

Dada la relevancia de los resultados de esta publicación para el país, se realiza reimpresión traducida del original Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica publicado en Vaccine 30 (2012) 2342– 2348.

Vigilancia epidemiológica prospectiva de la enfermedad neumocócica invasora y de la neumonía en niños de San José, Costa Rica

Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica

Adriano Arguedas:^{1,2,*} Investigador Principal, Arturo Abdelnour:¹ Subinvestigador Coordinador general, Carolina Soley:¹ Coordinadora Equipo Regulatorio, Elias Jimenez:¹ Subinvestigador, Ana Laura Jimenez:³ Subinvestigador, Darmendra Ramcharran:^{4,1} Epidemiólogo, Nurith Porat:⁵ Subinvestigador, Ron Dagan:⁵ Subinvestigador, Sharon Gray:⁶ Manejo Clínico en Pfizer, Gail L. Rodgers:⁶ Manejo Clínico en Pfizer.

Instituto de Atención Pediátrica, San José, Costa Rica.¹ Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.² Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.³ Via Research, LLC, Princeton Junction, NJ, EE. UU.⁴ Unidad de Infectología Pediátrica, Centro Médico de la Universidad de Soroka y Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Ben-Gurion del Negev, Beer-Sheva, Israel.⁵ Pfizer Inc, Collegeville, PA, EE. UU.⁶

Abreviaturas: ENI = enfermedad neumocócica invasora; NC = neumonía clínica; NRxT = neumonía confirmada clínicamente y por radiografía de tórax; PCV = vacuna antineumocócica conjugada; PCV7/PCV10/PCV13 = vacuna antineumocócica conjugada heptavalente/decaivalente/tridecaivalente; PNI = Programa Nacional de Inmunizaciones; SP = *Streptococcus pneumoniae*

Fuentes de apoyo: Este trabajo fue financiado por Wyeth Pharmaceuticals, que fue adquirida por Pfizer Inc en octubre de 2009.

Correspondencia:
aarguedas@ipcd.net

Resumen

Justificación y objetivo: *Streptococcus pneumoniae* es globalmente la primera causa de muertes inmunoprevenibles en niños menores de 5 años.

Métodos: entre 2007 y 2009 se realizó una vigilancia prospectiva con base poblacional en niños de 28 días a 36 meses en San José, Costa Rica. Se determinaron la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora y de neumonía confirmada clínicamente y por radiografía, la distribución de serotipos y la sensibilidad a los antibióticos.

Resultados: participaron 8801 sujetos (mediana de edad: 13,0 meses). En 25 niños se detectó enfermedad neumocócica invasora mediante aislamiento en cultivos (22) o mediante reacción de polimerasa en cadena y un cuadro clínico compatible con enfermedad neumocócica invasora (3) En los casos diagnosticados únicamente por cultivo, la tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasora en niños de 28 días a 36 meses de edad fue de 33,7/100 000 por año para los años 1 y 2 combinados. Al considerar los casos adicionales diagnosticados por reacción de polimerasa en cadena, la incidencia aumentó a 46,0/100 000. El serotipo más frecuente fue el 14 (28,6%), seguido por los serotipos 3, 4, 6A, 19A y 22F. 42,9% de los aislamientos eran insensibles a la penicilina y al cotrimoxazol. La incidencia de neumonía confirmada clínicamente y de neumonía confirmada por radiografía fue de 1968/100 000 y 551/100 000, respectivamente.

Conclusión: la incidencia de enfermedad neumocócica invasora y neumonía en niños de San José es considerable. Estos datos epidemiológicos sirven como línea de base para evaluar la efectividad de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas.

Descriptor: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasora, vacuna antineumocócica conjugada, neumonía, incidencia poblacional.

Abstract

Background and aim: *Streptococcus pneumoniae* is globally the leading cause of vaccine-preventable death in children below 5 years of age.

Methods: Between 2007 and 2009, a prospective, population-based surveillance was conducted in children aged 28 days to 36 months in San José, Costa Rica. Incidence of invasive pneumococcal disease as well as clinically- and chest X ray-confirmed pneumonia were determined, as well as serotype distribution and antibiotic susceptibility.

Results: 8801 subjects were enrolled (median age: 14.5 months). Invasive pneumococcal disease was detected in 25 children by isolation from cultures (22) or by PCR and a clinical picture consistent with invasive pneumococcal disease (3). For culture-positive only cases in children aged 28 days to <36 months, the invasive pneumococcal disease incidence rate was 33.7/100,000 per year for years 1 and 2 combined. Consideration of additional PCR-positive cases increased the incidence of invasive pneumococcal disease to 46.0/100,000. The most common serotype was 14 (28.6%), followed by 3, 4, 6A, 19A, and 22F. 42.9% of isolates were penicillin- and cotrimoxazole-nonsusceptible. Incidences of clinical pneumonia and chest X-ray-confirmed pneumonia were 1968/100,000 and 551/100,000, respectively.

Conclusion: There is a considerable burden of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José. These epidemiologic data serve as a baseline to evaluate the effectiveness of new conjugate pneumococcal vaccines.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Invasive pneumococcal disease, pneumococcal conjugate vaccine, pneumonia, population-based incidence

Streptococcus pneumoniae (SP) es una causa importante de enfermedades graves y a nivel mundial es la primera causa de muertes prevenibles por vacunación en los niños menores de 5 años.¹ Conocer la epidemiología de la enfermedad neumocócica y la distribución de sus serotipos es fundamental para evaluar el posible impacto de un programa de vacunación infantil con la vacuna antineumocócica conjugada (PCV). Los datos de vigilancia de otros países en los que se ha incorporado la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) a los esquemas rutinarios de vacunación pediátrica indican que se produce una disminución significativa de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y enfermedades de las mucosas, como la neumonía no bacteriémica y la otitis media.^{2,3} Otra contribución importante ha sido la disminución de enfermedades observadas en la población no vacunada (efecto indirecto o de rebaño), debido a la menor transmisión de los serotipos vacunales desde los niños vacunados hacia la población no vacunada.^{4,5} Para comparar los datos obtenidos tras la implementación de un programa de inmunización general con PCV en un país, es crucial contar con datos basales anteriores a la introducción de la PCV. Tales comparaciones permiten evaluar con objetividad el impacto de la vacuna, tanto sobre los serotipos vacunales como sobre los demás.

Los datos de los estudios prospectivos de vigilancia son fundamentales para determinar la incidencia de la ENI en los niños y reflejan la incidencia real de la enfermedad con más

exactitud que los datos obtenidos en los estudios pasivos, sobre todo en países en los que no se hacen por norma hemocultivos ni radiografías de tórax. Los datos prospectivos que se tienen sobre la incidencia de la ENI^{6,8} y la neumonía en Latinoamérica son escasos;⁶⁻⁹ este es el primer estudio de este tipo que se hace en Centroamérica.

El estudio epidemiológico sobre el neumococo en Latinoamérica (*Latin American Epidemiologic Assessment of Pneumococcus*, LEAP) fue un estudio poblacional de la ENI y la neumonía en niños de 28 días a <36 meses que se llevó a cabo en Brasil, Colombia y Costa Rica. Sus objetivos fueron determinar la incidencia de la ENI y la neumonía (confirmada clínicamente y mediante radiografía de tórax [NRxT]), describir la distribución serotípica de los aislamientos de *S. pneumoniae* causantes de ENI y determinar la sensibilidad a los antibióticos de las cepas de *S. pneumoniae* invasor que se aislaron.

En este artículo presentamos los resultados obtenidos en una población de lactantes y niños de corta edad de San José, Costa Rica, antes de la introducción de la PCV7 en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Los datos de nuestro estudio podrían servir como línea de base para evaluar el impacto de la introducción de la PCV7 en este PNI sobre la incidencia de ENI causada por *S. pneumoniae*, así como para monitorear la dinámica de los serotipos. Dado que actualmente se dispone en Latinoamérica de otras dos vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV10 y PCV13) y que la Organización Mundial

de la Salud (OMS) recomendó dar prioridad a la vacunación antineumocócica en todos los países, proseguir la vigilancia en el futuro será crucial para evaluar las estrategias vacunales óptimas para las regiones y los países.

Materiales y métodos

Este estudio prospectivo poblacional de vigilancia se realizó en el Instituto de Atención Pediátrica (IAP) y la Caja Costarricense de Seguro Social de San José, Costa Rica, entre el 20 de abril de 2007 y el 19 de abril de 2009. En San José no hay programa general de vigilancia de los casos de ENI y neumonía, y en los casos de sospecha de ENI o neumonía no se toman hemocultivos por norma. Por ello, se hizo un gran esfuerzo para crear una red integral de vigilancia con el fin de captar activamente a todos los pacientes ambulatorios y hospitalarios que presentaran sospecha clínica de ENI o neumonía, tanto en el sector de salud público como en el privado.

El área de vigilancia abarcó 5 de los cantones de la provincia de San José: Central de San José, Desamparados, Aserrí, Alajuelita y Escazú. Se seleccionaron siete distritos adyacentes al cantón Central de San José (Merced, Hospital, La Uruca, Mata Redonda, Pavas, Hatillo y San Sebastián) debido a su proximidad geográfica, sus tasas anuales de nacimientos y a la uniformidad de las clínicas y hospitales a los que los niños deben acudir para ser atendidos según las normas del Seguro Social.

Los comités de ética de la Universidad de Ciencias Médicas, la Caja Costarricense de Seguro Social y el Hospital Cima San José aprobaron el diseño del estudio y el consentimiento informado. El consentimiento informado se obtuvo de los padres o tutores legales de todos los participantes.

Se consideraron aptos para la inclusión en el estudio los niños residentes en las áreas de vigilancia que tuvieran entre 28 días y 36 meses y acudieran a consulta (o fueran remitidos desde un centro de salud participante) con una temperatura de al menos 39,0 °C o sospecha clínica de infección por *S. pneumoniae* invasor o signos clínicos y síntomas de neumonía según el médico tratante. Los niños fueron evaluados por su médico tratante y, si eran reclutados, se les asignó un médico específico del estudio que estaba disponible las 24 h del día durante el estudio y a quien se llamaba por medio de un centro de llamadas telefónicas específico de este estudio. El rol del médico del estudio era obtener una muestra de sangre para cultivo antes de que comenzara el tratamiento antibiótico (siempre que fuera posible), pero todas las decisiones terapéuticas y los tratamientos quedaron bajo la responsabilidad de los médicos tratantes.

Durante el reclutamiento, los datos obtenidos de todos los niños reclutados fueron: características demográficas, diagnóstico inicial, antecedentes de tratamiento con una vacuna antineumocócica conjugada (PCV) o de polisacáridos y ausencia o presencia de factores cuya asociación con la ENI es conocida. Tras el reclutamiento se obtuvo una muestra de sangre para

cultivo. Las muestras de otros sitios estériles (líquido pleural, articular y cefalorraquídeo, entre otros) se obtuvieron cuando fue pertinente según la práctica clínica normal. Todas las muestras se sometieron a cultivo bacteriológico en el Laboratorio de Investigaciones Clínicas de San José o en el laboratorio de un hospital local. En el Laboratorio de Investigaciones Clínicas de San José se llevó a cabo la identificación de las bacterias patógenas y el antibiograma, el cual se realizó con la técnica del E-test según la metodología estándar y se interpretó según las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2007. Si se detectaba *S. pneumoniae* en un participante, se enviaba un subcultivo del aislamiento al Laboratorio de Investigaciones Clínicas de San José para proceder a la confirmación y el antibiograma. En un laboratorio central (Centro Médico de la Universidad de Soroka, Beer-Sheva, Israel) se confirmó la identificación de todos los aislamientos de *S. pneumoniae* y se llevó a cabo su serotipificación (según la reacción de Quellung, empleando sueros específicos para cada serotipo). Además, en el laboratorio del patrocinador (Vaccine Research East and Early Development, Pearl River, NY) se llevaron a cabo los ensayos de PCR de líquidos estériles distintos a la sangre.

A los niños en los que se sospechó neumonía se les tomó una radiografía de tórax. De preferencia debía hacerse en el momento de la consulta inicial, pero se aceptaron radiografías realizadas en las 72 h posteriores al reclutamiento en el estudio. Un mismo radiólogo pediátrico examinó todas las radiografías. Se documentó como anomalía la presencia de consolidación lobar o derrame pleural u otros hallazgos que sugirieran la presencia de una infección. La interpretación de las radiografías se hizo según las guías de la OMS.¹⁰

Se recabaron los datos de diagnóstico y evolución (recuperación o muerte, así como desenlace neurológico en el caso de los pacientes diagnosticados con meningitis) de todos los sujetos en cuyos cultivos se detectó *S. pneumoniae*, de los sujetos que fueron hospitalizados y/o incluidos por sospecha clínica de meningitis. Para el diagnóstico se usaron definiciones estandarizadas. Se definió la ENI como el aislamiento de *S. pneumoniae* en un lugar anatómico estéril. Se consideró que había meningitis neumocócica cuando en el cultivo del LCR se detectaba *S. pneumoniae* o cuando, al estudiar la tinción de Gram, se observaban diplococos grampositivos o cuando la prueba de aglutinación en látex era positiva o cuando la prueba de PCR indicaba la presencia de *S. pneumoniae* en sujetos con un LCR compatible con meningitis. Se definió la neumonía clínica (NC) como aquellos casos en que el médico tratante había diagnosticado al niño por la presencia de signos clínicos y síntomas compatibles con neumonía. La neumonía confirmada por radiografía de tórax (NRxT) se definió según las guías de la OMS.

Parámetros epidemiológicos

Las variables epidemiológicas primarias fueron la tasa anual de incidencia de ENI y la distribución de los serotipos de los aislamientos de *S. pneumoniae* invasor. Para calcular la incidencia de ENI se tomó el número de muestras con cultivo positivo no duplicadas y se dividió entre el número de niños de 28 días a 36 meses que residían en el área de vigilancia del

Cuadro 1. Tasas de incidencia por diagnóstico de ENI y año del estudio para los sujetos con cultivo positivo			
Diagnóstico	Numero de casos	Tamaño de la población en riesgo	Tasa de incidencia por 10 000 (IC del 95%)
Meningitis neumocócica			
Año 1	2	32849	6,09 (0,74-21,99)
Año 2	1	32436	3,08 (0,08-17,18)
Años 1 y 2	3	65285	4,60 (0,95-13,43)
Septicemia			
Año 1	2	32849	6,09 (0,74-21,99)
Año 2	2	32436	6,17 (0,75-22,27)
Años 1 y 2	4	65285	6,13 (1,67-15,69)
Peritonitis			
Año 1	1	32849	3,04 (0,08-16,96)
Año 2	0	32436	0,00 (0,00-11,37)
Años 1 y 2	1	65285	1,53 (0,04-8,53)
Neumonía neumocócica			
Año 1	4	32849	12,18 (3,32-31,18)
Año 2	4	32436	12,33 (3,36-31,57)
Años 1 y 2	8	65285	12,25 (5,29-24,15)
Bacteriemia			
Año 1	4	32849	12,18 (3,32-31,18)
Año 2	2	32436	6,17 (0,75-22,27)
Años 1 y 2	6	65285	9,19 (3,37-20,00)

^a Se aisló *S. pneumoniae* en el hemocultivo de un sujeto con diagnóstico clínico de peritonitis.

estudio. Las muestras no duplicadas con cultivo positivo y con PCR positivo se calcularon de la misma manera.

Las variables epidemiológicas secundarias fueron las tasas de incidencia de NC y NRxT, la resistencia de los aislamientos neumocócicos a los antibióticos, la distribución de los serotipos de los aislamientos resistentes y la evaluación de las secuelas neurológicas de los sujetos con meningitis neumocócica. Para calcular las tasas de incidencia de neumonía se usó el mismo método que se describe más adelante para la ENI.

También se consideró variable secundaria la identificación de microorganismos patógenos distintos de *S. pneumoniae* en los cultivos de lugares estériles, lo que ya se ha presentado aparte y no se mencionará aquí.

Se evaluó el porcentaje de cobertura de los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en las PCV actualmente autorizadas (heptavalente, decavalente y tridecavalente). No se asumió que ningún serotipo fuera a brindar protección cruzada contra otros serotipos dentro de un serogrupo concreto (es decir, que hubiera protección contra el serotipo 6A por la inclusión del 6B, o protección contra el 6C por la inclusión del 6A en la PCV13).

Análisis estadístico

Todos los análisis se hicieron por separado para cada año del estudio (1 y 2) y para el conjunto de los dos años. La tasa de incidencia combinada en 2 años representó una tasa anualizada. Las tasas de incidencia acumulada de ENI, neumonía clínica y NRxT se estratificaron por grupo etario (de 28 días a <6 meses, de 6 meses a <12 meses, de 12 meses a <24 meses y de 24 meses a <36 meses) y por sexo. Las tasas de incidencia de ENI se calcularon por año y por 100 000 niños de la población en riesgo y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon con base en la distribución de Poisson.¹¹ Se resumió la distribución de frecuencias de casos de ENI por serotipo y se desglosó la distribución de los serotipos por edad, sexo y diagnóstico final. Se describe la distribución de la frecuencia de todos los serotipos identificados y se analiza por serotipos incluidos en la PCV7, la PCV10 y la PCV13.

En este estudio, el numerador (casos) empleado para los cálculos fue el número de casos observados en la población en riesgo (niños de 28 días a <36 meses que residían en el área de vigilancia durante los años del estudio). El denominador se obtuvo por estimaciones censales de la población de niños de este grupo etario que residían en el área de vigilancia de San José durante los años del estudio.

Se podía reclutar más de una vez a cada sujeto siempre que las enfermedades constituyeran episodios independientes y que se obtuviera el consentimiento informado para cada evento. Cada reclutamiento se consideró un sujeto o episodio independiente y se analizó en consecuencia. Si no se indica otra cosa, la unidad de análisis fue el niño o episodio.

Resultados

3.1. Características basales y distribución de los sujetos del estudio.

A lo largo de los 2 años se incluyó en este estudio a 8801 niños de la población meta (niños de 28 días a 36 meses que residían en el área de vigilancia del estudio), que constaba de 65 285 niños. Las características demográficas fueron: mediana de edad: 13,0 meses; 54,7% varones; peso al nacer (media \pm DE) 3146 \pm 555 g. La distribución etaria de los sujetos reclutados fue la siguiente: 20,7% (de 28 días a <6 meses), 27,2% (de

Cuadro 2. Distribución de los serotipos de los aislamientos de *S.pneumoniae* procedentes de niños de 28 días <36 con cultivo positivo

Serotipo	Año 1 Total de la cohorte (N=13); disponibles para serotipificación (N=13)		Año 1 Total de la cohorte (N=9); disponibles para serotipificación (N=8 ^a)		Año 1 y 2 combinados Total de la cohorte (N=22); disponibles para serotipificación (N=21)	
	n	%	n	%	n	%
14	3	23,1	3	37,5	6	28,6
3	1	7,7	1	12,5	2	9,5
4	1	7,7	1	12,5	2	9,5
6A	2	15,4	0	0,0	2	9,5
19A	0	0,0	2	25,0	2	9,5
22F	1	7,7	1	12,5	2	9,5
6B	1	7,7	0	0,0	1	4,8
7C	1	7,7	0	0,0	1	4,8
9V	1	7,7	0	0,0	1	4,8
15B	1	7,7	0	0,0	1	4,8
23F	1	7,7	0	0,0	1	4,8

^a En el año 2, para un sujeto no hubo resultados de serotipo porque el cultivo de *S. pneumoniae* murió antes de que se pudiera hacer la serotipificación.

6 meses a <12 meses), 33,1% (de 12 meses a <24 meses) y 18,9% (de 24 meses a <36 meses). Entre las características de los pacientes conocidas por ser factores de riesgo para la ENI, las más frecuentes fueron la residencia en zona urbana (99,7%), la existencia de fumadores en el hogar (37%), el uso de antibióticos en los 7 días anteriores (13%), el nacimiento prematuro (<37 semanas; 8%), la asistencia a guarderías (6%) y los antecedentes de trastorno reactivo de las vías respiratorias (5%).

3.2. Identificación de los casos de ENI

A más del 97% de los sujetos se les extrajo una muestra de sangre para cultivo. Se aisló *S. pneumoniae* en 27 de los 8993 cultivos realizados y en 11 de las 91 muestras enviadas para la PCR. Las muestras en las que los cultivos fueron positivos fueron de sangre,²⁰ de líquido pleural⁴ y de líquido cefalorraquídeo.³ De las 91 muestras de líquidos corporales estériles distintos a la sangre que se analizaron por PCR, en 11 se detectó *S. pneumoniae*; de ellas, 3 correspondieron a sujetos en los que también el cultivo fue positivo y 8 a sujetos en los que el cultivo fue negativo por *S. pneumoniae*. Las muestras en las que los aislamientos fueron positivos únicamente en la PCR fueron de LCR⁷ y de líquido pleural.¹

Los casos identificados fueron aquellos en que el cultivo era positivo o la PCR era positiva y el cuadro clínico era compatible

con ENI. Se identificaron en total 25 casos de ENI: 22 de sujetos con 27 cultivos positivos a *S. pneumoniae* (en algunos sujetos hubo más de 1 cultivo positivo) y 3 sujetos con PCR positiva (5 sujetos con PCR de LCR positiva no presentaron un cuadro clínico de meningitis y por ello no se incluyeron en los casos de ENI).

3.3. Tasas de incidencia de ENI

En los niños de 28 días a <36 meses, la tasa de incidencia de ENI correspondiente a los casos de solo cultivo positivo en los años 1 y 2 combinados fue de 33,7/100 000 por año: en el año 1 fue de 39,6/100 000 y en el año 2 fue de 27,8/100 000. Al agregar los casos confirmados por PCR, la tasa de incidencia de ENI en los años 1 y 2 combinados aumenta a 46,0/100 000 por año: en el año 1 fue de 39,6/100 000 y en el año 2 fue de 52,4/100 000 (Figura 1). El análisis estratificado por edad de las tasas de incidencia de ENI para los casos de solo cultivo positivo sugiere que la incidencia máxima de la ENI varía según el año: la máxima del año 1 correspondió al grupo de 28 días a <6 meses (106,8/100 000), mientras que la del año 2 correspondió al grupo de 12 meses a <24 meses (45,5/100 000). Por diagnóstico, las tasas de incidencia de ENI para los sujetos con solo cultivo positivo fueron: neumonía neumocócica 12,2/100 000; bacteriemia 9,2/100 000; septicemia 6,1/100 000; meningitis 4,6/100 000 y peritonitis 1,5/100 000 (aunque no se aisló SP del peritoneo, en un

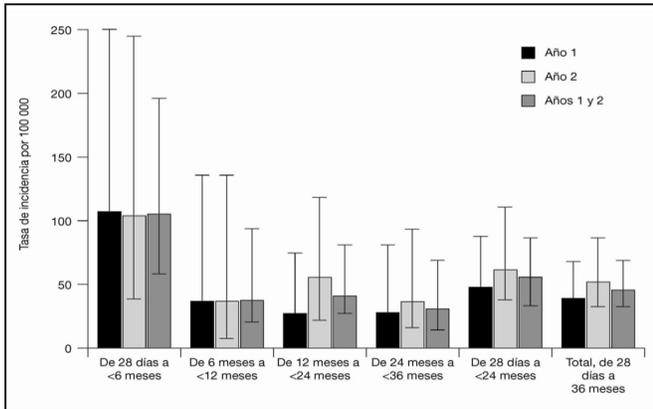


Figura 1. Incidencia de ENI por grupo etario en el año 1, el año 2 y los años 1 y 2 combinados: niños de Costa Rica con cultivo positivo y PCR positivo.

sujeto se consideró que había peritonitis porque el hemocultivo era positivo y presentaba signos y síntomas compatibles con peritonitis) (tabla 1). Al agregar los casos de PCR positiva (2 meningitis y 1 neumonía neumocócica) aumentan las tasas de incidencia a 7,7/100 000 y 13,8/100 000, respectivamente.

3.4. Meningitis

Se diagnosticó meningitis por cultivos de LCR positivos en 3 sujetos (13,6% de los casos de ENI): 2 casos en el año 1 (6,1/100 000) y 1 en el año 2 (3,1/100 000). Estos sujetos tenían 53 días, 129 días y 161 días de edad, respectivamente. Se observaron secuelas neurológicas en dos de estos sujetos: ambos presentaron discapacidad cognitiva y uno presentó además retraso en el desarrollo. Las características del LCR de las 2 muestras con cultivo negativo y PCR positiva fueron compatibles con meningitis y ninguno de los sujetos presentó un estado neurológico anormal.

3.5. Neumonía clínica y neumonía confirmada por radiografía de tórax

Se diagnosticó neumonía clínica en 1285 de 8801 sujetos reclutados (14,6%): 501 casos (11,8%) en el año 1 y 784 casos

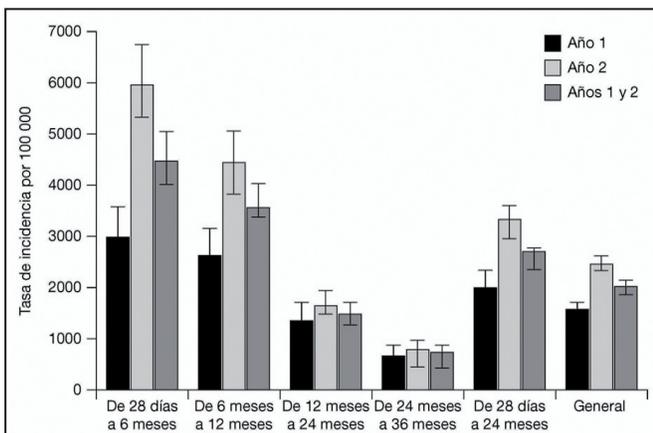


Figura 2. Incidencia de neumonía clínica por grupo etario en el año 1, el año 2 y los años 1 y 2 combinados: niños de Costa Rica.

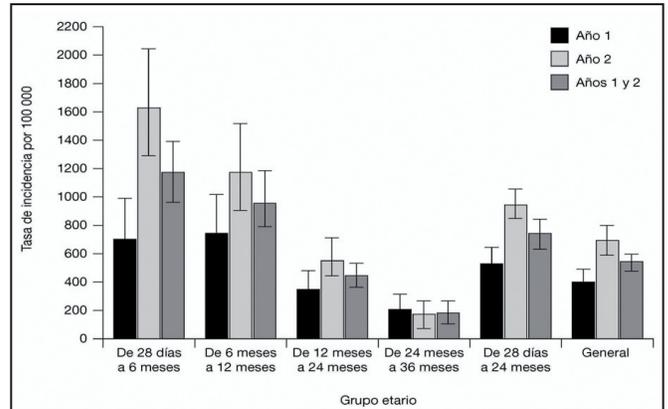


Figura 3. Incidencia de neumonía confirmada por radiografía de tórax por grupo etario en el año 1, el año 2 y los años 1 y 2 combinados: niños de Costa Rica.

(17,2%) en el año 2. En la Figura 2. se presenta la incidencia de neumonías clínicas por edad. La incidencia máxima en los dos años correspondió a niños de 28 días a <6 meses y la incidencia combinada en los años 1 y 2 fue de 4459/100 000. La cantidad de casos de neumonía clínica varió durante el año: el máximo de casos se presentó entre julio y octubre (Figura 2).

Se obtuvieron radiografías de tórax en 1248 de 1285 (97,1%) sujetos diagnosticados con neumonía clínica. De las 1248 radiografías de tórax obtenidas, se confirmó la NRxT en 360, lo que supone una tasa de positividad del 28,8%. Se observó consolidación lobar en 356 (98,9%) radiografías, derrame pleural en 5 (1,4%) y consolidación lobar más derrame pleural en 1 (0,3%). Al estratificar por grupo etario, los porcentajes de niños de cada grupo etario que presentaron anomalías radiográficas fueron parecidos: 29,7% en los de 28 días a <6 meses, 31,3% en los de 6 a <12 meses, 36,6% en los de 12 a <24 meses y 34,2% en los de 24 a <36 meses.

En la Figura 3 se presentan las tasas de incidencia de NRxT estratificadas por edad. La incidencia máxima por edad fue diferente en los años 1 y 2. En el año 1, el máximo se observó en los niños de 6 meses a <12 meses (745/100 000) y en el año 2 se observó en los de 28 días a <6 meses (1644/100 000). Para los años 1 y 2 combinados, la incidencia máxima correspondió a los niños de 28 días a <6 meses y fue de 1180/100 000. El mayor número de casos se presentó entre agosto y noviembre (Figura 4).

3.6. Distribución de los serotipos de los aislamientos de *S. pneumoniae*

De los 22 cultivos no duplicados de *S. pneumoniae* que se obtuvieron en sujetos con ENI, pudieron serotipificarse 21. El serotipo más frecuente fue el 14, con un 28,6% de los aislamientos, seguido de los serotipos 3, 4, 6A, 19A y 22F (con un 9,5% cada uno). Cada uno de los demás serotipos representaron un 4,8% de los aislamientos (tabla 2). En los aislamientos no duplicados de los cultivos hubo un 52,4%, un 52,4%, y un 81,0% de serotipos cubiertos por la PCV7, la PCV10 y la PCV13, respectivamente. Los serotipos cubiertos por la PCV13 pero no por la PCV7 ni la PCV10 fueron el 3, el

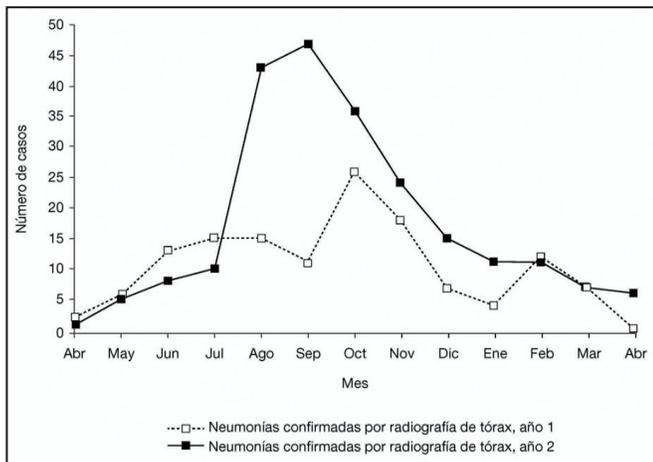


Figura 4. Número de casos de neumonía confirmada por radiografía de tórax por mes y año del estudio.

6A y el 19A. Los serotipos que no estaban cubiertos por ninguna de esas tres PCV correspondieron a 4 (19,1%) aislamientos y fueron el 7C (n = 1), el 15B (n = 1) y el 22F (n = 2).

Los serotipos de los 3 casos de ENI que se detectaron por PCR fueron el 6B (1), el 14 (1) y uno no incluido en la tridecaivalente (1). Si se incluyen estos casos, el porcentaje de serotipos cubiertos por la PCV7, la PCV10 y la PCV13 es de un 54,2%, un 54,2% y un 79,2%, respectivamente.

3.7. Tasas de resistencia a antibióticos de los aislamientos de *S. pneumoniae* invasor

De 22 aislamientos no duplicados de sujetos con ENI, se pudo realizar el antibiograma en 21. Se ensayó una amplia gama de antibióticos. Las mayores tasas de insensibilidad observadas

correspondieron al cotrimoxazol (42,9%), la penicilina (42,8%) y la eritromicina (28,6%) (tabla 3). Los serotipos que presentaron insensibilidad a la penicilina fueron el 6A, el 6B, el 14, el 19A y el 23F. Los dos aislamientos del serotipo 19A fueron insensibles a la penicilina, al igual que el 66,7% de los aislamientos del serotipo 14. La cobertura de aislamientos insensibles a la penicilina fue del 66,7%, el 66,7% y el 100% para la PCV7, la PCV10 y la PCV13, respectivamente.

3.8. Tasa de mortalidad

Durante el periodo del estudio no murió ningún sujeto con ENI. Entre los niños con neumonía, murió 1 sujeto de los 1285 (0,08%) diagnosticados con neumonía clínica, así como 1 sujeto de los 360 (0,28%) diagnosticados con NRxT.

Discusión

Este estudio es la primera vigilancia poblacional prospectiva de la ENI y la neumonía que se hace en niños centroamericanos. La tasa de incidencia de ENI en los niños de 28 días a <36 meses (46,0/100 000 para los niños con cultivo y PCR positivos) fue muy superior a la observada en un estudio retrospectivo de pacientes de 0 a 11,4 años hospitalizados, realizado en Costa Rica entre 1995 y 2001 y en el cual la incidencia de ENI en menores de 2 años fue de 2,9/100 000).¹² La diferencia en esas tasas de incidencia refleja el diseño más efectivo de los estudios prospectivos con respecto a los estudios de vigilancia pasivos con datos hospitalarios. La limitación principal de los estudios pasivos o retrospectivos a la hora de evaluar la incidencia de infecciones por *S. pneumoniae* es que no siempre se hacen por norma hemocultivos y radiografías de tórax, lo que puede causar la subestimación de la incidencia real de la enfermedad.

Cuadro 3. Sensibilidad a antibióticos de los aislamientos de *S. pneumoniae* invasor.

Antibiótico ^b	Año 1						Año 2						Año 1 y 2 combinados					
	Total en la cohorte N=13						Total en la cohorte N=9a						Total en la cohorte N=22					
	Sensible		Intermedio		Resistente ^c		Sensible		Intermedio		Resistente ^c		Sensible		Intermedio		Resistente ^c	
	N	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d	n	% ^d
Penicilina	8	61,5	5	38,5	0	0	4	50,0	2	25,0	2	25,0	12	57,1	7	33,3	2	9,5
Ampicilina	8	61,5	5	38,5	0	0	6	75,0	1	12,5	1	12,5	14	66,7	6	28,6	1	4,8
Eritromicina	9	69,2	0	0	4	30,8	6	75,0	0	0	2	25,0	15	71,4	0	0	6	28,6
Cotrimoxazol	7	53,8	1	7,7	5	38,5	5	62,5	0	0	3	37,5	12	57,1	1	4,8	8	38,1
Ceftriaxona	13	100,0	0	0	0	0	8	100,0	0	0	0	0	21	100,0	0	0	0	0

Cotrimoxazol: trimetoprima + sulfametoxazol.

^a No se hallaron resistencias a la amoxicilina, el levofloxacino ni la vancomicina.

^b En el año 2, para al menos 1 cultivo de un sujeto no se obtuvieron resultados de sensibilidad, por lo que los serotipos disponibles son 8 (N = 8).

^c En el caso de sujetos para los cuales había varios cultivos, se contó el resultado que presentaba más resistencias.

^d Los porcentajes se obtuvieron con el denominador de cada línea en cada año. El denominador fue el valor disponible de sensibilidad para cada antibiótico.

Además, para lograr una estimación óptima de la incidencia de la enfermedad es imprescindible incluir tanto a pacientes hospitalizados como a pacientes ambulatorios. La incorporación de las pruebas de PCR, además de los cultivos habituales, podría mejorar el cálculo de la incidencia de la enfermedad.

Las tasas generales de ENI observadas en este estudio para los sujetos de 28 días a <36 meses con cultivo positivo son de una magnitud parecida a las observadas en los otros países del programa LEAP: Goiania, Brasil (55/100 000) y Bogotá, Colombia (76/100 000). Además, las mayores tasas de ENI que se observaron en Costa Rica correspondieron a los niños de <24 meses, tal como se había observado en los estudios de Brasil y Colombia. Detectamos una incidencia importante de neumonía en los niños de San José. La incidencia anualizada de NC y de NRxT que se observó a lo largo de 2 años fue alta, con tasas de 1968/100 000 y 551/100 000, respectivamente.

Estas tasas son menores a las observadas en niños de la misma edad en otros países del LEAP y a las de otros estudios prospectivos realizados en niños de 2 a 23 meses en Argentina⁶ y Chile, 13 y en menores de 5 años en Uruguay.⁸

Incluso en el grupo etario que presentó la mayor tasa de incidencia de neumonía —los niños de 28 días a <6 meses—, las tasas (NC 4459/100 000 y NRxT 1180/100 000) fueron inferiores a las observadas en el mismo grupo etario en otros países del LEAP. Pensamos que las menores tasas de incidencia de ENI y neumonía detectadas en los niños costarricenses podrían deberse al elevado grado de cumplimiento que hay en la vacunación anual contra la gripe en los niños de alto riesgo de ≤ 4 años y en los adultos mayores de 65 años.¹⁴ En 2004 se alcanzó una tasa de cumplimiento del 88% de la vacunación antigripal en niños de alto riesgo de 6 meses a 5 años, y un 98% en los adultos mayores de 65 años. Esto contrasta con la tasa de vacunación antigripal alcanzada en Colombia en 2005, que fue del 10% para los niños de 6 a 18 meses con enfermedades respiratorias o residentes en zonas pobres.¹⁵ En Brasil se calcula que la vacunación antigripal llegó al 7% de los niños en 2007 y 2008.¹⁶

En nuestro estudio, los casos de ENI presentaron un máximo entre marzo y abril. Esta presentación estacional coincide con el final del verano (la época seca) de Costa Rica, que transcurre entre diciembre y abril. Sin embargo, los casos de neumonía clínica y NRxT alcanzaron su máximo entre agosto y octubre, durante la temporada de lluvias. Esto concuerda con datos ya conocidos sobre niños costarricenses con otitis media por *S. pneumoniae*, en los que la mayoría de los casos se observaron durante la temporada lluviosa (de mayo a noviembre).¹⁷ Los perfiles mensuales de nuestros casos de neumonía pudieran reflejar una estacionalidad de esta enfermedad, tal como se ha descrito en otros países.^{18,19}

Nuestros datos sobre la distribución de serotipos concuerdan con los datos del SIREVA, que indican que el serotipo 14 es el principal causante de ENI en los niños latinoamericanos menores de 5 años. El siguiente serotipo más frecuente en este estudio fue el 3, que es un serotipo no incluido en la PCV7 y ya se había descrito como uno de los más frecuentes en los niños costarricenses con otitis media.²⁰⁻²³ El serotipo 3 se asocia

con enfermedades invasoras graves, en especial la neumonía necrosante y el empiema, y con una mayor mortalidad.^{4,21,24-27} Aunque solo hubo 2 casos de enfermedad causada por el serotipo 19A, las dos se detectaron en el segundo año, lo que pudiera indicar un aumento de la importancia de este serotipo después de la introducción parcial, en año 2004, de la PCV7 en los niños atendidos por pediatras privados (alrededor del 20% de los niños costarricenses). Las ENI causadas por el serotipo 19A han aumentado en todo el mundo, tanto en países que tienen incluida la PCV7 en sus programas nacionales de vacunación como en los países en los que aún no se ha comenzado a aplicar la PCV7. El uso de antibióticos con semividas prolongadas se ha asociado con un aumento de las enfermedades causadas por el serotipo 19.²⁷ En este estudio, la cobertura máxima correspondió a la PCV13 (81,0% de los aislamientos no duplicados y 100% de los aislamientos insensibles a la penicilina), porque esta vacuna contiene los serotipos 19A y 3. Los serotipos 1 y 5, que en Latinoamérica tienen una asociación clásica con las ENI, no se detectaron durante el periodo del estudio, lo que podría reflejar su patrón epidémico característico de aumentos súbitos seguidos de disminuciones de la incidencia.^{6,22,28}

La resistencia a la penicilina y el cotrimoxazol fue relativamente frecuente en esos aislamientos, y los serotipos asociados con las resistencias son los que presentan resistencia constatada a nivel mundial. No se hallaron resistencias a la amoxicilina, la ceftriaxona, el levofloxacino ni la vancomicina. Cabe destacar que los dos aislamientos de 19A fueron insensibles a la penicilina.

Una limitación de este estudio es la referente a la posibilidad de generalizar los resultados de la población del estudio (siete distritos de San José) a la población general costarricense. Estos resultados podrían no representar a los niños que residen en zonas más rurales y cuya situación socioeconómica podría ser menor que la de esta población. Si admitimos que la clase socioeconómica presenta una relación inversa con el riesgo de neumonía,²⁹ las incidencias calculadas en este estudio podrían subestimar la verdadera incidencia de enfermedades neumocócicas en los niños costarricenses de zonas con clases socioeconómicas más bajas. Además, un estudio de vigilancia como este no capta a todos los posibles sujetos que acuden a los consultorios, lo que puede provocar una subestimación de la incidencia de la enfermedad. Otro factor que puede contribuir a tal subestimación es el uso anterior de antibióticos, que podría disminuir la probabilidad de aislar *S. pneumoniae*. En este estudio no fue raro el uso anterior de antibióticos (13,4%).

En conclusión, *S. pneumoniae* causa una incidencia considerable de ENI y neumonía en niños de 28 días a 36 meses residentes en San José. Este estudio se llevó a cabo antes de la introducción de la PCV7 en el PNI de Costa Rica, que comenzó en enero de 2009, por lo que estos datos epidemiológicos servirán como línea de base para evaluar el impacto de la introducción de la PCV7 en la incidencia de las enfermedades por *S. pneumoniae* en los niños costarricenses. Es fundamental continuar con la vigilancia para determinar la distribución de los serotipos tras la introducción de la PCV7 y establecer cuál es la mejor estrategia vacunal para el país.

Declaración de conflictos de interés: Adriano Arguedas, Arturo Abdelnour, Carolina Soley, Elías Jiménez, Ana Lucía Jiménez, Nurith Porat y Ron Dagan manifiestan no tener conflictos de interés económico pertinentes para este manuscrito. Darmendra Ramcharran manifiesta que, cuando se hizo el estudio LEAP, trabajaba con Via Research LLC en el estudio patrocinado por Pfizer y es actualmente empleado de Pfizer Inc. Sharon Gray y Gail L. Rodgers son también empleados de Pfizer Inc.

Agradecimientos: Los autores desean expresar su agradecimiento a los médicos de la región del estudio por remitir a sus pacientes para el estudio desde el Hospital Clínica Bíblica, Hospital Cima San José, la Clínica Santa Catalina y los siguientes centros de salud y consultorios correspondientes de la Caja Costarricense de Seguro Social: Clínica de Alajuelita, Clínica de Aserrí, Clínica Marcial Fallas, Coopesalud Desamparados, Clínica Moreno Cañas, Hospital Nacional de Niños, Coopesalud de Pavas, Coopesalud de Escazú y Clínicas de la León XIII y Clínicas de la Carpio. Asimismo desean agradecer las aportaciones que hicieron a este estudio Jeffrey Markowitz, ex empleado de Pfizer Inc, y Ronika Alexander, empleada de Pfizer Inc. Maitland Young, de On Assignment, y Elaine Santiago, de Excerpta Medica, ayudaron con la redacción científica con el financiamiento de Pfizer Inc. Identificador en ClinicalTrials.gov: NCT00428051.

Referencias

- Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006–2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:512-5.
- 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; 19:187-95.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-9.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201:32-41.
- Vestheim DF, Arne Høiby E, Bergsaker MR, Rønning K, Aaberge IS, Caugant DA, et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2 + 1 dose schedule. *Vaccine* 2010; 28:2214-21.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, Ussher J, Tregnaghi P, Peeters P, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:370-2.
- Lagos R, Muñoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1115-23.
- Hortal M, Estevan M, Iraola I, De Mucio B. A population- based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. *Int J Infect Dis* 2007; 11:273-7.
- Gentile A, Ruvinsky R, Bakir J, Gentile F, Kupervaser J, Quiriconi M, et al. Surveillance of probably bacterial pneumonia (PBP) in children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina. Presentado en la 45.ª Conferencia Intercientífica Anual sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia [Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)]. 2005 [Resumen G-822].
- Organización Mundial de la Salud. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children, October 2001, <<http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF01/www616.pdf>> Consultado el 24.12.09.
- Daly L. Simple SAS macros for the calculation of exact binomial and Poisson confidence limits. *Comput Biol Med* 1992; 22:351-61.
- Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML, Herrera ML, Herrera JF, Arguedas A. Invasive pneumococcal disease in Costa Rican children: a seven year survey. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:1069-74.
- Abarca K, Vergara R, Tassara E, Ibáñez I, García C, Potin M. Infección neumocócica invasora y neumonía consolidante en lactantes: Un año de vigilancia en tres centros hospitalarios chilenos. *Rev Chil Infect* 2008; 25:97-103.
- Ministerio de Salud. Prevención, vigilancia y control de enfermedades causadas por influenza y otros virus respiratorios en Costa Rica. Serie Documentos Técnicos, no. 2. Organización Panamericana de la Salud, El Ministerio: San José, Costa Rica; 2003
- Boletín Informativo PAI, Programa Ampliado de Inmunización en las Américas, Año XXVI, Número 3 Junio 2004, Proteja a sus hijos vacunándolos (Andrus J, editor). Recent advances in immunization, 2nd ed. In: Andrus JK, de Quadros CA, editors. PAHO; 2006 [Table 1, p. 8].
- Ministerio de Salud de Brasil, Datasus. Informações de Saúde (en portugués), <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?pni/cnv/dpnibr.def>>.
- Guevara S, Soley C, Arguedas A, Porat N, Dagan R. Seasonal distribution of otitis media pathogens among Costa Rican children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:12-6.
- De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 963-8.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369:1179-86.
- Abdelnour A, Soley C, Guevara S, Porat N, Dagan R, Arguedas A. Streptococcus pneumoniae serotype 3 among Costa Rican children with otitis media: clinical, epidemiological characteristics and antimicrobial resistance patterns. *BMC Pediatr* 2009; 9:52.
- Arguedas A, Dagan R, Soley C, Loaiza C, Knudsen K, Porat N, et al. Microbiology of otitis media in Costa Rican children, 1999 through 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:1063-8.
- Arguedas A, Dagan R, Guevara S, Porat N, Soley C, Pérez A, et al. Middle ear fluid Streptococcus pneumoniae serotype distribution in Costa Rican children with otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:631-4.

Epidemiología enfermedad neumocócica invasora/ Arguedas A y cols.

23. Porat N, Soley C, Marengolciene MM, Greenberg D, Givon-Lavi N, Trefler R, et al. An international serotype 3 clone causing pediatric noninvasive infections in Israel, Costa Rica, and Lithuania. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 709-12.
24. Moore MR, Gertz Jr RE, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2008; 197: 1016-27.
25. Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:275-81.
26. Feris JM, Fernandez J, Sanchez J, Pena C, Guzman G, Coradin H, et al [Abstract GI-2092] Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Dominican children. 48th annual ICAAC/46th annual IDSA meeting. 2008.
27. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009; 199:776-85.
28. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine* 2007; 25:2406-12.
29. Thörn LK, Minamisava R, Nouer SS, Ribeiro LH, Andrade AL. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. *BMC Infect Dis* 2011; 11:180.