



ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de egresos por neumonía en niños menores de 24 meses antes y después de la implementación de la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile[☆]



José Pablo Fernández V. ^{a,*}, Carola Goecke H. ^a, Cecilia von Borries ^b,
Natalia Tapia R. ^b y María Elena Santolaya de P. ^c

^a Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Unidad de Infectología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Departamento de Pediatría, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 10 de diciembre de 2014; aceptado el 6 de abril de 2015

Disponible en Internet el 18 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Neumonía;
Streptococcus pneumoniae;
Incidencia;
Vacuna

Resumen

Introducción: *Streptococcus pneumoniae* es la primera causa de neumonía bacteriana en niños, principalmente en hospitalizados. La vacuna antineumocócica 10-valente fue introducida al Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile el año 2011. El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de egresos por neumonía en niños < 24 meses en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile, antes y después de la implementación de vacuna antineumocócica 10-valente en el Programa Nacional de Inmunizaciones.

Pacientes y método: Estudio de vigilancia pasiva; se estudiaron los pacientes < 24 meses egresados desde el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna entre los años 2009-2013 con diagnóstico de neumonía bacteriana. Los datos fueron obtenidos desde el Servicio de Estadística del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Se evaluó la incidencia de neumonía durante el período prevacuna (2009-2010) y posvacuna (2012-2013).

Resultados: Durante el período de estudio se observó un promedio de 4.321 egresos/año en niños < 24 meses (rango: 3.587-4.702), con una disminución significativa desde el período preal posvacuna (4.644 versus 4.013; $p < 0,001$). La incidencia media de egresos por neumonía varió de 3,4/100.000 a 1,5/100.000 en el período pre- y posvacuna, respectivamente ($p = 0,009$), con

[☆] Trabajo presentado en modalidad poster en la 54^o versión del Congreso Chileno De Pediatría realizado en La Serena, Octubre 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josepablo.fernandez.v@gmail.com (J.P. Fernández V.).

un promedio anual de casos de neumonía de 157 en el primer período y de 62 en el segundo ($p < 0,001$) y una disminución de incidencia entre ambos períodos del 56%.

Conclusión: Este estudio corrobora la información obtenida en otros países, mostrando una disminución en la incidencia de neumonía al implementar la vacuna antineumocócica a nivel poblacional. Es necesaria una vigilancia permanente para evaluar si este efecto se mantiene en el tiempo y se expande a poblaciones de mayor edad.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pneumonia;
Streptococcus pneumoniae;
Incidence;
Vaccine

Incidence of admissions due to pneumonia in children under 24 months old before and after the introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the National Immunization Program of Chile

Abstract

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is the leading cause of bacterial pneumonia in children, especially in the hospitalized population. The 10-valent pneumococcal vaccine was included in the National Immunization Program of Chile in 2011. This study aims to evaluate the incidence of pneumonia in hospitalized children < 24 months of age in the Luis Calvo Mackenna Hospital before and after the introduction of the pneumococcal vaccine into the National Immunization Program.

Patients and methods: Passive surveillance study. Patients < 24 months with discharge diagnosis of bacterial pneumonia from Luis Calvo Mackenna Hospital were studied between 2009 and 2013. Data were obtained from the Luis Calvo Mackenna Hospital's Statistical Service. The incidence of pneumonia was evaluated in the pre-vaccination period (2009-2010) and in the post-vaccination period (2012-2013).

Results: During the study period, an average of 4,321 discharges/year was observed in children < 24 months (range: 3,587-4,702), with a significant decrease from pre- to post-vaccination vaccine period (4,644 vs 4,013, $P < .001$). The average incidence of pneumonia ranged from 3.4/100,000 to 1.5/100,000 in the pre- and post-vaccine period, respectively ($P = .009$), with an annual mean of 157 cases of pneumonia in the pre- vaccine period, and 62 cases in the postvaccine period ($P < .001$) and a decrease in incidence between the two periods of 56%.

Conclusion: This study confirms information previously obtained in other countries, which show a decrease in the incidence of pneumonia associated with the implementation of a pneumococcal vaccine at the population level. Ongoing surveillance is required to evaluate if this effect is maintained over time and expands to older populations.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El término neumonía corresponde al proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar. Es una causa importante de morbimortalidad en la población infantil, que motiva gran número de consultas, hospitalizaciones e indicación de tratamiento antimicrobiano, de forma ambulatoria y en hospitalizados. Según estadísticas nacionales, corresponde a la segunda razón de hospitalización y es responsable de casi el 50% de los egresos hospitalarios en la población infantil¹. El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es la primera etiología de neumonía bacteriana en niños², principalmente en población hospitalizada^{3,4}.

La importancia del *S. pneumoniae* como causante de enfermedad en niños y adultos llevó al desarrollo de vacunas desde hace décadas, y es así como la vacuna polisacárica 23-valente fue aprobada para su uso por agencias regulatorias desde 1992⁵. La baja inmunogenicidad de esta vacuna

en población menor de 2 años motivó el desarrollo de vacunas conjugadas, inmunogénicas desde los 2 meses de vida⁵. En la primera vacuna conjugada desarrollada se incluyeron los 7 serotipos más frecuentemente aislados en infecciones invasivas en países industrializados, pero con baja representación de los serotipos más prevalentes en países en vías de desarrollo. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud solicitó a la industria farmacéutica el desarrollo de vacunas que incluyeran los serotipos más frecuentes en los países no industrializados⁶.

Hay 3 vacunas antineumocócicas conjugadas que han demostrado ser inmunogénicas, eficaces y seguras en distintas regiones del mundo, vacunas conjugadas de 7, 10 y 13 serotipos. La heptavalente (PCV-7) incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, que son los más frecuentemente asociados a infecciones invasivas en EE. UU., y carece de algunos de los serotipos más frecuentes en Latinoamérica. Esta vacuna fue comercializada en Chile desde el año 2005

y no se introdujo al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) de manera programática. La misma industria farmacéutica que la produjo la reemplazó posteriormente por la vacuna de 13 serotipos (PCV-13) que incluye los 7 serotipos presentes en la PCV-7 y agrega los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Ambas vacunas utilizan la proteína CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae* para conjugar sus antígenos. La vacuna 10-valente (PCV-10) incluye los 7 serotipos presentes en la PCV-7 y agrega los serotipos 1, 5 y 7F. Ocho de ellos van conjugados con la proteína P de *Haemophilus influenzae* no tipificable y 2 se conjugan con toxoide diftérico-tetánico⁷.

La eficacia y seguridad de las diversas vacunas conjugadas en la prevención de neumonía bacteriana ha sido probada en varios estudios y sintetizada en revisiones sistemáticas. Su efecto ha sido evaluado de forma separada en neumonía clínica y en neumonía radiológica. En la neumonía clínica el efecto es menor⁸⁻¹⁰, en comparación con la neumonía radiológica¹¹⁻¹³.

El 1 enero de 2011 se incorporó la vacuna PCV-10 al PNI de Chile, para ser aplicada en 3 dosis sucesivas a los 2, 4 y 6 meses, con una dosis de refuerzo a los 12 meses, para los niños nacidos a partir del 1 de noviembre de 2010. Posteriormente se suprimió la dosis de los 6 meses, quedando el calendario con 2 dosis (2 y 4 meses) y un refuerzo a los 12 meses.

El objetivo de este estudio fue determinar y comparar la incidencia de egresos por neumonía en niños < 24 meses en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM), Santiago, Chile, antes y después de la implementación de PCV-10 en el PNI.

Pacientes y métodos

Diseño global del estudio y población a estudiar

Estudio de vigilancia retrospectivo, en el que se estudiaron los pacientes < 24 meses egresados desde el HLCM entre los años 2009-2013 con diagnóstico de neumonía, descartando los diagnósticos en los que se especificó el origen de la neumonía por algún microorganismo distinto de *S. pneumoniae*. Se recopilaron los diagnósticos de egreso de neumonía según código CIE-10, incluyendo J.13 Neumonía por *S. pneumoniae*, J15.9 Neumonía bacteriana no clasificada en otra parte y J.18 Neumonía por microorganismo no identificado.

Se obtuvieron los datos desde el Servicio de Estadística del HLCM, construyendo una base de datos con cada hospitalización de un paciente. Se obtuvieron los datos de los egresos totales en el HLCM en pacientes < 24 meses por año, desde 2009-2013.

Análisis estadístico

Se compararon los datos de los casos totales del bienio 2009-2010 (período prevacuna) con los del bienio 2012-2013 (período posvacuna), buscando si existía una disminución significativa en la incidencia de neumonía en los egresos hospitalarios en los años posteriores a la implementación de la vacuna. El año 2011 se consideró un año de transición, dado que correspondía al primer año en el que fueron vacunados los niños chilenos a través del PNI con la vacuna antineumocócica. Se calculó la incidencia de neumonía en los períodos descritos. Para el cálculo de incidencia se

utilizó como denominador el número de niños de la misma edad (< 24 meses) que egresaron del HLCM cada año. Se realizó una comparación entre el período previo a la introducción de la vacuna y el posterior, calculando el porcentaje de la tasa de cambio en los períodos 2009-2010 y 2012-2013. Se evaluó si existe diferencia significativa en la incidencia de neumonía antes y después de la implementación de la vacuna, mediante la prueba estadística de Chi-cuadrado. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

De manera exploratoria se comparó además la mediana de días de estadía hospitalaria y el número de fallecimientos por año en el período 2009-2010 y en el período 2012-2013.

Resultados

Descripción global de la población en estudio

El promedio de egresos del Servicio de Pediatría en el HLCM entre los años 2009 y 2013 fue de 16.205 (rango 15.552-16.883). De estos, un promedio de 4.321 egresos/año (rango: 3.587-4.702) correspondieron a < de 24 meses, con una disminución significativa desde el período prevacuna al posvacuna (4.644 versus 4.013, $p < 0,001$). Se identificaron 568 casos de neumonía en < de 24 meses durante el período estudiado (el 2,6% del total de egresos hospitalarios). La edad de los pacientes fluctuó entre 19 días y 23 meses, sin diferencia significativa en la mediana de edad (13 y 14,5 meses; $p = 0,06$) y en el género (56,7 y 56,4% sexo femenino; $p = 0,9$), en el período pre- y posvacuna respectivamente.

Incidencia de neumonía en el período de estudio

La incidencia media de egresos por neumonía varió de 3,4/100.000 a 1,5/100.000 en el período prevacuna y posvacuna, respectivamente ($p = 0,009$), con un promedio anual de casos de neumonía de 157 en el período prevacuna y de 62 en el período posvacuna ($p < 0,001$) y una disminución de incidencia entre ambos períodos del 56%. En el año 2011 la incidencia fue de 3/100.000 (fig. 1, tabla 1). Los días de hospitalización relacionados al diagnóstico de egreso de neumonía en niños < 24 meses se mantuvieron estables durante todo el período de estudio (mediana de 3,5 días), con una tendencia de disminución de mortalidad que no resultó significativa (1,27 vs. 0,8%; $p = 0,67$).

Discusión

La hospitalización por neumonía de etiología bacteriana mantiene un lugar importante dentro de los servicios de pediatría del país. La vacunación antineumocócica en Chile persigue disminuir la incidencia de enfermedades producidas por *S. pneumoniae* en la población infantil, especialmente dentro del grupo más susceptible, los niños < 24 meses de edad. Así como el Instituto de Salud Pública ha publicado boletines demostrando la disminución significativa en la incidencia de enfermedades invasivas por neumococo posterior a la implementación de la vacuna en el PNI¹⁴, también se publicó recientemente un artículo chileno sobre la disminución de incidencia de otitis media aguda en

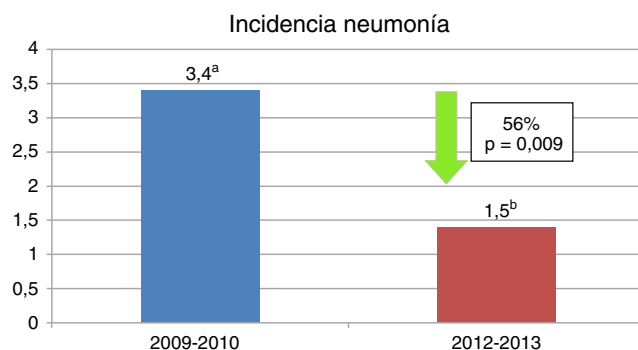


Figura 1 Incidencia de egresos por neumonía en el período prevacuna (2009-2010) y posvacuna (2012-2013) en niños < 24 meses en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

^aIncidencia en el período prevacuna = 3,4/100.000.

^bIncidencia en el período posvacuna = 1,5/100.000.

Tabla 1 Egresos anuales, número de casos de neumonía e incidencia anual de neumonía en niños < 24 meses en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna entre los años 2009 y 2013

	2009	2010	2011	2012	2013	p
Número de egresos/año (N) ^a	4702	4585	4282	4447	3587	< 0,001
Número de egresos de neumonía/año (N) ^a	149	165	130	73	51	< 0,001
Incidencia neumonía/100.000 ^a	3,2	3,6	3,0	1,6	1,4	0,009
Egresos neumonía/egresos totales (%)	3,1	3,6	3,04	1,64	1,43	< 0,001

^a El número de egresos, número de egresos por neumonía e incidencia/100.000 es referido a niños hospitalizados, < 24 meses.

niños del sector suroriental de Santiago tras a la implementación de la vacuna antineumocócica¹⁵. Nuestro estudio es el primero en reportar la incidencia de egresos hospitalarios por neumonía, demostrando una disminución significativa en los egresos de niños < 24 meses en el período posterior a la introducción de la vacuna antineumocócica, hallazgo que concuerda con la experiencia estadounidense obtenida luego de la modificación de su esquema de inmunizaciones y con un importante estudio realizado en Latinoamérica¹⁶ efectuado entre los años 2007 y 2011, que demuestra una eficacia de la PCV-10 de un 22% para reducir la neumonía radiológica, además de una disminución de la morbilidad asociada a este microorganismo, tanto en enfermedades invasivas como canaliculares.

Nuestro estudio tiene limitaciones, principalmente el diseño retrospectivo y la debilidad del diagnóstico de neumonía, que puede incluir enfermedades pulmonares de distintas etiologías, incluidas las infecciones virales, prevalentes en los niños < 24 meses de edad. La consistencia del estudio radica en que en todo el período analizado se utilizó el código CIE-10, lo que hace que la comparación entre ambos períodos sea válida.

Consideramos relevante mantener una vigilancia permanente para evaluar con vista al futuro si esta disminución de incidencia se mantiene en el tiempo y se expande a poblaciones de mayor edad, considerando el conocido efecto de rebaño de PVP-10^{7,9}. En conclusión, podemos afirmar que la introducción de la vacuna antineumocócica en el PNI de Chile ha provocado una reducción en la incidencia de neumonía en pacientes < 24 meses en la población analizada, disminuyendo así la morbilidad asociada a *S. pneumoniae*.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/ asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Referencias

1. Consenso Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf Respir.* 1999;15:107-9.
2. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Stén M, Tarkiainen A, Rönberg PR, Kleemola M, Mäkelä PH, Leinonen M. Etiology of childhood pneumonia: Results of a prospective, population based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:986-91.

3. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:293–8.
4. Ferrari AM, Pirez C, Martínez A, Algorta G, Chamorro F, Guala MJ, Zabala C, Giachetto G, Montano A. Etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados: Uruguay 1998-2004. *Rev Chil Infect*. 2007;24:40–7.
5. Vesga J, Cortés J. Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* en América Latina. *Rev Chil Ped*. 2006;77:341–9.
6. Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización. Ministerio de Salud de Chile. Fundamentos de la recomendación del uso de la vacuna neumocócica. 2010.
7. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. 22. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93–104.
8. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland P, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1511–8.
9. Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Ped Infect Dis J*. 2002;21:810–5.
10. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, Vaughan A, Obaro SK, Leach A, McAdam KP, Biney E, Saaka M, Onwuchekwa U, Yallop F, Pierce NF, Greenwood BM, Adegbola RA, Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.
11. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: Updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Ped Infect Dis J*. 2006;25:779–81.
12. Klugman K, Madhi S, Huebner R, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, for the Vaccine Trialist Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1341–8.
13. Lucero M, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simões EA, Lupisan S, Sanvictores D, Forsyth S, Puimalainen T, Ugpo J, Lechago M, de Campo M, Abucejo-Ladesma E, Sombrero L, Nissinen A, Soinen A, Ruutu P, Riley I, Mäkelä HP. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than two years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ped Infect Dis J*. 2009;28:455–62.
14. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de enfermedad invasora *Streptococcus pneumoniae*. Chile, 2007-2013 [acceso 2 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/>
15. Rosenblut M, Maul X, Rosenblut A. Incidencia de otitis media aguda en niños del sector Sur Oriente de Santiago antes y después de la implementación de vacuna antineumocócica 10 valente en el programa nacional de inmunizaciones. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2013;73:238–42.
16. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnaghi M, Sierra A, Rodríguez M, on behalf of the COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal non typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2014;11:1–18.