

Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México

Luz Elena Espinosa-de los Monteros, D en C,⁽¹⁾ Felipe Aguilar-Ituarte, MC,⁽²⁾ Rodolfo Norberto Jiménez-Juárez, MC,⁽³⁾ Romeo S Rodríguez-Suárez, MC,⁽⁴⁾ Demóstenes Gómez-Barreto, MC.⁽¹⁾

Espinosa-de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Publica Mex* 2010;52:4-13.

Resumen

Objetivo. Evaluar el efecto de la inmunización con vacuna neumocócica conjugada 7 valente (VCN7), sobre la colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* (SPN). **Material y métodos.** Se estudiaron dos grupos con diferente esquema de vacunación: grupo I (2-6 meses de edad) 3+1, grupo II (7-11 meses) 2+1, con refuerzo a los 15 meses de edad. Se realizaron cultivos nasofaríngeos antes de cada inmunización y posterior al refuerzo; se analizó de forma global y pareada las proporciones de los niños colonizados por SPN, serotipos vacunales, no vacunales y resistencia a la penicilina. **Resultados.** Se incluyeron 183 niños; 93 en el grupo I y 90 en el grupo II. En el grupo I disminuyeron los serotipos vacunales en la 3ª muestra. En el grupo II aumentaron los serotipos no vacunales y disminuyeron los serotipos vacunales antes del refuerzo. En ambos grupos hay una tendencia a disminuir la resistencia a penicilina. **Conclusión.** La VCN7 ocasiona un reemplazo de serotipos en la colonización nasofaríngea antes del refuerzo.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; nasofaringe; México

Espinosa-de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. *Streptococcus pneumoniae* serotype replacement in nasopharyngeal colonization in children vaccinated with PCV7 in Mexico. *Salud Publica Mex* 2010;52:4-13.

Abstract

Objective. To assess the impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) immunization on pneumococcal nasopharyngeal colonization with *S. pneumoniae* (SPN). **Material and Methods.** We studied two groups with different vaccination schedules, group I (2-6 months of age) 3+1 and group II (7-11 months) 2+1, with a booster at 15 months. Nasopharyngeal cultures were obtained before administering each vaccination dose and after booster. Paired and global analyses were carried out of the proportions of children colonized by SPN, vaccine serotype, no vaccine serotype and resistance to penicillin. **Results.** A total of 183 children were enrolled; 93 in group I and 90 in group II. In group I, there was a decrease in vaccine serotypes in the third sample. In group II, there was an increase in non-vaccine serotypes and a decrease in vaccine serotypes before booster. Both groups showed a trend toward decreased resistance to penicillin. **Conclusion.** PCV7 caused serotype replacement in nasopharyngeal colonization before the booster.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; nasopharynx; Mexico

(1) Hospital General Manuel Gea González. México DF, México.

(2) Hospital Infantil de México Federico Gómez. México DF, México.

(3) Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF, México.

(4) Coordinación de Asesores de la Secretaría de Salud, Secretaría de Salud. México DF, México.

Fecha de recibido: 12 de marzo de 2009 • **Fecha de aceptado:** 7 de septiembre de 2009
Solicitud de sobretiros: Dr. Demóstenes Gómez Barreto. Hospital General Manuel Gea González.
Calzada de Tlalpan 4800, col. Sección XVI. 14080 Tlalpan, México DF, México.
Correo electrónico: dgbarreto30@yahoo.com.mx

Streptococcus pneumoniae (SPN) es uno de los principales agentes causantes de enfermedades localizadas e invasoras como otitis media aguda, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía bacteriémica, bacteriemia y meningitis. Las infecciones por *S. pneumoniae* son la principal causa de muerte en el mundo en menores de 5 años por enfermedades prevenibles mediante vacunación.¹ La vacuna conjugada de neumococo 7-valente (VCN7) ha demostrado ser efectiva en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora² e indirectamente da protección a sujetos no vacunados.³ Desde el punto de vista fisiopatológico, el estado de portador (colonización nasofaríngea) es la llave de riesgo a la enfermedad localizada e invasora por *S. pneumoniae*;⁴ por lo tanto, el control de la colonización nasofaríngea de los serotipos incluidos en la vacuna es clave para disminuir la diseminación de estas cepas en la comunidad, lo que da lugar a la inmunidad de rebaño⁴ como efecto de la vacunación universal con esquemas completos, por esto es importante conocer el impacto de la vacunación con VCN7 en la colonización nasofaríngea.

Los niños se colonizan en la infancia temprana con una media de seis meses,^{5,6} pero en países no industrializados la colonización puede iniciarse a los dos meses.⁷ En niños mexicanos de guardería, la tasa de colonización en menores de tres años oscila entre 29.9 y 47%.^{8,9} En una muestra aleatoria de la Ciudad de México los menores de cinco años tuvieron una tasa de colonización del 21.4 por ciento.¹⁰

Estudios previos que evalúan el efecto de las vacunas conjugadas de neumococo sobre la colonización nasofaríngea (5-valente, 7-valente y 9-valente) no han demostrado una reducción de las tasas de colonización global, pero se han observado cambios en la proporción de los serotipos colonizantes, donde la colonización por serotipos vacunales disminuye de forma significativa.¹¹⁻¹⁴ El efecto de la inmunización con VCN7 sobre la resistencia bacteriana de cepas nasofaríngeas ha sido poco estudiado.

Después de una minuciosa búsqueda de información relativa a estudios que exploren el efecto de la inmunización con VCN7 en la colonización nasofaríngea, no se encontró ningún estudio realizado en Latinoamérica hasta el momento. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la VCN7 en la colonización nasofaríngea en niños menores de dos años durante y después de su esquema de inmunización.

Material y métodos

Diseño

Es un estudio prospectivo y descriptivo, realizado como parte de un programa piloto de inmunización

con VCN7 en el estado de Hidalgo; fue aprobado por la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, México y las autoridades del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Debido a que el programa piloto de vacunación inició en forma imprevista por medio de una donación de la vacuna, y que la inmunización se aplicó de forma inmediata, no dio tiempo a que el protocolo se sometiera a los comités institucionales de revisión. Las autoridades estatales y del Hospital Infantil de México consideraron que el estudio no ocasionaba riesgos a los niños y que era una oportunidad única en ese momento. Se obtuvo consentimiento informado por parte de los padres o tutores de todos los niños incluidos en el estudio; éste se efectuó bajo el esquema de las Buenas prácticas de investigación clínica.

Universo de estudio

La población seleccionada para el estudio pertenece a Almoloya, municipio del estado de Hidalgo en la República mexicana. Hidalgo se localiza en la zona central del país, representa 1.1% de su superficie, tiene una población aproximada de 2 345 514 habitantes; el estado tiene 84 municipios, entre los que se incluye Almoloya con una superficie de 282.7 km² y una población de 10 290 habitantes. De acuerdo al censo proporcionado por la Secretaría de Salud estatal, al inicio del estudio había 183 niños elegibles.

El estudio se realizó de febrero de 2002 a febrero de 2004. Para el inicio del esquema de inmunización se incluyó a todos los niños de 2 a 11 meses de edad. Se excluyeron los niños que presentaran alergia conocida a alguno de los componentes de la vacuna. Los grupos se formaron con asignación secuencial de acuerdo con el censo de la Secretaría de Salud estatal. Sólo hubo un periodo de reclutamiento en febrero de 2002. Las características demográficas que se recolectaron al inicio del estudio fueron edad, género, número de habitantes en la casa, número de menores de cinco años que cohabitan, tabaquismo pasivo y asistencia a guardería; además, en cada evaluación se registró la ingesta de seno materno y el uso de antibióticos en las últimas dos semanas.

Vacunación

La vacuna utilizada en el estudio fue la Vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VCN7). Para la vacunación se dividió a los sujetos en dos grupos; grupo I: 2-6 meses y grupo II: 7 a 11 meses de edad. El grupo I recibió un esquema primario de tres dosis con una separación de 6 a 8 semanas entre cada inmunización (3+1), el grupo II recibió un esquema primario de dos dosis con separación de 6 a 8 semanas entre cada inmunización (2+1); a ambos grupos se les administró un refuerzo a

los 15 meses de edad.^{15,16} La distribución de los sujetos en dos grupos permitió evaluar los resultados sin que interviniera la edad como variable confusora.

Microbiología

A todos los participantes se les practicó cultivo de exudado nasofaríngeo con hisopo flexible de alginato de calcio para el aislamiento de SPN antes de recibir cada dosis de vacunación. Al concluir el esquema de inmunización se dio seguimiento al comportamiento de la colonización nasofaríngea, incluyendo sólo a los niños que tuvieron los esquemas de vacunación completos (primario y refuerzo) mediante la toma de exudados nasofaríngeos cada tres meses en el periodo de mayo de 2003 a febrero de 2004.

Los hisopos se colocaron en medio de transporte de Stuart, se rotularon con edad y nombre del niño y se refrigeraron a 4°C para su envío inmediato al laboratorio de estreptococos del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en un lapso no mayor a 6 horas. En el laboratorio se sembraron en agar sangre de carnero al 5% y se incubaron a 37°C por 24 hrs con atmósfera de CO₂ al 5%. Se seleccionaron las colonias sospechosas de SPN y se les identificó por las pruebas de solubilidad en bilis y sensibilidad a la optoquina; las cepas identificadas como *S. pneumoniae* fueron serotipificadas de acuerdo con el sistema de clasificación danés utilizando antisuero específico para la reacción de Quellung. Aquellos que no aglutinaron se clasificaron como no tipificables.¹⁷ A las cepas aisladas se les determinó la susceptibilidad a la penicilina mediante la concentración mínima inhibitoria (MIC). La interpretación de las pruebas de susceptibilidad se realizó de acuerdo con las normas del Clinical and Laboratory Standard Institute formalmente conocido como NCCLS.^{18,19} Para los fines de este estudio se consideró a las cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina como cepas resistentes (SPNRP).

Los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F se definieron como serotipos incluidos en la vacuna (SV). Los serotipos incluidos en los serogrupos 6, 9, 18, 19 y 23 diferentes a los SV se definieron como serotipos relacionados con la vacuna (SRV). Los serotipos diferentes a los antes señalados son definidos como serotipos no incluidos en la vacuna (SNV).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences, por sus siglas en inglés SPSS, versión 12.0. Se utilizaron medidas de tendencia central para reportar las características

basales y la frecuencia de colonización nasofaríngea de ambos grupos. La proporción de niños colonizados por SPN, SV, SNV y SPNRP fue identificada antes de cada inmunización y durante el seguimiento en el segundo año de vida. Para el análisis estadístico se dividió en dos periodos de tiempo, el primero durante su inmunización y el segundo tomando como punto basal la muestra del refuerzo y analizando sólo los sujetos con todas las muestras. El análisis global se llevó a cabo con la Q de Cochran; la prueba de McNemar se eligió para hacer una comparación pareada de dos mediciones consecutivas en el estudio. A los valores perdidos no se les imputó resultado alguno. El mismo análisis se llevó a cabo para evaluar la resistencia a la penicilina. La asociación entre las variables recolectadas y la colonización por SPN, SV, SNV y SPNRP se evaluó mediante la ji cuadrada o prueba exacta de Fisher (según se considerara más apropiado) para el grupo I al inicio del estudio, antes de la tercera y cuarta inmunización; para el grupo II se evaluó al inicio del estudio y antes de la dosis de refuerzo.

Resultados

Ciento ochenta y cinco sujetos fueron inmunizados; 183 sujetos fueron incluidos en el estudio y dos se excluyeron por ser mayores de un año; 93 sujetos fueron incluidos en el grupo I y 90 en el grupo II. En el grupo I, 81/93 (87.09%) tuvieron esquema primario de vacunación completo y 75/93 (80.64%) las cuatro dosis de la vacuna con su respectivo exudado nasofaríngeo; de éstos se continuó el seguimiento de la colonización nasofaríngea en 66/75 sujetos (88%). En el grupo II, 84/90 (93.33%) tuvieron esquema primario completo y 68/90 (75.5%) las tres dosis de la vacuna con su respectivo exudado nasofaríngeo; se continuó el seguimiento a la colonización nasofaríngea de 62/68 sujetos (91.17%). El 100% de los participantes fueron mestizos y de los dos grupos ninguno acude a guardería; el resto de las características demográficas se incluyen en el cuadro I.

Colonización

Durante la inmunización se tomaron un total de 596 exudados nasofaríngeos; en el grupo I se tomaron 348 con una pérdida de 6.45% y en 139/348 (39.94%) se identificó SPN. En el grupo II el total de cultivos fue de 248 con una pérdida de 8.14%: en 87/248 (35.08%) se identificó SPN.

Después del término de la inmunización se tomaron 249 cultivos en el grupo I: en 65/249 (26.10%) se identificó SPN. En el grupo II se tomaron 233 cultivos y en 49/233 (21.03%) se aisló SPN.

Durante el periodo de inmunización la colonización se comportó de la siguiente forma: el porcentaje de colonización nasofaríngea por todos los serotipos de SPN en el grupo I se mantuvo en el intervalo de 32.25 a 43.20%; el porcentaje de colonización más alto se observó en la cuarta muestra y el más bajo al inicio del estudio. Se observó una tendencia a la disminución de colonización por SV a partir de la tercera muestra, en donde, en comparación con la segunda, hay una disminución de 7.23%, aunque en el análisis pareado no hubo significancia estadística (21.34% vs. 14.11%, $p=0.065$). Los SNV tuvieron su pico de colonización en la cuarta muestra y el más bajo al inicio del estudio (20.98 y 7.52%); estas variaciones son estadísticamente significativas al analizarse en forma global (cuadro II).

Los serotipos vacunales más frecuentemente encontrados en el grupo I fueron 19F, 23F y 6B; para los SVR,

6A y 23A. Los SNV más frecuentes fueron los serogrupos 15 y 34. El resto de la distribución de serotipos se encuentra en el cuadro III.

En el grupo II el porcentaje de colonización por SPN fluctuó de 30 a 41.1%; el porcentaje de colonización más alto se observó en la muestra previa al refuerzo y el más bajo al inicio del estudio. En la muestra antes del refuerzo se observó una disminución de 9.47% en la colonización por SV en relación con la muestra previa, aunque no fue estadísticamente significativa, mientras que en el análisis global sí se encontraron variaciones estadísticamente significativas ($p=0.027$). Los SNV tuvieron un incremento significativo en la muestra previa al refuerzo comparado con la muestra anterior (3.53% vs. 21.92% $p=0.002$) (cuadro IV).

En el grupo II, los SV que se encontraron con mayor frecuencia fueron 23F, 19F y 6B; el serotipo 6A fue el más habitual de los SRV, mientras que de los SNV fue

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS AL INICIO DEL ESTUDIO. ALMOLOYA, HIDALGO, FEBRERO DE 2002

Características	Grupo I (n=93)	Grupo II (n=90)
Razón hombre / mujer	1:1.6	1:1
Edad promedio al inicio del estudio \pm DE (meses)	4.24 \pm 1.37	9.05 \pm 1.42
Número de habitantes por casa, mediana (intervalo)	4 (2-10)	4 (3-14)
Niños estudiados que viven con menores de cinco años, n (%)	42 (45.16%)	41 (45.5%)
Número de menores de cinco años que viven con los niños estudiados, mediana (intervalo)	1 (1-3)	1 (1-5)
Tabaquismo pasivo, n (%)	43 (46.23)	42 (46.66)
Alimentación al seno materno, n (%)	74 (79.56)	49 (54.44)

Cuadro II
PORCENTAJE DE COLONIZACIÓN NASOFARÍNGEA Y RESISTENCIA A LA PENICILINA EN NIÑOS VACUNADOS CON VCN7.
GRUPO I. ALMOLOYA, HIDALGO, FEBRERO 2002-FEBRERO 2004

	Colonización por SPN, n (%)					Colonización por SPNRP, n (%)				
	1 ^a vacuna (febrero 2002) N=93	2 ^a vacuna (abril 2002) N= 89	3 ^a vacuna (junio 2002) N= 85	Refuerzo (15 meses de edad) N= 81	Q de cochrane	1 ^a vacuna (febrero 2002) N=93	2 ^a vacuna (abril 2002) N= 89	3 ^a vacuna (junio 2002) N= 85	Refuerzo (15 meses de edad) N= 81	Q de cochrane
SPN n (%)	30 (32.25)	38 (42.69)	36 (42.35)	35 (43.20)	0.108	12/30 (40)	21/38 (56.75)	15/36 (41.66)	8/35 (22.85)	0.019
TSV, n (%)	14 (15.05)	19 (21.34)	12 (14.11) ^a	9 (11.11)	0.100	6/30 (20)	15/38 (39.47)	7/36 (19.44)	4/35 (11.42)	NA
TSRV, n (%)	9 (9.67)	7 (7.86)	7 (8.23)	9 (11.11)	0.76	3/30 (10)	0/38 (cero)	5/36 (13.88)	1/35 (2.85)	NA
TSNV, n (%)	7 (7.52)	12 (13.48)	17 (20)	17 (20.98)	0.035	2/30 (6.66)	6/38 (15.78)	3/36 (8.33)	3/35 (8.57)	NA

a= $p=0.065$ (Prueba de McNemar)

SPN= *Streptococcus pneumoniae*

SPNRP= *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina

TSV= Total de serotipos vacunales

TSRV= Total de serotipos relacionados con la vacuna

TSNV= Total de serotipos no vacunales

VCN7= Vacuna conjugada de neumococo 7-valente

el serogrupo 15. La distribución de todos los serotipos se observa en el cuadro V.

En el seguimiento realizado para examinar la colonización por SPN al término de la inmunización, en ambos grupos se identificaron variaciones significativas en el porcentaje de colonización en el periodo mayo-agosto de 2003 (grupo I y II, p 0.01). Además, durante todo el seguimiento se observó en ambos grupos una gran variabilidad (Q Cochrane 0.007); esta fluctuación en la colonización global fue determinada por los SNV que también disminuyeron de forma significativa en el mismo periodo (p 0.01). El porcentaje en la colonización por SV no se modificó de forma significativa.

Los SV más frecuentes en el grupo I fueron 19F y 6B, el SRV fue el 6A y el serogrupo 15 y 11A, como los SNV. Para el grupo II, el SV más frecuente fue 19F, el SRV 6A, y los SNV fueron 3 y 34.

Resistencia a la penicilina

En el grupo I hubo una disminución significativa en la resistencia a la penicilina en los aislamientos de SPN du-

rante la vacunación (p 0.019), mientras que en el grupo II, a pesar de observarse una tendencia a disminuir los aislamientos resistentes a la penicilina, no hubo significancia estadística (p 0.65).

Variables asociadas a la colonización y resistencia

En la tercera muestra del grupo I se observó la asociación entre la ingesta de antibióticos y la disminución de colonización nasofaríngea (RR 0.09, IC95% 0.013–0.71, p 0.014).

En el grupo II, al inicio del estudio, la alimentación al seno materno se asoció con un aumento en la colonización nasofaríngea (RR 2.51, IC95% 1.19 – 5.30, p 0.016).

Discusión

Este es el primer estudio sobre colonización nasofaríngea en niños vacunados con VCN7 en nuestro país, así como el primero en formar dos grupos de niños menores de un año de edad para su vacunación de acuerdo con la

Cuadro III

DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS DE SPN COLONIZADORES DE NASOFARINGE DE NIÑOS MEXICANOS VACUNADOS CON VCN7. GRUPO I. ALMOLOYA, HIDALGO, FEBRERO 2002-FEBRERO 2004

	1ª vacuna (feb 2002) N=93	2ª vacuna (abr 2002) N= 89	3ª vacuna (jun 2002) N= 85	Refuerzo 15 meses de edad N= 81	Mayo 2003 N=66	Agosto 2003 N=60	Noviembre 2003 N=63	Febrero 2004 N=60
Serotipos vacunales, n								
4	0	1	0	0	0	0	0	0
6B	3	5	6	3	1	1	1	2
9V	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	0
18C	1	0	0	0	0	0	0	0
19F	5	7	4	4	4	0	2	1
23F	4	6	2	2	2	0	0	0
Serotipos relacionados con la vacuna, n								
6 A	1	2	4	6	1	3	0	3
Serogrupo 9 (9L, 9N)	1	0	0	1	0	0	0	0
18 A	1	0	0	2	0	0	2	0
Serogrupo 19 (19 A y 19B)	2	1	0	0	0	1	1	0
Serogrupo 23 (23 Ay 23B)	4	4	3	0	0	1	0	1
Serotipos no vacunales, n								
Serogrupo 7 (7B, 7C, 7F)	1	0	0	1	2	0	0	1
10 A	0	0	0	2	1	0	1	2
11 A	0	1	2	0	2	0	0	3
Serogrupo 15 (15A, 15B y 15C)	1	4	5	5	4	1	1	1
34	2	2	1	3	1	2	1	0
42	0	3	3	0	1	0	0	0
Otros (2, 3, 12A, 16, 20, 22F, 28A, 35, 38)	3	2	6	6	6	1	2	4
Total	30	38	36	35	25	10	11	18

SPN= *Streptococcus pneumoniae*

VCN7= Vacuna conjugada de neumococo 7-valente

Cuadro IV
PORCENTAJE DE COLONIZACIÓN NASOFARÍNGEA Y RESISTENCIA A LA PENICILINA EN NIÑOS VACUNADOS CON VCN7.
GRUPO II. ALMOLOYA HIDALGO, FEBRERO 2002-FEBRERO 2004

	Colonización n (%)				Colonización por SPNRP			
	1ª vacuna (febrero 2002) N=93	2ª vacuna (abril 2002) N= 89	Refuerzo (15 meses de edad) N= 73	Q de Cochran	1ª vacuna (febrero 2002) N=93	2ª vacuna (abril 2002) N= 89	refuerzo (15 meses de edad) N= 81	Q de Cochran
SPN n (%)	28 (30)	29 (34.12)	30 (41.10)	0.414	11/28 (40.74)	15/29 (51.72)	9/30 (30)	0.651
TSV, n (%)	16 (16.67)	18 (21.18)	9 (12.33) ^a	0.027	6/28 (22.22)	9/29 (31.03)	6/30 (20)	NA
TSVR, n (%)	6 (6.67)	8 (9.41)	5 (6.85)	0.356	3/28 (11.11)	5/29 (17.24)	0 (0)	NA
TSNV, n (%)	6 (6.67)	3 (3.53)	16 (21.92) ^b	0.001	2/28 (7.4)	1/29 (3.4)	3/30 (10)	NA

a: p 0.051 b: p 0.002 (prueba de Mc Nemar)

SPN= *Streptococcus pneumoniae*

SPNRP= *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina

TSV= Total de serotipos vacunales

TSVR= Total de serotipos relacionados con la vacuna

TSNV= Total de serotipos no vacunales

Cuadro V
DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS DE SPN COLONIZADORES DE NASOFARINGE DE NIÑOS MEXICANOS VACUNADOS CON VCN7.
GRUPO II. ALMOLOYA, HIDALGO, FEBRERO 2002-FEBRERO 2004

	1ª vacuna (febrero 2002) N= 90	2ª vacuna (abril 2002) N= 85	Refuerzo (15 meses de edad) N= 73	Mayo 2003 N=62	Agosto 2003 N=58	Noviembre 2003 N=56	Febrero 2004 N=57
Serotipos vacunales, n							
4	0	0	1	0	0	0	0
6B	2	5	3	0	2	1	0
9V	0	0	0	0	0	0	0
14	3	4	1	1	1	0	0
18C	1	1	0	0	0	0	0
19F	3	4	3	4	0	0	1
23F	7	4	1	0	1	0	0
Serotipos relacionados con la vacuna, n							
6A	1	5	4	2	1	2	1
9L	0	0	1	0	0	1	0
18F	1	1	0	0	0	0	0
19A	2	0	0	0	0	0	0
19B	0	1	0	0	0	0	0
23A	2	0	0	0	0	0	0
23B	0	1	0	1	0	0	0
Serotipos no vacunales, n							
3	0	0	1	2	0	0	3
Serogrupo 7 (7C y 7F)	2	0	0	0	0	0	1
Serogrupo 10 (10A y 10 F)	0	0	3	1	0	0	3
11A	1	0	1	1	0	0	1
13	0	0	0	2	0	1	0
Serogrupo 15 (15 A, 15 B, 15 C)	2	2	5	2	0	0	0
29	0	0	1	1	0	0	0
34	1	0	1	2	1	1	0
Otros (16F, 17 F, 22 F, 22 S, 28 A, 35 A, 35 B, 35 F, 35 R, 42, NT)	0	1	4	1	1	3	3
Total	28	29	30	20	7	9	13

SPN= *Streptococcus pneumoniae*

VCN7= Vacuna conjugada de neumococo 7-valente

recomendación de la Academia Americana de Pediatría (AAP) para vacunación primaria y actualización del esquema en los niños no vacunados.

Los resultados revelan que la VCN7 no disminuye el porcentaje de colonización para todos los serotipos de SPN, pero ocasiona un reemplazo de serotipos antes del refuerzo, a diferencia de otros estudios similares en donde este fenómeno se observa con posterioridad a la dosis de refuerzo.¹⁴

Los resultados del estudio deberán tomarse con cautela debido a que no se reclutó un grupo control y en el diseño no se incluyó una muestra de cultivo nasofaríngeo uno a dos meses después de la dosis de refuerzo para observar la colonización, a diferencia del estudio realizado por Ghaffar y col.¹⁴

El reemplazo o sustitución de serotipos es un fenómeno que varios investigadores han observado después de la inmunización con vacunas conjugadas de neumococo (VCN).¹¹⁻¹⁴ En África, con VCN 5, Obaro¹¹ reportó una disminución de la colonización de serotipos vacunales en niños que recibieron 2 a 3 dosis de la vacuna así como un incremento en la colonización de los serotipos no vacunales. El mismo patrón en la colonización se observó con la VCN 9.¹³ La sustitución de serotipos ha sido atribuida a la disminución de la colonización por serotipos vacunales y un incremento en la proporción de la colonización por serotipos no vacunales. Dagan²⁰ demostró una clara correlación, inversamente proporcional, entre los niveles séricos de IgG serotipo específica y la probabilidad de tener una nueva colonización, por lo que se puede inferir que para que exista un reemplazo de serotipos es necesario alcanzar títulos elevados de anticuerpos séricos, serotipo específico, que posteriormente puedan difundir a la saliva.^{20,21}

En un estudio de cohorte de recién nacidos sin grupo control, Ghaffar¹⁴ observó la sustitución nasofaríngea posterior al refuerzo. Los autores observaron este fenómeno en el grupo I en la tercera muestra nasofaríngea y en el grupo II antes del refuerzo. Se considera que estas discrepancias pueden ser explicadas fundamentalmente por la diferencia de edad y la exposición previa a SPN. En ese estudio el porcentaje de colonización basal fue de 12% y la edad de reclutamiento de dos meses, en cambio en el presente estudio fue de 32.25% en el grupo I y la edad al ingreso fue de 4.24 ± 1.37 meses; en el grupo II todos fueron mayores de seis meses y el porcentaje de colonización basal de 30 por ciento.

La mayor exposición a SPN da como consecuencia una respuesta inmune natural²² previa a la vacunación, razón por la que, con menor número de dosis, se podría haber desencadenado una respuesta inmune sólida en el grupo de estudio y, por lo tanto, una reducción de

la colonización por SV antes que en la población del estudio de Ghaffar.¹⁴

Utilizando un modelo matemático, Huang²³ y colaboradores informaron que la presencia de guarderías en una comunidad incrementa seis veces el riesgo de colonización por SPN en niños que no acuden a ellas. Además ya es conocido que el riesgo de aquéllos que asisten a guardería se incrementa con el número de horas que permanecen en ella.

En Almoloya, Hidalgo, no hay guarderías, por lo que al momento de comenzar la inmunización la transmisión de SV en la comunidad pudiera haberse detenido más rápido, lo que habría dado como resultado el reemplazo de serotipos más temprano que lo observado por Ghaffar.¹⁴ En el seguimiento postinmunización no se observó aumento de los SV, como era esperado, ya que se ha demostrado que la VCN7 ocasiona reemplazo de serotipos cuando menos hasta el tercer año de vida^{24,25} y cuando se evalúan las intervenciones poblacionales con vacunación universal en menores de dos años, incluso los contactos de los niños inmunizados presentan reemplazo de serotipos.^{26,27}

En un estudio realizado en Massachusetts²⁸ para evaluar el reemplazo a nivel nasofaríngeo, los serotipos 11A, 15 y 29 fueron los SNV más frecuentes después de la introducción de VNC7, mientras que nosotros sólo encontramos de forma importante el serogrupo 15.

Los resultados del presente estudio con la inmunización con PCV7 arrojan una disminución estadísticamente significativa en el grupo I, mientras en el grupo II se observa una clara tendencia a disminuir el porcentaje de resistencia a la penicilina. Este fenómeno se observa particularmente en los serotipos vacunales de ambos grupos.

El impacto biológico indirecto esperado por la disminución de cepas resistentes es un menor número de enfermedades locales e invasoras por estas mismas cepas. Por tal motivo es importante la vigilancia epidemiológica en nuestro país, ya que las recomendaciones de tratamiento que se puedan realizar dependerán de conocer la prevalencia de resistencia local. Además de vigilar la resistencia habrá que vigilar los serotipos circulantes de SPN, sobre todo en enfermedad invasora, como sucede en EUA, donde se reporta una mayor tasa de enfermedad neumocócica invasora (ENI) por serotipos no vacunales, sobre todo por 19A²⁹⁻³³ y es de esperarse que en nuestro país suceda lo mismo.

Los autores consideran que la asociación en la prescripción de antibióticos previos con la disminución de colonización por *S. pneumoniae* de cualquier serotipo antes de la tercera dosis de la vacuna fue debido a que algunas cepas pudieron ser sensibles al antibiótico prescrito y por lo tanto se aclararon de la nasofaringe;

otros investigadores^{33,34} ya han reportado este fenómeno. Hay que precisar que aunque en este estudio la ingesta de antibióticos se haya asociado a reducción de colonización, los autores no lo consideran como una medida preventiva para la reducción de colonización nasofaríngea ni para enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en niños sanos, debido a que en la mayoría de los estudios el uso de antimicrobianos también se asocia con el aumento de resistencia bacteriana y promueve su diseminación,^{28,34} además de que no impacta en la tasa de ataque de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en niños sanos.

La colonización nasofaríngea fue mayor entre los niños alimentados al seno materno en el grupo II. No hay informes sobre esta asociación en la literatura. Debido a que los oligosacáridos de la leche materna pueden bloquear los receptores a los que se une *S. pneumoniae* en la nasofaringe,³³ lo que se esperaría es una frecuencia menor en este subgrupo de niños; no se encontró una causa biológica para explicar este fenómeno y habrá que esperar para ver si se reproduce en estudios posteriores.

La presente evaluación en el comportamiento de la colonización nasofaríngea con el esquema de inmunización con VCN7 recomendado por la AAP, que incluye la puesta al día de la inmunización de los niños no vacunados mayores de seis meses de edad en la población estudiada, demuestra que existe reemplazo de serotipos antes de la dosis de refuerzo. Con estos resultados se puede inferir que hay una rápida y adecuada respuesta inmune que permite disminuir los serotipos vacunales a nivel nasofaríngeo.

En México, en la actualidad, el esquema básico de inmunizaciones indica la vacunación universal a menores de un año con VCN7.³⁵ La Cartilla Nacional de Vacunación, en su última versión de 2007, marca dos dosis y un refuerzo; sin embargo la Guía para el cuidado de la salud de niñas y niños menores de 10 años, del Instituto Mexicano del Seguro Social, marca dos dosis sin refuerzo y Petróleos Mexicanos aplica tres dosis y un refuerzo. Con respecto a estas diferencias hay que seguir llamando la atención sobre los riesgos potenciales de las inmunizaciones incompletas o tardías, e insistir en la importancia de cumplir el calendario desde los primeros meses de vida administrando todas las dosis indicadas de acuerdo con la evidencia que se vaya obteniendo, independientemente del mayor o menor contacto, precoz o tardío con otros niños. En el momento actual hay indicios de que pautas alternativas de vacunación con un menor número de dosis podrían ser igualmente efectivas contra la enfermedad neumocócica invasora, pero se desconoce el impacto que llegarían a tener en las formas no invasoras de la enfermedad neumocócica

y en especial en la inmunidad colectiva.³⁶ De acuerdo con los resultados del presente estudio, apegarnos a la recomendación internacional ocasiona reemplazo de serotipos a nivel nasofaríngeo y por lo tanto sería de esperarse obtener una inmunidad comunitaria y disminución de enfermedades locales e invasoras. Lamentablemente, desde el punto de vista financiero, pudiera no ser posible aplicar estos esquemas de vacunación en nuestro país.

En el caso de México y otros países que no cuentan con una economía suficiente para aplicar cuatro dosis de la vacuna, se debería aplicar como mínimo en todos los menores de 12 meses un esquema de dos dosis más un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, comenzando la inmunización a los dos meses de edad.^{1,36} Es deseable que las instituciones de salud del país lleguen a un consenso sobre el esquema de vacunación que se va a aplicar en el país, para evitar confusiones entre médicos y pacientes de las diferentes instituciones de salud y la medicina privada.

Se consideran necesarios más estudios para definir la dinámica de este proceso en la era de las vacunas conjugadas para *S. pneumoniae* así como diferentes esquemas de inmunización.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Florencia Vargas Vorackova por su asesoría para el análisis estadístico; a la Dra. Patricia Cravioto Quintana por la asesoría prestada para la elaboración de este proyecto; y a las autoridades de salud del estado de Hidalgo por su colaboración para el desarrollo del estudio.

Referencias

1. WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 93-104.
2. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-195.
3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348: 1737-1746.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004; 4: 144-154.
5. Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis 1980; 142: 923-933.
6. Gray BM, Turner ME, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: the effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life. Am J Epidemiol 1982; 116: 692-703.

7. Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, Thulasiraj RD, Katz J, Santosham M, et al. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 289-295.
8. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez RS, Espinosa LE, Viña-Flores L, Jiménez-Rojas V. Nasopharyngeal carriage of antibiotic – resistant pneumococci: A prevalence survey in children in a day care center during two period. *Salud Publica Mex* 2002; 44: 26-32.
9. Espinosa-de Los Monteros LE, Jiménez-Rojas V, Aguilar-Ituarte F, Cashat-Cruz M, Reyes-López A, Rodríguez-Suárez R, et al. Serotypes frequency and Penicillin resistance patterns from *S. pneumoniae* isolated from healthy children of Day Care Centers in 12 Mexican States. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 249-255.
10. Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo LA, Miranda-Navales MG, Echániz-Avilés G, Soto-Noguerón A, Guisacfré-Gallardo H, et al. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes on nasopharyngeal colonization in children of Mexico City. *Salud Publica Mex* 2005; 47: 276-281.
11. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271-272.
12. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278.
13. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mcadam KW, et al. Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 administered simultaneously but in a separated syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 463-469.
14. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 930-938.
15. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal Infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367-376.
16. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization. *Advisory Committee on Immunization Practice. MMWR Recomm Rep* 2000; 49 (RR 09): 1-35.
17. Isenberg HD. Collections, transport and manipulation of Clinical specimens. In: Isenberg HD ed. *Essential Procedures for Clinical Microbiology*, 1st ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1998: 3-36.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution for antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: 5th ed. Document M7-A5. Approved standard. Wayne (PA): The Committee, 2000.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: twelfth informational supplement. Document M100-S12. Wayne (PA): The Committee, 2002.
20. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005; 192: 367-376.
21. Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jäntti V, Käyhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 25-33.
22. Nieminen T, Virolainen A, Käyhty H, Jero J, Karma P, Leinonen M, et al. Antibody-secreting cells and their relation to humoral antibodies in serum and in nasopharyngeal aspirates in children with pneumococcal acute otitis media. *J Infect Dis* 1996; 173: 136-141.
23. Huang SS, Finkelstein JA, Lipsitch M. Modeling community and individual-level effects of child-care center attendance on pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1215-1222.
24. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized Trial. *J Infect Dis* 2007; 196: 1211-1220.
25. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Sousa NG, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 243-252.
26. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantoulis AG, Syrogiannopoulos GA. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 519-525.
27. Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, McDonald J, Church DL, Tyrrel G. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 526-532.
28. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005; 116: 408-413.
29. Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 907-914.
30. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 21-29.
31. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan S, Mason E, and the U.S. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillanc Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33 an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 301-305.
32. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an orthopathogen in children. *JAMA* 2007; 298: 1772-1778.
33. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 638-646.
34. Matthew H, Samore MH, Lipsitch M, Alder SC, Haddadin B, Stoddard G, et al. Mechanisms by Which Antibiotics Promote Dissemination of Resistant Pneumococci in Human Populations. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 160-170.
35. Instituto Mexicano del Seguro Social. [Sitio en internet]. [consultado 2009 ago 28]. Área médica, esquema básico de vacunación 2009 [1 pantalla]. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/programas/oportunidades/area_medica_vacunacion2009.html.htm
36. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-1502.

Anexo

TABLAS DE COLONIZACIÓN POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* Y CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS ESTUDIADOSAsociación entre colonización por *Streptococcus pneumoniae* (SPN) y características de los niños estudiados. Almoloya Hidalgo. Grupo I

Característica	Colonización por SPN		Riesgo Relativo	
	Sí	No	(IC 95%)	P
I o > menores de cinco años en casa con el niño estudiado				
1ª Vacuna	16	26	1.63 (0.62-4.28)	0.27
3ª Vacuna	14	23	0.89 (0.53-1.52)	0.67
Refuerzo	19	15	1.64 (1.00-2.70)	0.51
2 o > personas en casa con el niño estudiado				
1ª Vacuna*	27	51	1.11 (0.93-1.31)	0.21
3ª Vacuna	30	41	1.27 (0.62-2.57)	0.49
Refuerzo	28	38	0.91 (0.49-1.67)	0.76
Tabaquismo pasivo				
1ª Vacuna	14	29	1.03 (0.39-2.68)	0.86
3ª Vacuna	17	28	0.87 (0.53-1.45)	0.60
Refuerzo	17	19	1.18 (0.72-1.94)	0.51
Alimentación al seno materno				
1ª Vacuna*	26	48	1.13 (0.93-1.38)	0.24
3ª Vacuna	27	35	1.31 (0.71-2.39)	0.36
Refuerzo	11	9	1.35 (0.82-2.23)	0.26
Antibióticos recibidos en las dos semanas previas a la vacunación				
1ª Vacuna	6	10	1.20 (0.59-2.46)	0.62
3ª Vacuna*	1	15	0.09 (0.13-0.71)	0.014
Refuerzo*	3	10	0.39 (0.11-1.32)	0.09

* Prueba exacta de Fisher

Asociación entre colonización por *Streptococcus pneumoniae* (SPN) y características de los niños estudiados. Almoloya Hidalgo. Grupo II

Característica	Colonización por SPN		Riesgo Relativo	
	Sí	No	(IC 95%)	p
I o > menores de cinco años en casa con el niño estudiado				
1ª Vacuna*	23	55	0.71 (0.33-1.50)	0.29
Refuerzo	26	39	0.95 (0.80-1.13)	0.42
2 o > personas en casa con el niño estudiado				
1ª Vacuna	13	28	1.04 (0.56-1.92)	0.91
Refuerzo	16	20	1.17 (0.68-2.04)	0.56
Tabaquismo pasivo				
1ª Vacuna	13	29	0.99 (0.53-1.83)	0.97
Refuerzo	16	25	0.89 (0.52-1.54)	0.68
Alimentación al seno materno				
1ª Vacuna	21	28	2.51 (1.19-5.30)	0.016
Refuerzo	8	10	1.11 (0.60-2.04)	0.74
Antibióticos recibidos en las dos semanas antes de la vacunación				
1ª Vacuna*	5	17	0.67 (0.29-1.56)	0.33
Refuerzo	3	7	0.61 (0.17-2.18)	0.34

* Prueba exacta de Fisher