

Emergencia Potencial de Nuevos Serotipos Neumocócicos en el Periodo Post-Vacuna

Simposio Regional de Nuevas Vacunas

Lima, Perú

Diciembre 1-2, 2009

**María Cristina de Cunto Brandileone
Instituto Adolfo Lutz, Sao Paulo, Brazil**

Definición de Reemplazo de Serotipos en Neumococo

➤ es un fenómeno referido como un aumento en la **incidencia de enfermedad invasora neumocócica (EIN)** causada por serotipos no vacunales debido a la eficacia de la vacuna PCV7 en la prevención de portación nasofaríngea de los serotipos vacunales (VT)

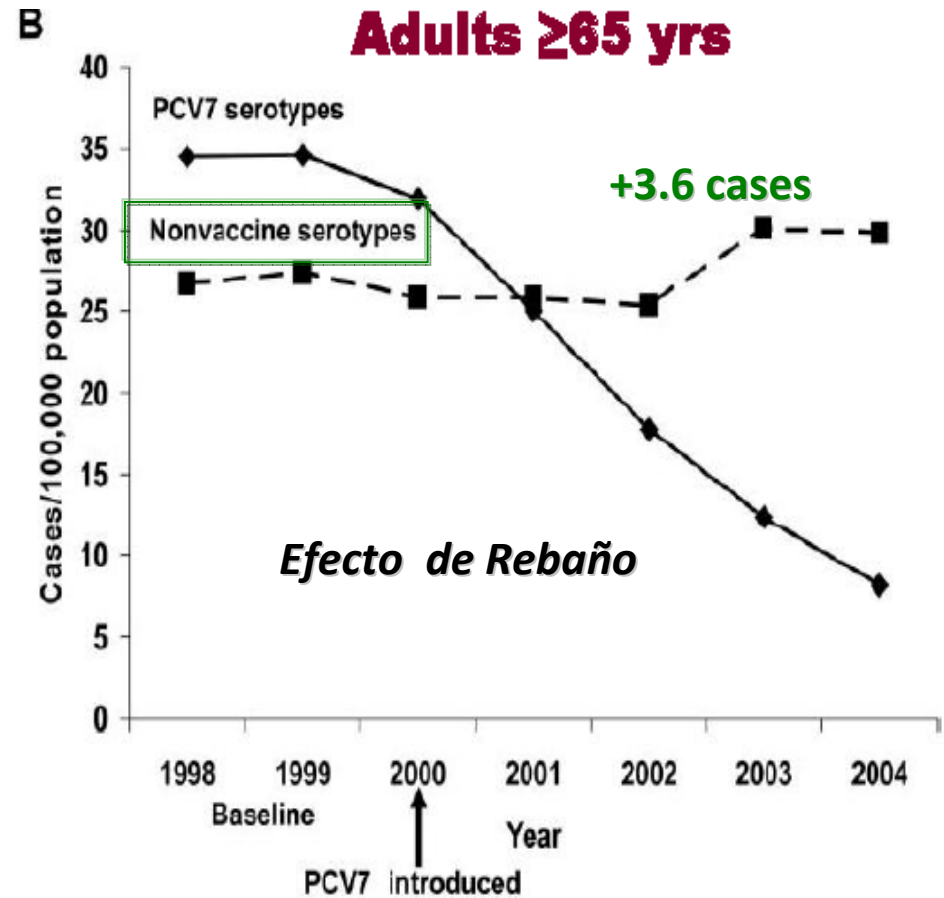
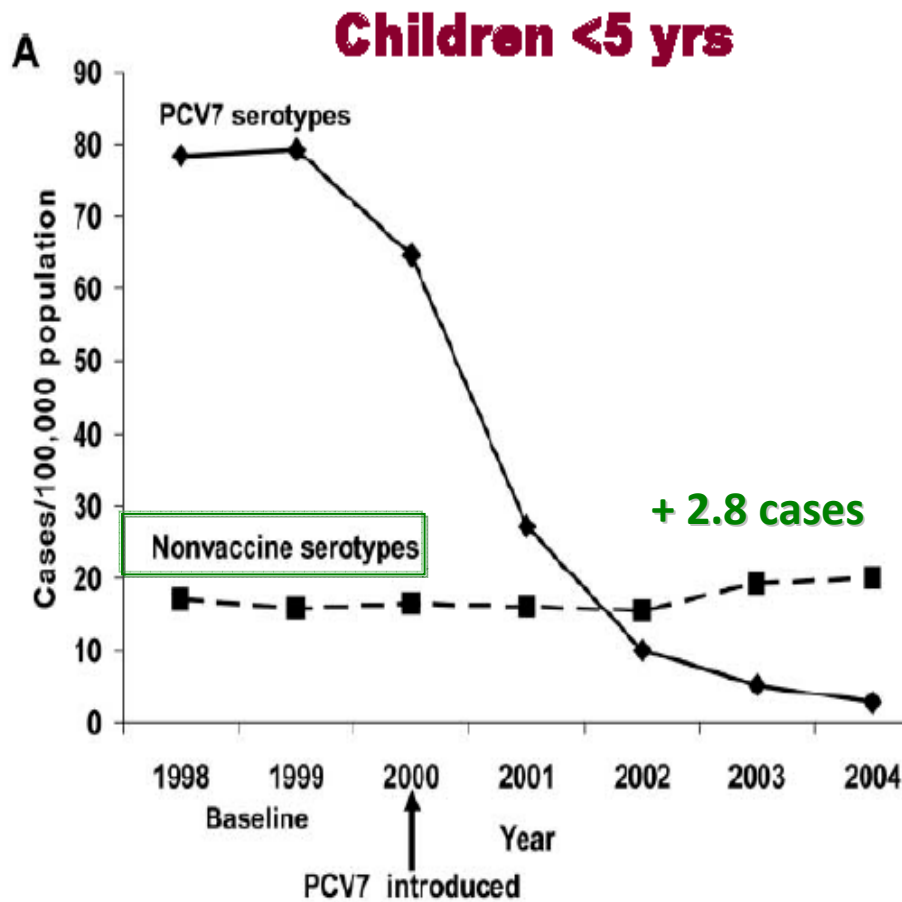
Efecto Directo en la Población Vacunada
Indirecto en los No-Vacunados (“Efecto de Rebaño”)

Hipótesis: la reducción en la portación de los serotipos vacunales puede crear un nicho ecológico que puede ser llenado por otros neumococos que no son blanco de las vacunas (serotipos no vacunales).

» la enfermedad de reemplazo ocurre en una **pequeña proporción** comparada con la disminución total de enfermedades causadas por los serotipos vacunales y esta asociada con un **número pequeño de serotipos**.

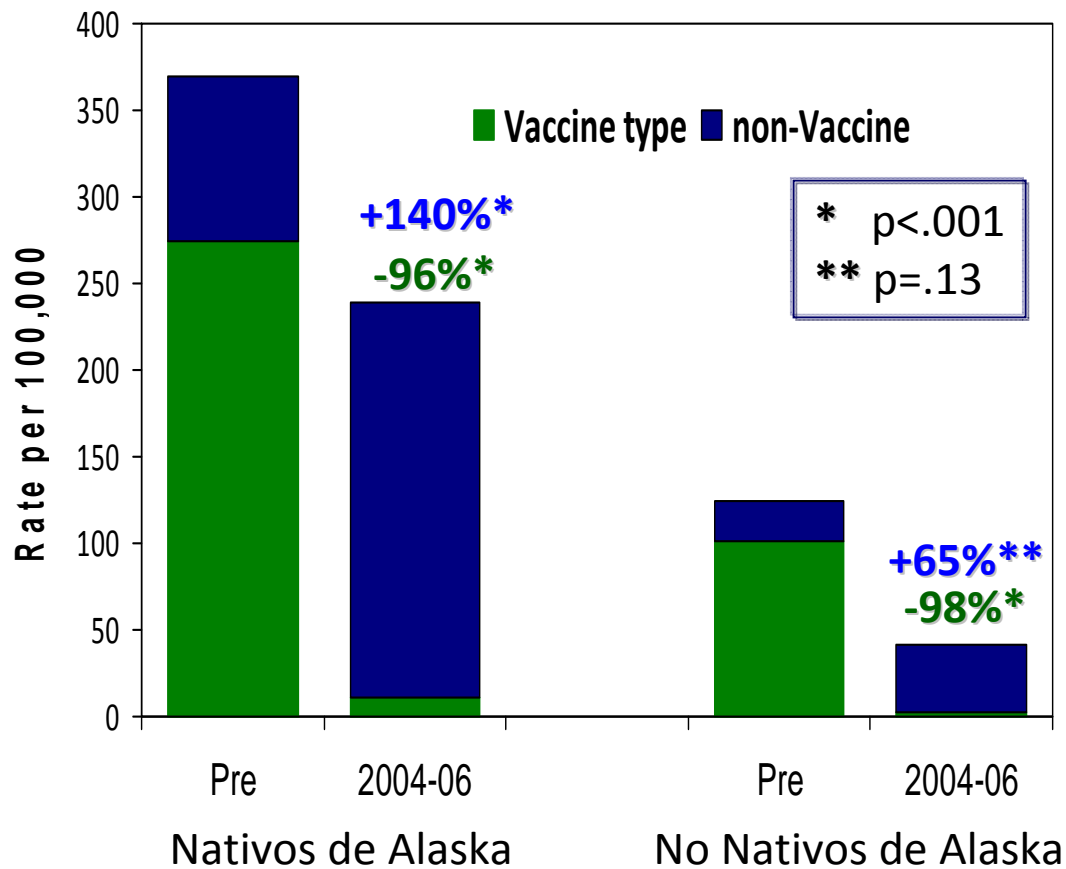
**Este fenómeno también se observó en OMA,
en pacientes adultos y pacientes con HIV**

Reemplazo de EIN en niños en EUA < 5 años vs adultos ≥ 65 años

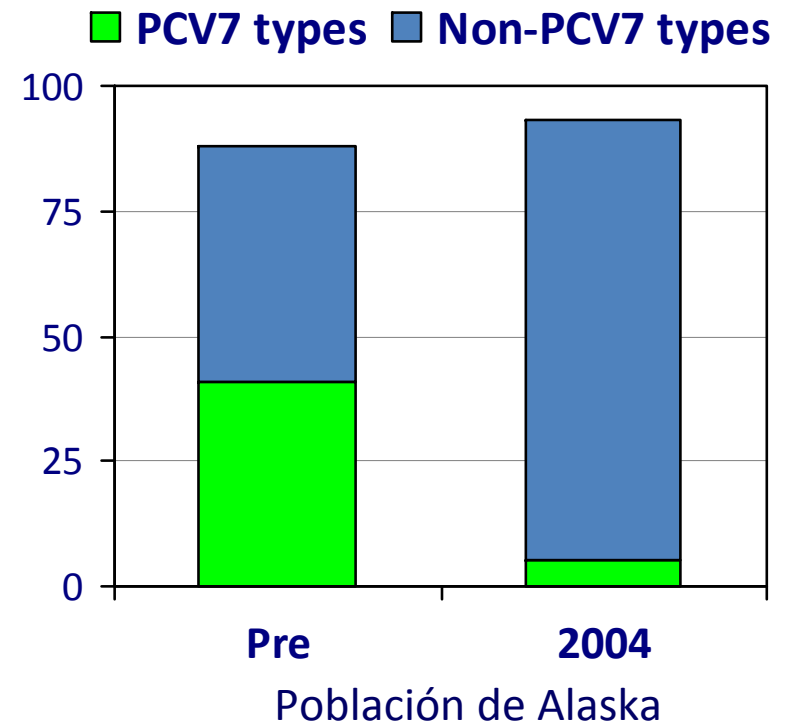


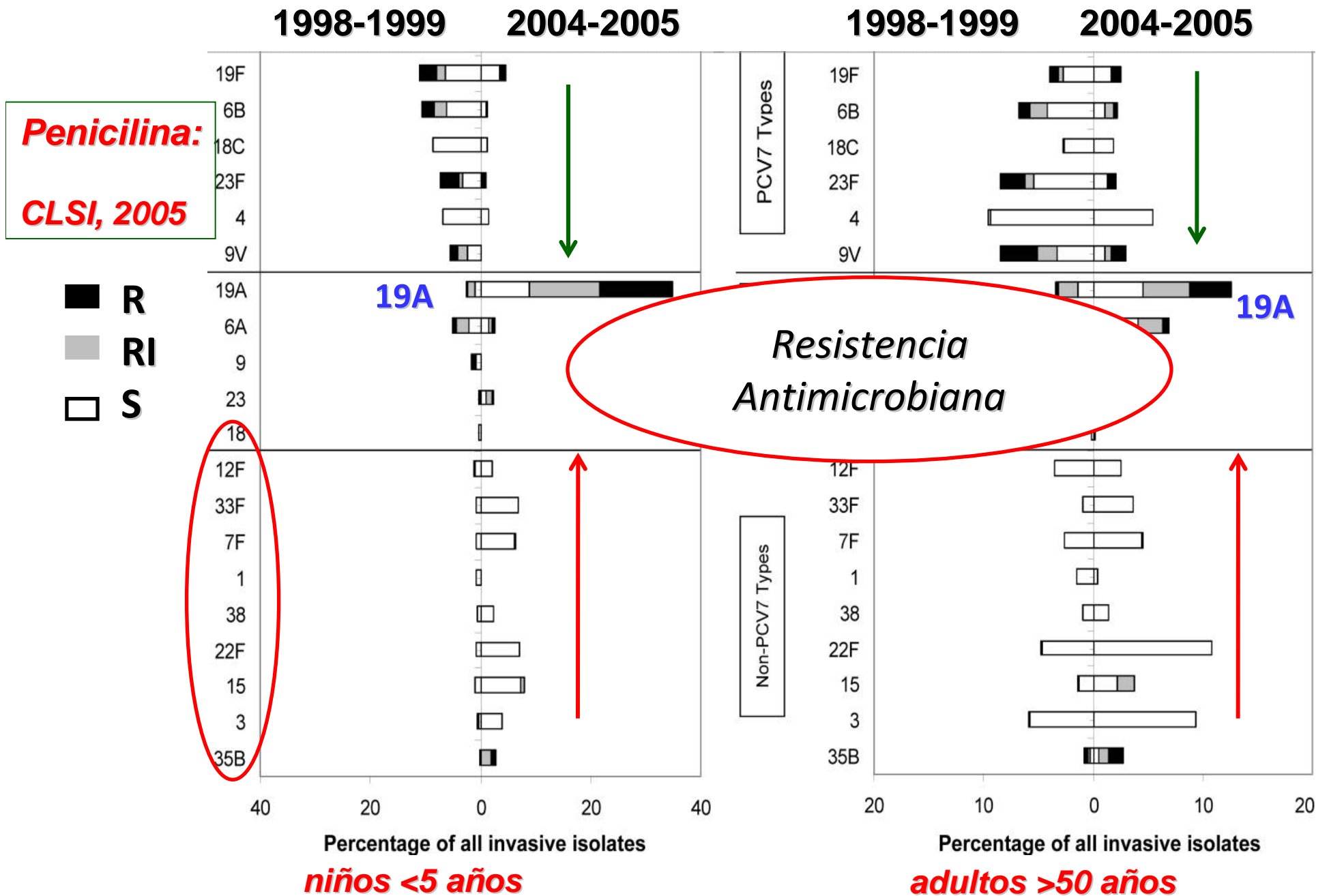
Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), CDC, 1998 - 2004

ALASKA: Enfermedad Invasora Neumocócica en < 2 años Pre (1995-2000) y Post Vacunación (2004-06)



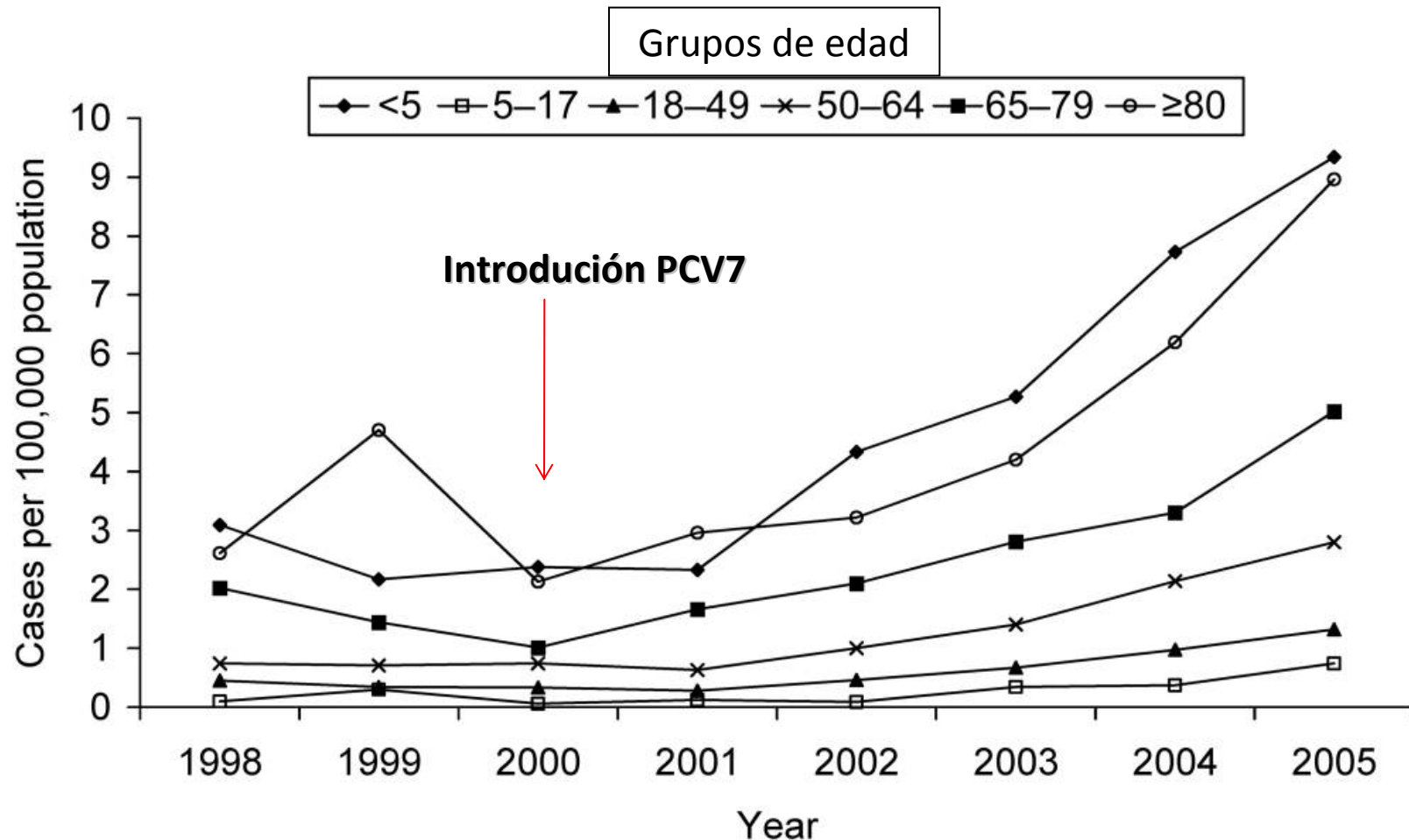
Tasa de Colonización (%) en todos los grupos de edad
1998-2004: 15,598 hispanos





Emergencia de *S. pneumoniae* Serotipo 19A en EIN en EUA

Incidencia específica por edad de enfermedad invasora neumocócica causada por el serotipo 19A



Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), 1998 - 2005

Sin embargo...

Aumento en la incidencia del 19A en poblaciones sin el uso de PCV7

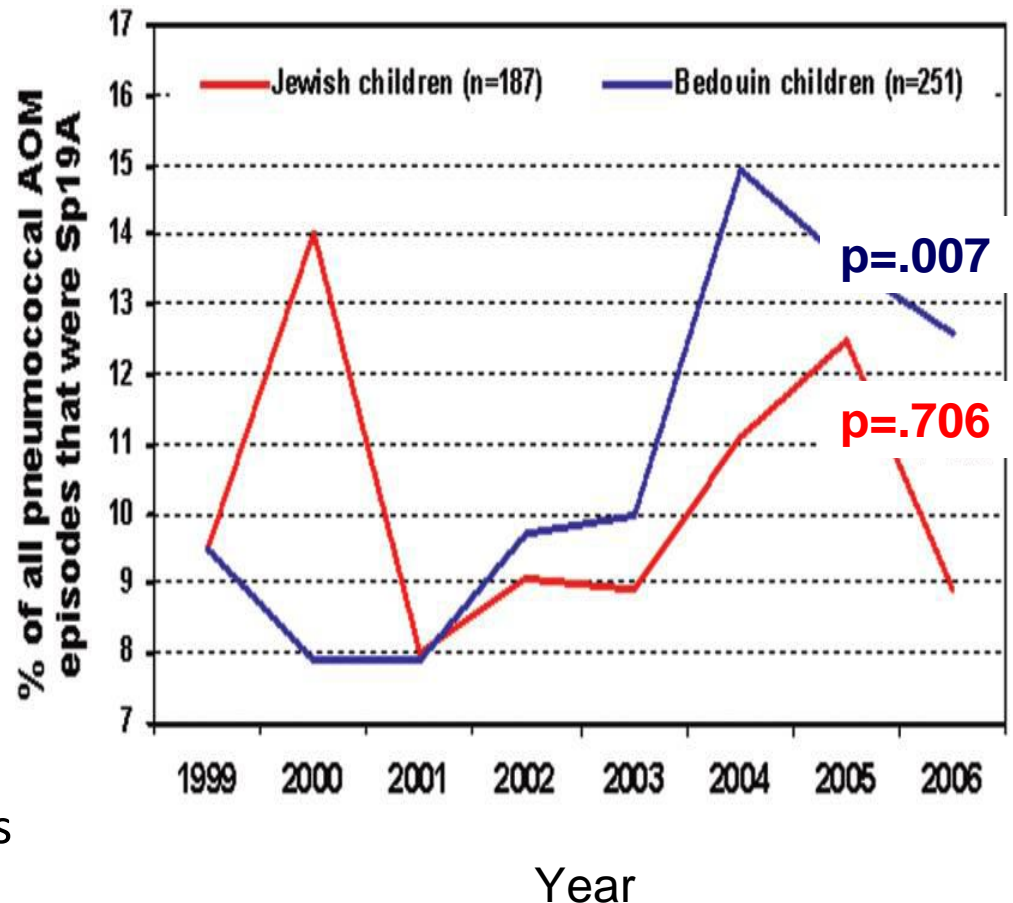


Israel

- **Sin uso de PCV7**
- 1999-2006
- 4.449 OMA neumocócica en niños <5años

Resultados:

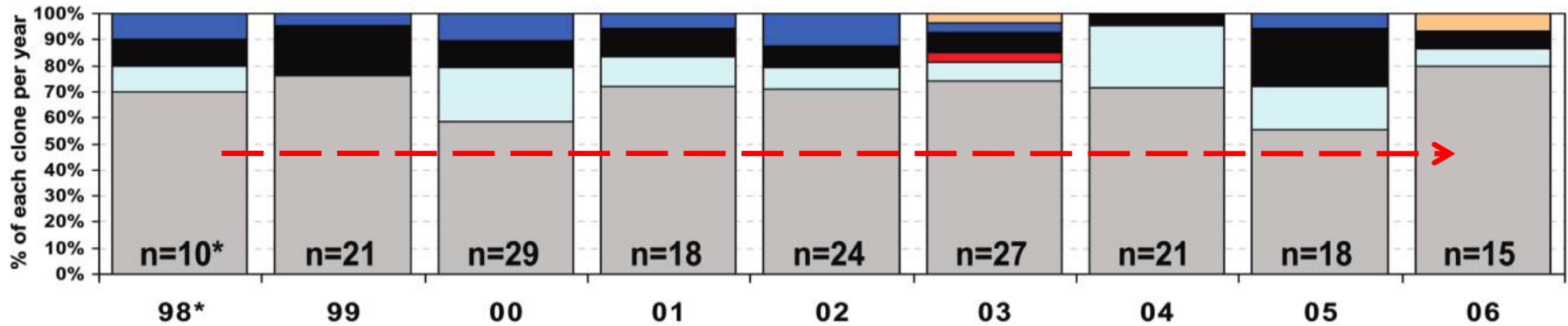
- **63%** de aumento en 19A entre los niños Beduinos
- (> uso de antibióticos)
- Asociación con R-antimicrobiana
- Asociado a 2 clonas multiresistentes
- (ST276 y ST2928)



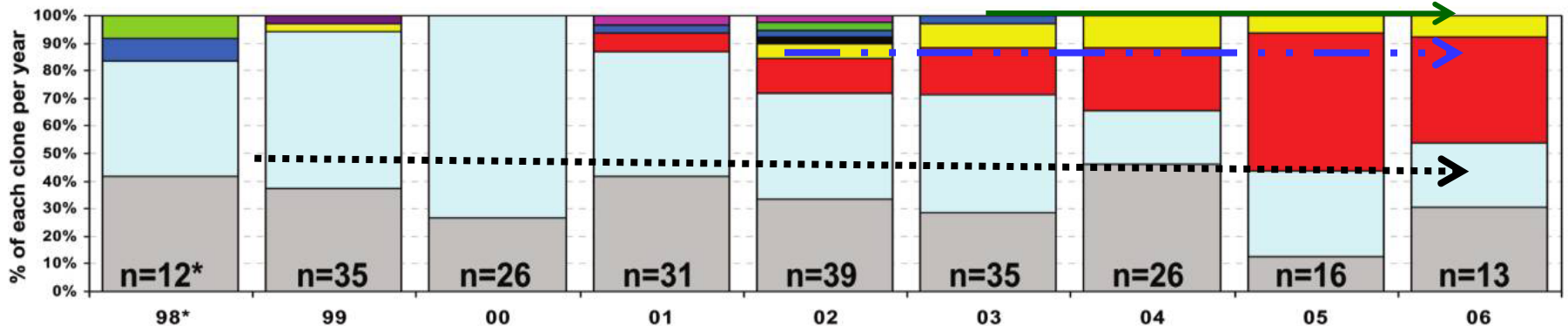
Proporción de clonas de 19A de *S. pneumoniae* aisladas de OMA en Israel



Jewish children



Bedouin children



Year

Emergencia del 19A: Qué pasó con este serotipo ?

- ✓ Igualmente capaz de causar EIN, colonización nasofaríngea y OMA
- ✓ Mayor prevalencia de colonización NF en el periodo pre-vacunación comparado con otros serotipos no-vacunales
- ✓ Elevada resistencia y multi-resistencia antimicrobiana
- La presión de los antibióticos y las vacunas pudieran permitir:
 - La expansión de clonas pre-existentes del 19A – ventaja ecológica
 - Introducción de nuevas clonas del 19A en la población
 - Probable transformación de serotipo (transformación capsular) *

* La transformación de un serotipo vacunal a uno no-vacunal puede ocurrir bajo presión selectiva (*escape bacteriano*). Ej: **ST 695**, ST2365, ST899- transformación capsular (**serotipo 4 receptor y 19A donador**; otros receptores: serotipos 14, 6A, 23F, 9V, 15A, 7C, 19F)

Brueggemann et al. *PLoS Pathogens*.2007;3(11):1628; Moore et al. *JID*.2008;197:1016.

Emergencia del Serotipo 19A

La emergencia del 19 A en varias poblaciones esta en función de múltiples y diferentes factores, la mayoría incluyen :


- ✓ La prevalencia regional del 19 A
- ✓ La invasividad potencial de las clonas del 19 A
- ✓ El nivel de resistencia de los aislamientos
- ✓ Los patrones de empleo de antimicrobianos
- ✓ La inmunología de la población
- ✓ La presión de las vacunas (después de su introducción)

Distribución de serotipos invasores de *S.pneumoniae* de niños < 5 años (n= 11.142) en 10 países Latinoamericanos periodo: 2000-2007

Países	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º
ARG	14	5	1	6B	19A	7F	18C	9V	23F	6A	19F	3	4
BRA	14	6B	18C	19F	1	23F	6A	5	19A	9V	7F	3	4
CHI	14	18C	6B	1	19F	5	6A	7F	19A	23F	4	9V	3
COL	14	6B	1	23F	6A	5	19F	18C	9V	3	19A	7F	4
CUB	18C	19F	6B	14	1	7F	23F	9V	19A	6A	5	3	4
DOR	14	6B	1	23F	6A	19F	3	5	18C	19A	4	9V	7F
MEX	19F	23F	6B	14	19A	6A	9V	18C	3	1	7F	5	4
PAR	14	5	1	6B	9V	7F	23F	19A	6A	19F	4	18C	3
URU	14	5	1	3	7F	6B	9V	19A	6A	19F	18C	4	23F
VEN	14	6B	5	1	19A	3	18C	19F	7F	6A	23F	4	9V

 7-valente

 10-valente

 13-valente

Fuente: SIREVA II

Vaccunas Conjugadas


 Instituto Adolfo Lutz
 Sao Paulo, Brazil

Serotipos involucrados con reemplazo en colonización y en algunos casos, con enfermedad

- 3, 9A, 6A, 12F, 33F, 35B, 11 A
- 7F, 15, 19A, 35B asociados con R-antimicrobiana

Hanage WP, *Future Microbiol.* 2008;3:23

Las clonas y los serotipos difieren en su habilidad para causar enfermedades, así como con el potencial de los serotipos no-vacunales para causar enfermedades.

- **Niños Nativos de Alaska**
- **Población vulnerable (adultos mayores y personas inmunocomprometidas)**

“Entre personas adultas con HIV, la relación de enfermedades causadas por serotipos no-vacunales aumentó en **44%** ($P < 0.001$)”

Flannery et al. *Ann Intern Med.* 2006;144(1):1

Tendencias seculares de la distribución de serotipos

La distribución de serotipos puede cambiar con el tiempo y éste fenómeno tiende a ocurrir muy lentamente.

Ejemplo: **serotipo 1**

No se asocia con resistencia antimicrobiana.

No se encuentra con frecuencia como colonizante y tiene alto potencial de invasividad; se asocia con empiema en los niños.

Sin embargo....

➤ **En Portugal:** paralelamente a la introducción de la vacuna PCV7, ocurrió un aumento en la prevalencia del serotipo 1 entre portadores asintomáticos por expansión de una sola clona (ST306) frecuente en Europa.


➤ **En España:** después de la vacunación el serotipo 1 causante de EIN aumenta en niños ($p < .001$) y en adultos ($p = .004$).

Distribución de serotipos de *S.pneumoniae* invasor de niños < 5 años (n= 11.142) en 10 países Latinoamericanos periodo: 2000-2007

Países	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º
ARG	14	5	1	6B	19A	7F	18C	9V	23F	6A	19F	3	4
BRA	14	6B	18C	19F	1	23F	6A	5	19A	9V	7F	3	4
CHI	14	18C	6B	1	19F	5	6A	7F	19A	23F	4	9V	3
COL	14	6B	1	23F	6A	5	19F	18C	9V	3	19A	7F	4
CUB	18C	19F	6B	14	1	7F	23F	9V	19A	6A	5	3	4
DOR	14	6B	1	23F	6A	19F	3	5	18C	19A	4	9V	7F
MEX	19F	23F	6B	14	19A	6A	9V	18C	3	1	7F	5	4
PAR	14	5	1	6B	9V	7F	23F	19A	6A	19F	4	18C	3
URU	14	5	1	3	7F	6B	9V	19A	6A	19F	18C	4	23F
VEN	14	6B	5	1	19A	3	18C	19F	7F	6A	23F	4	9V

 7-valente

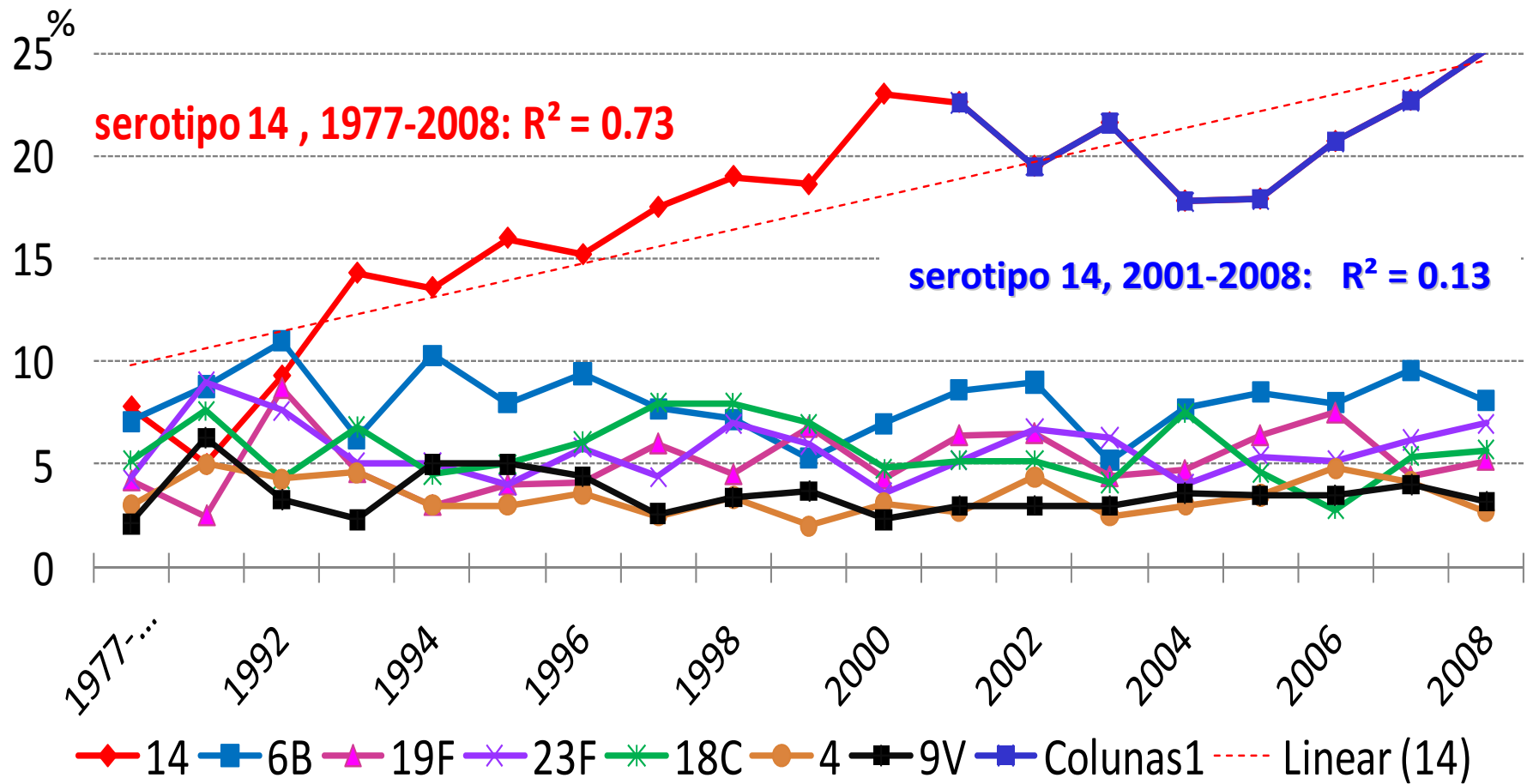
 10-valente

 13-valente

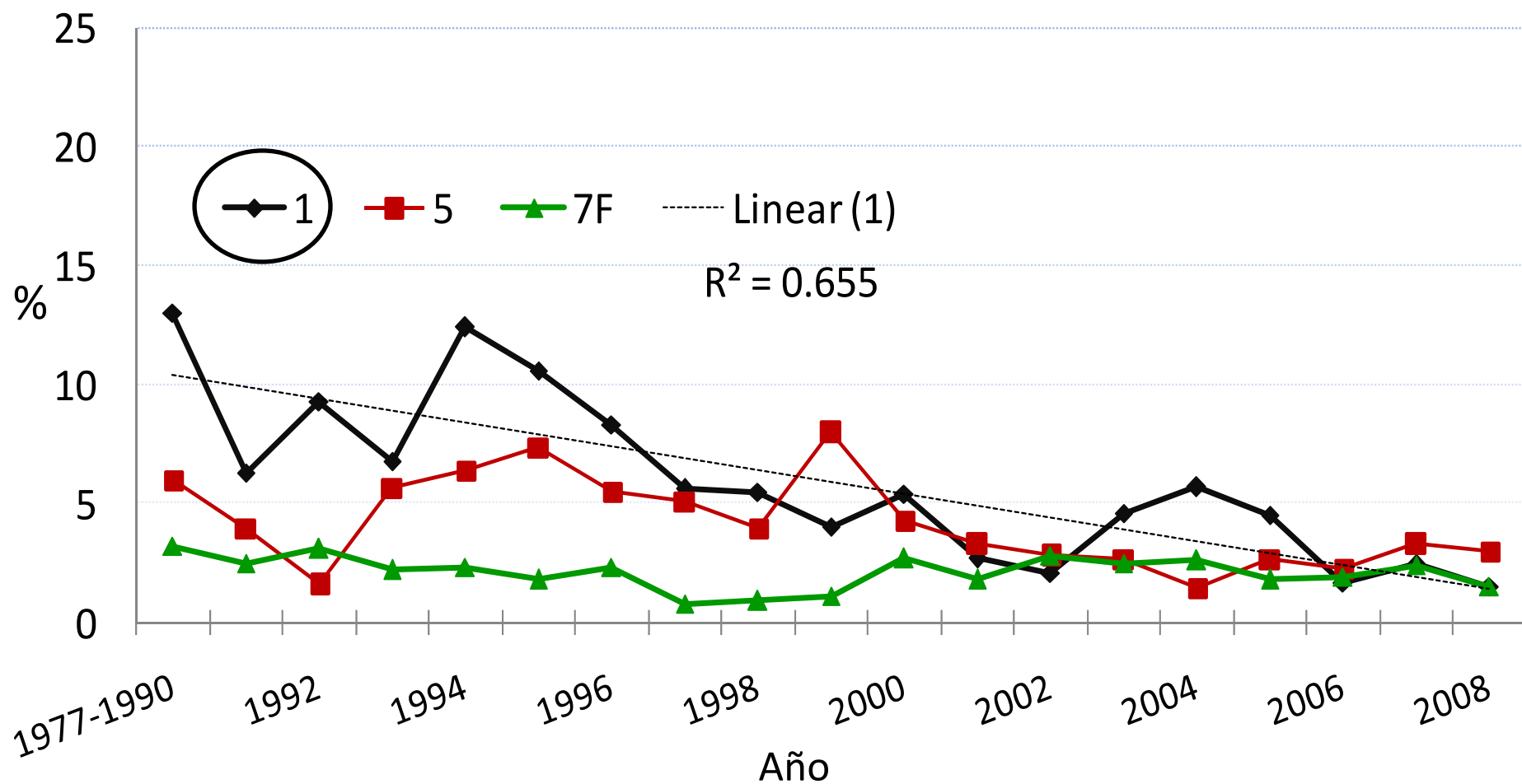
Fuente: SIREVA II

Vacunas Conjugadas

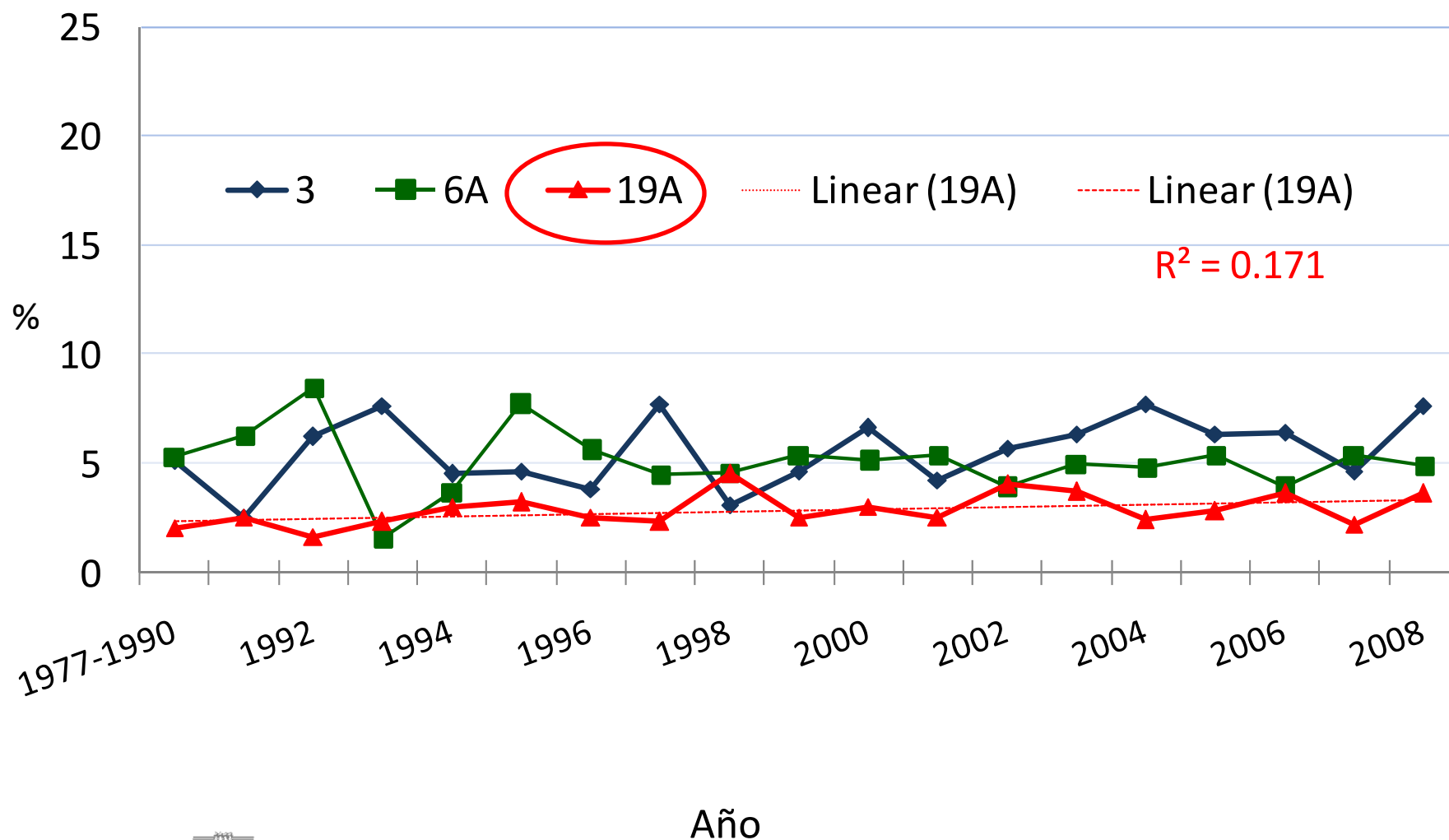
Distribución de serotipos invasores de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna 7-valente por año en Brasil, todos los grupos de edad

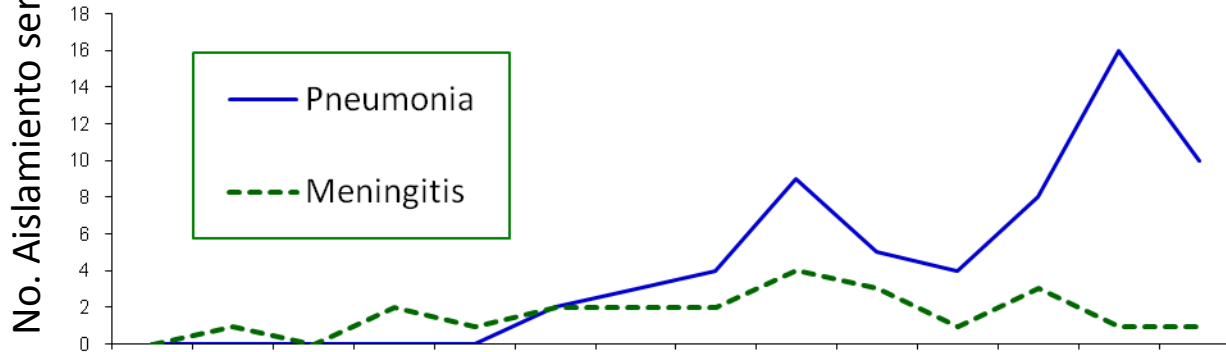
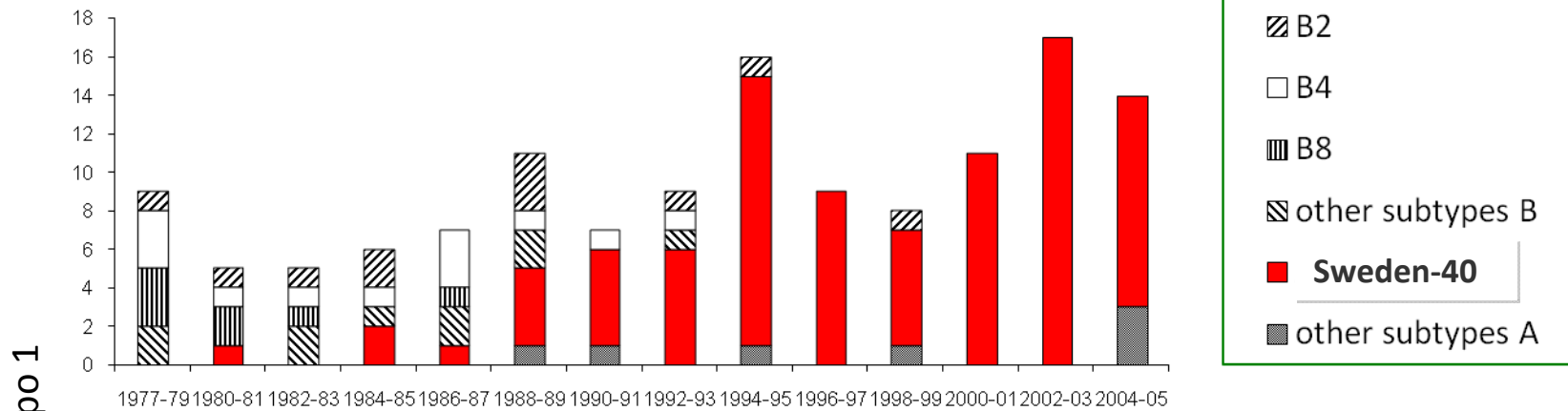


Distribución de serotipos invasores de *S. pneumoniae* incluidos en las vacunas 10- y 13-valentes por año en Brasil, todos los grupos de edad

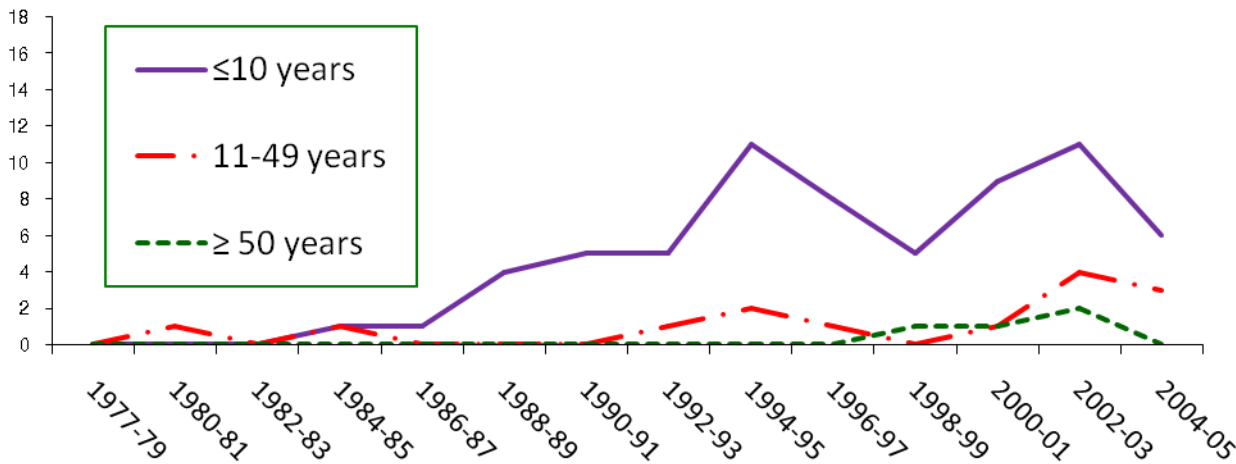


Distribución de serotipos invasores de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna 13-valente por año en Brasil, todos los grupos de edad





clona Sweden¹-40 (ST304)
 - Identificación desde 1980
 - Expansión después 1988



Serotipo 1 en Brasil

Chou AC et al.
J Med Microbiol, 57:839, 2008

Resumen

- El reemplazo de serotipos ha sido documentado en diferentes poblaciones y en diversas enfermedades.
- La nasofaringe es el sitio ecológico para la presión de antibióticos y/o vacunas, por lo tanto, para el reemplazo de serotipos.
- Los serotipos importantes en el reemplazo que tenemos que vigilar: 19A y a los del serogrupos 15; también a los serotipos 3 y 22F; 35B, 33F y 23A que se han visto asociados con resistencia antimicrobiana y emergencia de algunas clonas.

Conclusión

La determinación de cuales tendencias de la incidencia de enfermedades son atribuibles a la introducción de la vacuna y cuales son no relacionadas, no es simple

Por lo tanto...

- La vigilancia pre y post-vacunación es de gran importancia para detectar las enfermedades neumocócicas/reemplazo de serotipos.
- La información local es muy valiosa.
- Los serotipos 1 y 5, por su gran prevalencia en países Latinoamericanos, deben ser monitorizados así como otros serotipos no-vacunales.