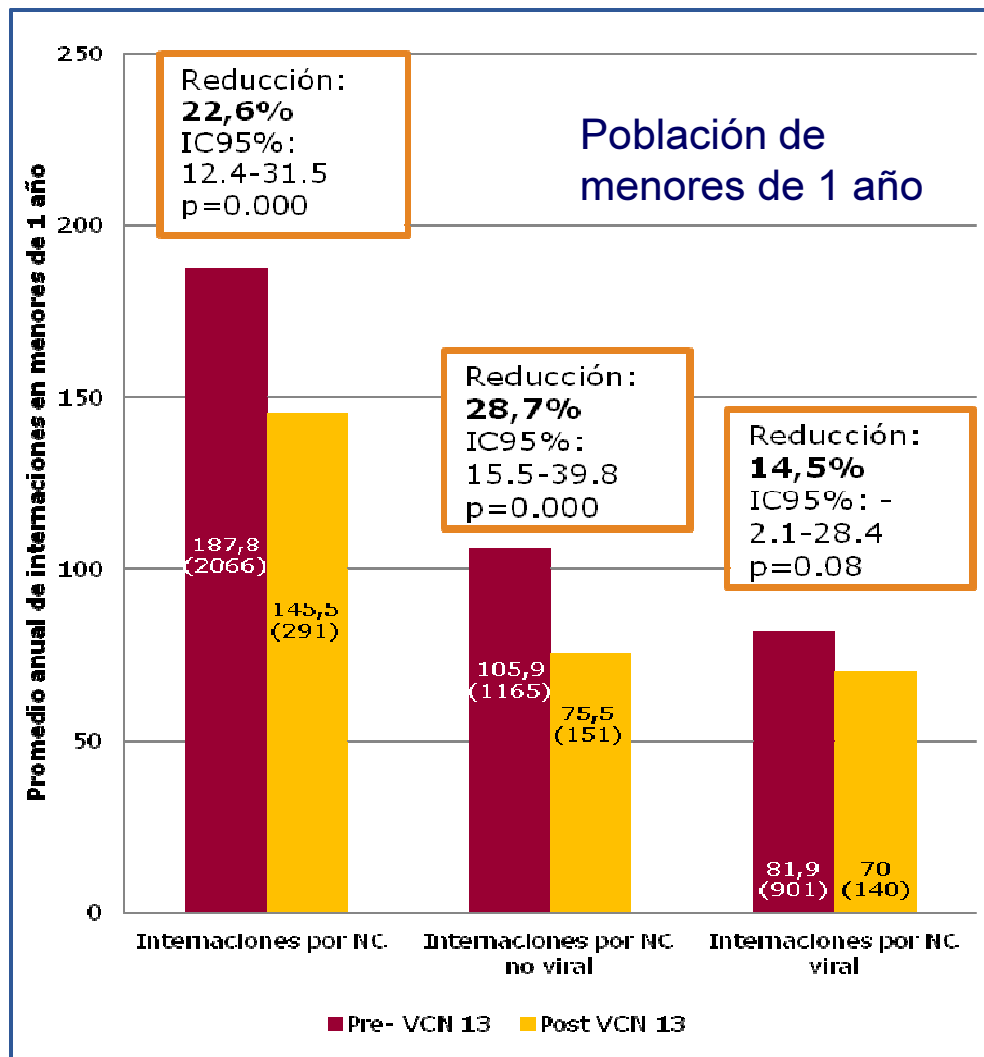
La serie temporal de los casos de neumonías consolidantes y de circulación de los virus respiratorios mostró un patrón estacional con predominio invernal. Los períodos de máxima circulación viral coincidieron en todos los años con los períodos de mayor internación de casos de neumonía consolidante.

Internaciones por NC virales y no virales en menores de 5 años. Periodo 2001-2013. Comparación de periodos Pre-V y Post-V.



Gentile A, Juarez M, Iucion F, Bakir J, ISPPD 2014

Internaciones por NC virales y no virales por grupo etario. 2001-2013. Comparación de periodos Pre-V y Post-V.



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



Muchas Gracias !!!