

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad neumocócica invasora detectados por vigilancia de laboratorio del Instituto de Salud Pública Chile, 2012 – 2019.

Streptococcus pneumoniae serotypes from invasive pneumococcal disease detected by Laboratory surveillance of the Institute of Public Health Chile, 2012 - 2019

María Alejandra Dünner Planella¹; Pedro Alarcón López; Rodrigo Puentes Muñoz

 1 Instituto de Salud Pública de Chile

 Autor para correspondencia: María Alejandra Dünner Planella. Email: adunner@ispch.cl

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* presenta alta morbimortalidad con 500.000 muertes anuales en menores de 5 años a nivel global. En Chile, *Streptococcus pneumoniae* es una de las principales causas de neumonía bacteriana en niños y adultos. Se cuenta actualmente con la vacuna neumocócica polisacárida y la conjugada. **Objetivo:** Describir la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en enfermedad neumocócica invasora 2012 – 2019, Chile. **Materiales y Métodos:** Se analizó la base de datos de vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* 2012-2019, del Instituto de Salud Pública. El Laboratorio de Referencia realizó confirmación microbiológica y serotipificación capsular. La base se depuró asegurando el análisis de casos únicos. **Resultados:** En general, los serotipos 19A y 3 predominaron, con disminución de 14 y 1, aumentando 6C y 35B. La mayor frecuencia de serotipos según los grupos de edades fue la siguiente: en menores de 1 año, el serotipo 19A seguido por 3 y 24F; entre 1 y 4 años, el serotipo 19A y luego 14 y 24F; de 5 a 19 años, el serotipo 1 seguido por 19A y 7F; entre 20 y 34 años, el serotipo 7F seguido por 19A y 3; de 35 a 49 años, el serotipo 7F y luego 12F y 3, con aumento de 19A; de 50 a 64 años, los serotipos 3 y 19A seguidos por 7F y 12F, con aumento de 19A, 12F, 6C y 35B; en el grupo de 65 años y más, el serotipo 3 seguido por 19A, 6C y 7F, con aumento de 19A, 6C y 35B. **Conclusiones:** Tras 7 años de la incorporación de PCV10, los serotipos 1 y 14 disminuyeron sugiriendo inmunidad de rebaño, mientras, a dos años de la implementación PCV13 persisten los serotipos 3 y 19A, no observando aún dicha inmunidad.

ABSTRACT

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* disease presents high morbimortality worldwide, with 500,000 annual deaths in children under 5 years of age. In Chile, *Streptococcus pneumoniae* is one of the main causes of bacterial pneumonia in children and adults. Currently available vaccines include the pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccine. **Objective:** Describe *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution from invasive pneumococcal disease in Chile 2012 - 2019. **Materials and Methods:** This study analysed *Streptococcus pneumoniae* strains from the 2012-2019 laboratory surveillance database, consolidated at the Institute of Public Health. Microbiologic confirmation and capsular serotyping was achieved by the reference laboratory. The database was cleansed to ensure analyses on unique cases. **Results:** Overall, the most frequent serotypes were 19A and 3, with a decrease of serotypes 14 and 1, and an increase of 6C and 35B. The most frequent serotypes by age groups were the following: In the under 1 age group, serotype 19A followed by 3 and 24F; in the 1- to 4-year-old age group, serotype 19A followed by 14 and 24F; in the 5- to 19-year-old age group, serotype 1 followed by 19A and 7F; in the 20- to 34-year-old age group, serotype 7F followed by 19A and 3; in the 35- to 49-year-old age group, serotype 7F ahead of 12F and 3, with an increase of 19A; in the 50- to 64-year-old age group serotypes 3 and 19A followed by 7F, 12F and an increase of 19A, 12F, 6C and 35B; in the 65 or over age group, serotype 3 followed by 19A, 6C and 7F, with an increase of 19A, 6C and 35B. **Conclusions:** Serotypes 1 and 14 decreased after 7 years since the implementation of PCV10 suggesting herd immunity, while serotypes 3 and 19A persist after 2 years of PCV13, not yet showing such immunity.

Palabras Claves:

Streptococcus pneumoniae;
enfermedad neumocócica
invasora; serotipos vacunales;
serotipos no vacunales;
vigilancia de laboratorio.

Keywords:

Streptococcus pneumoniae;
invasive pneumococcal disease;
vaccine serotypes; non-
vaccine serotypes; laboratory
surveillance.

Copyright © 2021. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros está permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

Conflicto de interés. El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento. La elaboración de este estudio no contó con fuentes de financiación específicas.



INTRODUCCIÓN

S. pneumoniae es un agente bacteriano de importancia en salud pública que continua siendo una causa de morbilidad y mortalidad relevante a nivel mundial (1–3). *S. pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), meningitis bacteriana (en menores de 5 años y adultos mayores), bacteriemia, otitis media, así como una importante causa de sinusitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y endocarditis (4,5). En el año 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a *S. pneumoniae* dentro de los 12 patógenos prioritarios a nivel mundial (6). La alta carga de enfermedad y aumento de resistencia a la penicilina y otros antibióticos, ha renovado el interés por la prevención de este agente (6).

S. pneumoniae corresponde a la principal causa de neumonía y meningitis bacteriana en niños menores de 5 años y adultos mayores en todo el mundo (5). Se estima que este agente causa 500.000 muertes al año en niños menores de 5 años por enfermedad neumocócica a nivel global (7) y es responsable del 11% de las muertes en este grupo de edad (2). En Estados Unidos se registran alrededor de un millón de casos anuales de neumonía neumocócica con letalidad de 5% a 7%, proporción que aumenta en casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI) como sepsis o meningitis (8). En Chile, se conoce la epidemiología de ENI debido a que se encuentra bajo vigilancia de laboratorio, sin embargo, la gran mayoría de las neumonías no son bacteriémicas, por lo que la incidencia de la neumonía neumocócica se desconoce, pero extrapolando la información de pacientes hospitalizados, se asume que representa la primera causa de neumonía bacteriana a cualquier edad (9). En adultos, se estiman 170.000 casos anuales de neumonía siendo *Streptococcus pneumoniae* la causa principal (10). Respecto a la población infantil, la neumonía es una importante causa de morbimortalidad, consultas, hospitalizaciones e indicación de tratamiento antimicrobiano (11). En Chile, la neumonía corresponde a la segunda causa de hospitalización en niños y es responsable de casi el 50% de los egresos hospitalarios entre los 0 y 23 meses de edad con una tasa de mortalidad de 1,38 por 1.000 nacidos vivos (12). *S. pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos de neumonía bacteriana

en niños menores de 5 años (12).

La vigilancia de laboratorio ha cumplido un rol fundamental para conocer el comportamiento en el tiempo de esta patología. En Chile, la vigilancia de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de enfermedad invasora se incorporó al Decreto Supremo (DS) N°158/2004 (13). No obstante, desde la entrada en vigor del DS N°7/19 en abril del año 2020, “Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia” (14), se agregó la notificación de casos de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* dentro de las 24 horas posterior a su diagnóstico según norma técnica de vigilancia (15).

Este microorganismo fue identificado en el año 1881 por Pasteur y luego por Sternberg, siendo pronto relacionado como el principal agente causal de neumonía lobar y conocido como neumococo (3,5). *S. pneumoniae* corresponde a una cocácea grampositiva encapsulada perteneciente al grupo *viridans*, subgrupo *mitis* (16). La identificación de laboratorio *S. pneumoniae* se realiza mediante α -hemólisis en agar sangre, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en sales biliares (5). Estructuralmente, *S. pneumoniae* se compone de una membrana celular lipídica rodeada por una pared celular, la cual está cubierta por una cápsula polisacárida que la protege de la fagocitosis y constituye un importante factor de virulencia (3). Se han descrito 100 serotipos de *S. pneumoniae* en base a la diferente composición antigénica de su cápsula de polisacáridos (17). La vigilancia global muestra que un número limitado de serotipos capsulares, causan entre un 70 a 80% de las ENI, variando los serotipos según distribución geográfica y período estudiado (1). En niños menores de 5 años, se han descrito los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F como causantes de ENI a nivel mundial (18). Por otro lado, la cápsula polisacárida se utiliza para producir vacunas antineumocócicas cuya protección es serotipo específica, por lo que sólo proporcionan inmunidad contra los serotipos incluidos según el tipo de vacuna (17). La transmisión de *S. pneumoniae* se produce principalmente por contacto directo persona a persona a través de gotitas respiratorias, así también, por autoinoculación en portadores sanos de la bacteria o por contacto con superficies contaminadas (19,20).

S. pneumoniae es un patógeno cuyo reservorio es el ser humano y coloniza la nasofaringe (3,21). Toda enfermedad causada por este agente va precedida por colonización nasofaríngea asintomática (22). *S. pneumoniae* puede diseminarse de dos formas: 1) desde la nasofaringe produciendo infección local por extensión directa a mucosas de estructuras cercanas, 2) por invasión vascular y diseminación hematológica (4). La diseminación por mucosas produce infecciones como otitis media, sinusitis o neumonía, generando cuadros respiratorios leves hasta cuadros severos frente a la diseminación hematológica, que puede llevar a una enfermedad invasora severa y muerte (1,5,16). De este modo, se entiende como enfermedad neumocócica invasora (ENI) el aislamiento de neumococo de sitios normalmente estériles como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, articular, ascítico, cardíaco, entre otros (18).

Dentro de los factores de riesgo de presentar ENI está la edad, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, inmunodeficiencias y diabetes mellitus, entre otras (10). En niños la manifestación clínica más frecuente de ENI es la bacteriemia, mientras que en adultos es la neumonía neumocócica con bacteriemia (7). Las infecciones neumocócicas son más comunes en el invierno y comienzos de primavera, cuando las enfermedades respiratorias son más prevalentes (21).

La portación de *S. pneumoniae* involucra una relación comensal entre agente y hospedero (23). La portación de este agente no necesariamente lleva a presentar un cuadro clínico, sin embargo, constituye un importante precursor de enfermedad neumocócica y se ha evidenciado que los serotipos que con mayor frecuencia producen infección, son los mismos identificados en la mayoría de los portadores sanos (19). La transición de portación a enfermedad se encuentra condicionada por múltiples factores de riesgo como edad, condiciones inflamatorias, área geográfica, situación socioeconómica, genética y sistema inmunitario (8). La portación asintomática de *S. pneumoniae* es más frecuente en niños pequeños que en adultos, siendo el principal reservorio de este agente (24). La portación se estima en 5 a 10% en adultos y 20 a 40% en niños, pero podría ser mayor en condiciones de hacinamiento como ocurre en guarderías,

donde se ha descrito hasta un 60% de portación (20,25). En niños, los principales serotipos asociados a portación nasofaríngea son, a su vez, los que presentan resistencia antimicrobiana (6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A y 19A) (26,27). Se ha planteado que la selección de cepas resistentes ocurre en la nasofaringe y no en sitios estériles, probablemente por el prolongado tiempo de portación y de exposición a presión antibiótica y a otras especies comensales con capacidad de transferir genes de resistencia a los antimicrobianos (26).

El tratamiento de la infección por *S. pneumoniae* se ha visto afectado por la resistencia antimicrobiana, considerado un problema importante a nivel mundial, no obstante, ha disminuido la incidencia de ENI por cepas resistentes luego de la introducción de vacunas conjugadas a los programas de inmunización infantil (28). Las vacunas han sido una medida preventiva esencial de enfermedad neumocócica utilizada desde hace más de 40 años, el año 1977 se patentó la primera vacuna neumocócica polisacárida y el año 2000 la primera vacuna neumocócica conjugada PCV7 (21). Actualmente, a nivel mundial se cuenta con: i) vacuna neumocócica polisacárida (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23)), que incluye 23 serotipos (1,21), ii) vacuna neumocócica conjugada (7-valente PCV7, 10-valente PCV10 y 13-valente PCV13) (1).

Las vacunas polisacáridas fueron las primeras disponibles para la prevención de ENI, sin embargo, estas vacunas no inducen memoria inmunológica, su protección dura entre 3 a 5 años y en menores de 2 años son escasamente inmunogénicas (29). En Chile, en el año 2007 se incorporó la vacuna PPV23 al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) dirigida a adultos mayores de 65 años (30). Sin embargo, según reporte publicado por el Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) del Ministerio de Salud, la cobertura de vacunación de los mayores de 65 años ha sido sub-óptima, registrado entre los años 2012 y 2017 que el 60,5% de la cohorte nacida en 1947 recibió PCV13 o PPV23, mientras que el porcentaje va disminuyendo hasta llegar a la cohorte de 1952, que sólo registra un 30,8% de cobertura de vacunación (30). El CAVEI considera importante mantener la vacuna PPV23 en el PNI para el adulto mayor de 65 años, siendo urgente tomar medidas que aseguren la adherencia

de esta población a la vacunación (30).

En el año 2007 la OMS recomendó a todos los países incorporar vacunas neumocócicas conjugadas en sus programas de inmunización infantil (24). Este tipo de vacuna induce respuesta inmune dependiente de células T generando memoria inmunológica, así también, gatilla la producción de anticuerpos contra aquellos polisacáridos incluidos en la vacuna (24). Asimismo, las vacunas conjugadas estimulan la inmunidad a nivel de mucosas reduciendo la portación nasofaríngea, siendo esta menor portación la responsable en gran medida de la inmunidad de rebaño observada con estas vacunas (24). La vacuna heptavalente (PCV7) fue registrada en Chile por el Instituto de Salud Pública (ISP) en el año 2001, sin embargo, se comercializó en el mercado privado y no se incluyó dentro del PNI (31). Un estudio en la Región Metropolitana (2000-2007), determinó que la cobertura de serotipos de PCV7 en pacientes hospitalizados por ENI menores de 5 años fue de un 54,4%, mientras que en el grupo de 5 a 19 años ésta fue de solo un 26,5% (32).

En el año 2011, se introdujo al PNI la vacuna PCV10 en lactantes de 2, 4, 6 y 12 meses de edad, pero este esquema se modificó al año siguiente por administración a los 2, 4 y 12 meses y una dosis adicional solo en niños prematuros a los 6 meses (33), alcanzando una cobertura de 90,9% según el informe de cobertura nacional de inmunizaciones del año

2016 (34).

Posteriormente, el año 2016 se implementó la vacunación con PCV13 en la Región Metropolitana, dirigida a lactantes de 2, 4, 6 y 12 meses de edad, con el fin de llevar a cabo una evaluación comparativa del impacto de ambas vacunas (PCV10 y PCV13) (33,35). A nivel global, los 13 serotipos incluidos en PCV13, constituyen el 61% de las ENI en menores de 5 años, donde el serotipo 19A acumula el 43% de los casos (21). Desde noviembre del año 2017 a la fecha se administra la vacuna PCV13 en todo el país a niños y niñas de 2, 4 y 12 meses de edad y adicionalmente a los 6 meses en prematuros, con una cobertura superior al 90% (36-38) (Tabla 1).

Posterior a la introducción de PCV10 en Chile, la tasa de ENI en menores de 2 años se redujo desde 39 casos por 100.000 habitantes (hab.) a 8,7 casos por 100.000 hab. entre los años 2011 y 2014, sin registrar impacto de la vacunación sobre otros grupos de edad, por el contrario, se registró un aumento de pacientes de 65 años o más (9). Considerando la incorporación de PCV13 en el 2017 en todas las regiones de Chile, es importante analizar posibles cambios en la epidemiología de las ENI y prevalencia de los distintos serotipos.

Tabla 1. Tipos de vacuna antineumocócica, serotipos incluidos y año de disponibilidad o incorporación al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Chile, 2005 - 2017

Tipo de vacuna	Incorporada al PNI	Año	Edad	Descripción de serotipos
Conjugada 7 serotipos (PCV7)	No*	2005	2, 4, 6 y 12 meses	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Polisacáridas 23 serotipos (PPV23)	Sí	2007	≥ 65 años o 19-64 años inmunocomprometidos	Los 7 serotipos de PCV7 más: 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 2, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F y 33F.
Conjugada 10 serotipos (PCV10)	Sí	2011/2012**	2, 4 y 12 meses (adicional a los 6 meses en prematuros)	Los 7 serotipos de PCV7 más: 1, 5 y 7F
Conjugada 13 serotipos (PCV13)	Sí	2016/2017***	2, 4 y 12 meses (adicional a los 6 meses en prematuros)	Los 10 serotipos de PCV10 más: 3, 6A, 19A

* La PCV7 fue de financiamiento particular. No se encuentra disponible comercialmente en la actualidad.

** El año 2011 se comenzó a aplicar PCV10 a los 2, 4, 6 y 12 meses, esquema que se modificó el año 2012 administrando la dosis de los 6 meses sólo a recién nacidos prematuros.

*** El año 2016 se realizó un estudio piloto sólo en la Región Metropolitana. Desde el año 2017 se administró en todas las regiones del país.

Fuente: Elaboración propia a partir de publicación, Potin, M. Vacunas anti-neumocócicas en población pediátrica: actualización. Rev Chil Infectol. 2014;31(4):452-6 y Ministerio de Salud de Chile, Programa Nacional de Inmunizaciones, 2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>

OBJETIVO

Describir la distribución de serotipos de *S. pneumoniae* en casos confirmados de ENI, según grupos de edad entre los años 2012 y 2019 en Chile.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de las bases de datos correspondientes a cepas confirmadas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI por el Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana del ISP, entre el 01 de enero del año 2012 hasta el 31 de diciembre del 2019. Estas cepas fueron derivadas desde laboratorios privados, públicos y establecimientos no pertenecientes al Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS) del país. La vigilancia de laboratorio para cepas de *S. pneumoniae* aisladas de ENI, se establece en el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria y su Vigilancia, Decreto N°7/19 (14).

La confirmación microbiológica de las cepas de *S. pneumoniae* se realizó mediante técnicas convencionales como tinción de Gram, solubilidad en bilis y susceptibilidad a la optoquina entre otras (16). Todas las cepas analizadas se identificaron mediante métodos fenotípicos microbiológicos. Por otro lado, la serotipificación capsular (técnica de Quellung modificada) se realizó según estándares y control de calidad de la red SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia

de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) OPS/OMS (39).

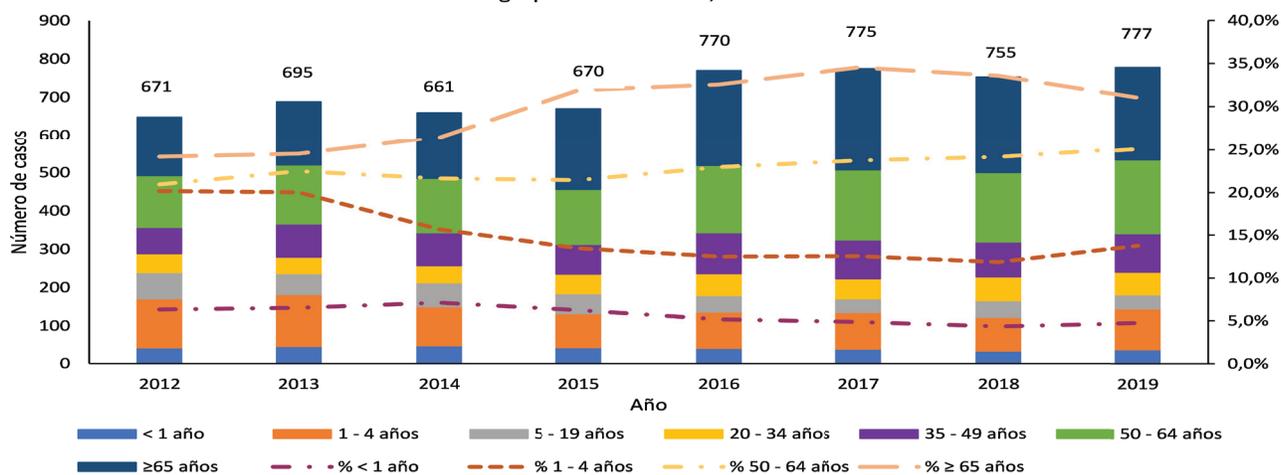
Para efectos de este estudio se analizaron los 10 serotipos más frecuentes, junto con aquellos serotipos que presentaron un aumento durante el periodo analizado. Dentro de la categoría de "Otros" se agrupó el resto de los serotipos más los no tipificables. Para el análisis de distribución de los serotipos más relevantes según edad, se utilizaron las siguientes categorías: menor de 1 año, 1 a 4 años, 5 a 19 años, 20 a 34 años, 35 a 49 años, 50 a 64 años y de 65 años y más. En este estudio se consideró un serotipo no vacunal como aquel no incluido en PCV7, PCV10, PCV13 o PPV23.

Los datos se capturaron y procesaron en el software Excel 2010. Para el análisis de las cepas de *S. pneumoniae*, se depuró la base de datos de modo que el análisis corresponda a casos únicos de ENI confirmados por laboratorio. Los resultados presentados fueron procesados de acuerdo al año epidemiológico según la fecha de obtención registrado en el formulario de envío correspondiente.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre los años 2012 y 2019, el ISP realizó la confirmación por laboratorio de 5.774 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de ENI, registrando el mayor número de casos confirmados en el año 2019 (n=777)

Figura 1. Número de casos de ENI confirmados por laboratorio y contribución porcentual, según año y grupo de edad. Chile, 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora.

Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

Tabla 2. Número de casos confirmados de ENI y tasa por 100.000 habitantes, según grupo de edad. Chile, 2012 - 2019

Grupo de edad		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
< de 1 año	n° de casos	41	45	47	42	40	38	33	37
	Tasa	16,5	18,4	19,1	16,8	16,3	16,3	14,5	16,1
1 - 4 años	n° de casos	130	137	103	90	96	97	89	107
	Tasa	12,9	13,6	10,3	9,1	9,7	9,8	9,0	11,0
5 - 19 años	n° de casos	68	54	62	52	43	36	44	37
	Tasa	1,7	1,4	1,6	1,4	1,1	1,0	1,2	1,0
20 - 34 años	n° de casos	49	43	45	51	57	52	62	59
	Tasa	1,2	1,0	1,1	1,2	1,3	1,2	1,4	1,3
35 - 49 años	n° de casos	69	87	86	78	107	101	91	101
	Tasa	1,9	2,3	2,3	2,1	2,8	2,6	2,3	2,5
50 - 64 años	n° de casos	135	154	142	143	176	183	181	195
	Tasa	4,9	5,4	4,8	4,7	5,7	5,8	5,6	5,9
≥ 65 años	n° de casos	156	168	174	214	251	268	253	241
	Tasa	9,1	9,5	9,5	11,2	12,6	12,9	11,7	10,7
Sin dato	n° de casos	23	7	2	0	0	0	2	0
Total		671	695	661	670	770	775	755	777

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva

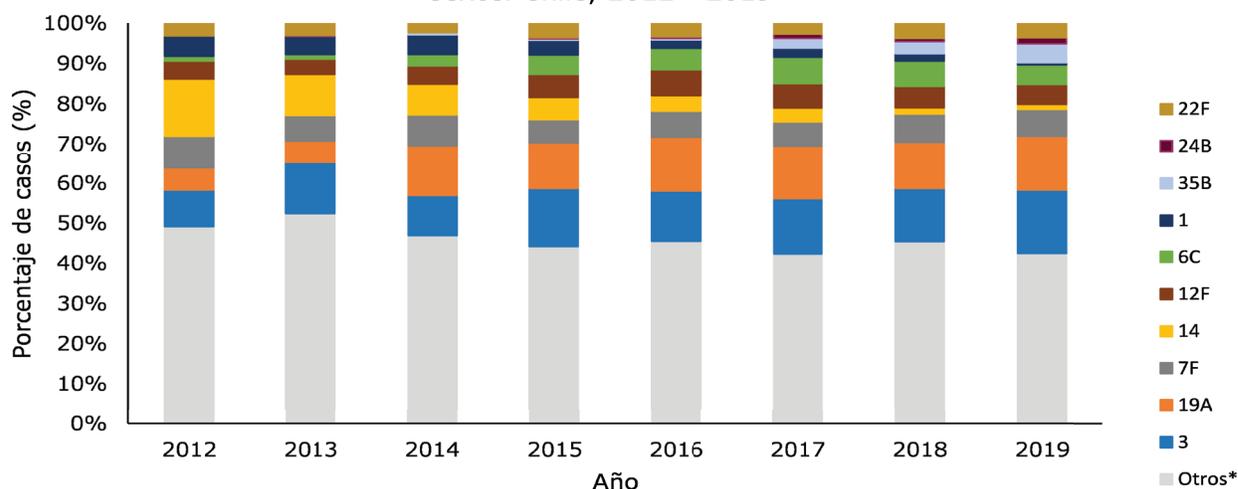
Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana, Departamento de Laboratorio Biomédico, Instituto de Salud Pública de Chile.

y el menor número en el año 2015 (n=670).

Del total de casos confirmados acumulados durante el periodo, 34 casos no registraban el dato de edad en el formulario de notificación, por lo que el análisis según esta variable se realizó sobre 5.740 casos confirmados de ENI. Como se muestra en la Figura 1, el grupo de edad de 65 años y más presentó la mayor contribución porcentual durante el

periodo estudiado con un 30,1% (1.725/5.740), mostrando un aumento desde un 24,1% (156/648) el año 2012 a un 31,0% (241/777) el 2019. Luego, el grupo de 50 a 64 años presentó un 22,8% (1.309/5.740) de contribución porcentual total, también aumentando desde un 20,8% (135/648) el año 2012 a un 25,1% (195/777) el 2019. El grupo de 1 a 4 años registró un 14,8% (849/5.740) de contribución porcentual del periodo,

Figura 2. Distribución porcentual de casos de ENI confirmados por laboratorio, según los serotipos más relevantes, en todas las edades y ambos sexos. Chile, 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasiva

Otros*: 60 serotipos restantes más los no tipificables.

Fuente: Elaboración propia según información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana.

pero presentó una disminución desde un 20,1% (130/648) el año 2012 hasta un 13,8% (107/777) el 2019. El grupo de menores de 1 año registró una contribución porcentual de 5,6% (323/5.740) durante el periodo, con reducción desde un 6,3% (41/648) el año 2012 hasta un 4,8% (37/777) el año 2019.

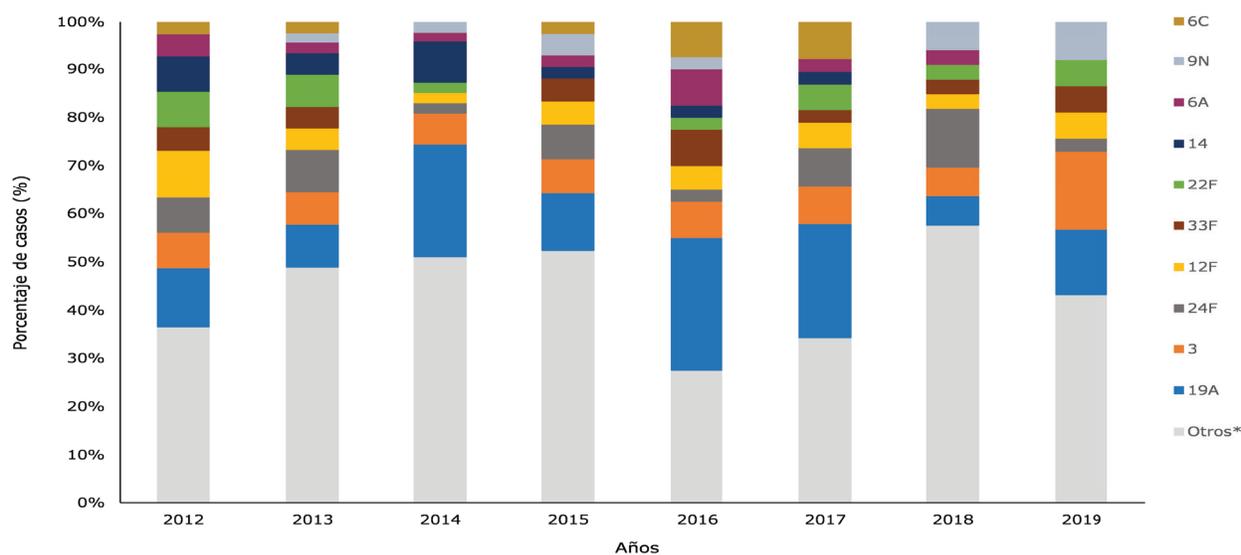
En el análisis de tasa de casos confirmados de ENI por 100.000 habitantes (hab.) según edad, el grupo de menores de 1 año registró la tasa más elevada el año 2019 (16,1 casos por 100.000 hab.) en comparación con los otros grupos de edad, manteniendo cifras relativamente constantes durante el periodo analizado. Para el mismo año, el grupo de 1 a 4 años registró una tasa de 11,0 y el de 65 años y más de 10,7 casos confirmados de ENI por 100.000 hab.

Destaca el aumento de la tasa de incidencia de los grupos de 50 a 64 años y adultos mayores de 65 y más años, durante el periodo evaluado, de un 20,4% y 17,6%, respectivamente, lo cual representa un aumento en más de una unidad para aquellas tasas desde el 2012 hasta el año 2019. Por otro lado, el grupo de 1 a 4 años presentó una disminución del 14,7% con una diferencia de tasas de 1,9 entre el año 2012 y 2019. Cabe mencionar que el grupo de 5 a 19 años también tuvo

una disminución del 41,2%, sin embargo, esto representa solo una disminución de 0,7 entre la tasa del año 2012 con respecto a la del 2019. Para el grupo de menores de 1 año, no hubo una gran diferencia de tasas al comparar el año 2012 y 2019, sin embargo, fue el grupo de edad con la tasa más elevada en cada año del periodo analizado (Tabla 2).

Se registraron 2 casos de ENI confirmados por laboratorio que no contaban con el dato de sexo. Durante el periodo estudiado, se observó una mayor frecuencia de casos confirmados en hombres que en mujeres, registrando un 57,6% (3.324/5.772) y 42,4% (2.448/5.772), respectivamente. Con el fin de evaluar la frecuencia de los distintos serotipos durante el período 2012 - 2019, se realizó el análisis de casos confirmados de *S. pneumoniae* aislados de ENI, considerando los serotipos más relevantes registrados en todas las edades (Figura 2). En este análisis se observó que los serotipos más frecuentes del período fueron el 3 y el 19A con un 12,8% (740/5.774) y 11,1% (640/5.774) del total respectivamente. Asimismo, se observa una disminución de los serotipos 14 y 1, donde el serotipo 14 pasó desde una contribución porcentual de 14,2% (95/671) el año 2012 hasta un 1,3% (10/777) el año 2019, mientras que el serotipo 1 registró una reducción desde un 5,1% (34/671) el año 2012 hasta un 0,5% (4/777) el año

Figura 3. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, del grupo de menores de 1 año. Chile 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora

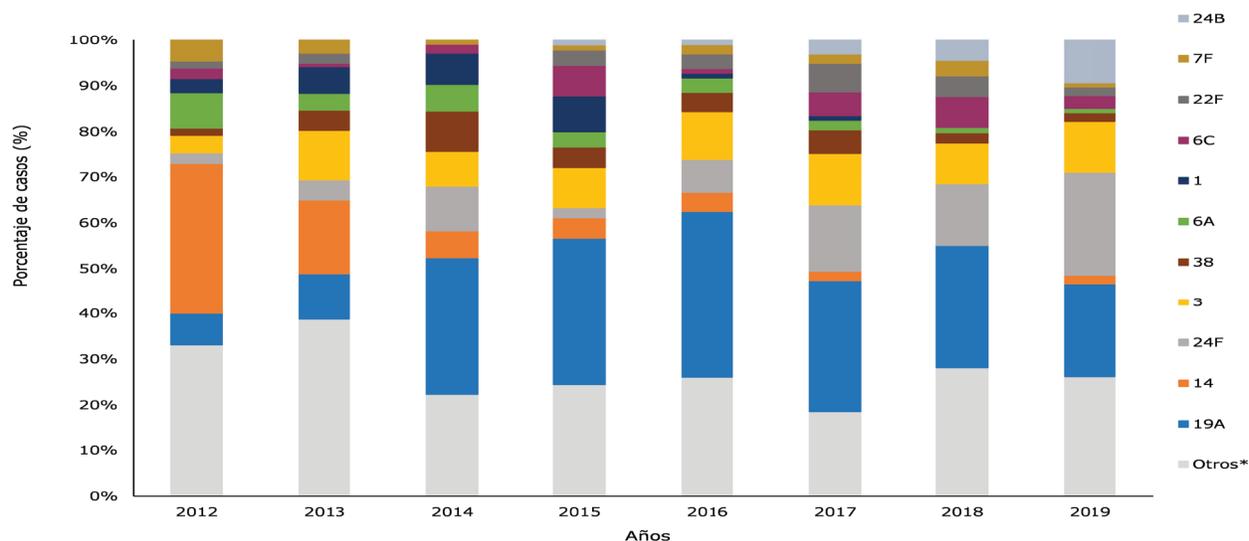
*Otros: 42 serotipos distintos más los no tipificables.

Fuente: Elaboración propia según información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

2019. Por otro lado, los serotipos no vacunales 6C y 35B, aumentaron su contribución porcentual durante el período analizado. El serotipo 6C pasó desde registrar un 1,2% (8/671) en el año 2012, alcanzando su cifra más alta el año 2017 con

aumentó desde una contribución porcentual de 0,6% (4/661) el año 2014 hasta un 4,6% (36/777) del total el año 2019. La evaluación de los serotipos más relevantes durante el período presenta importantes diferencias según cada grupo

Figura 4. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 1 a 4 años. Chile, 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora
 *Otros: 37 serotipos distintos más los no tipificables.
 Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico.

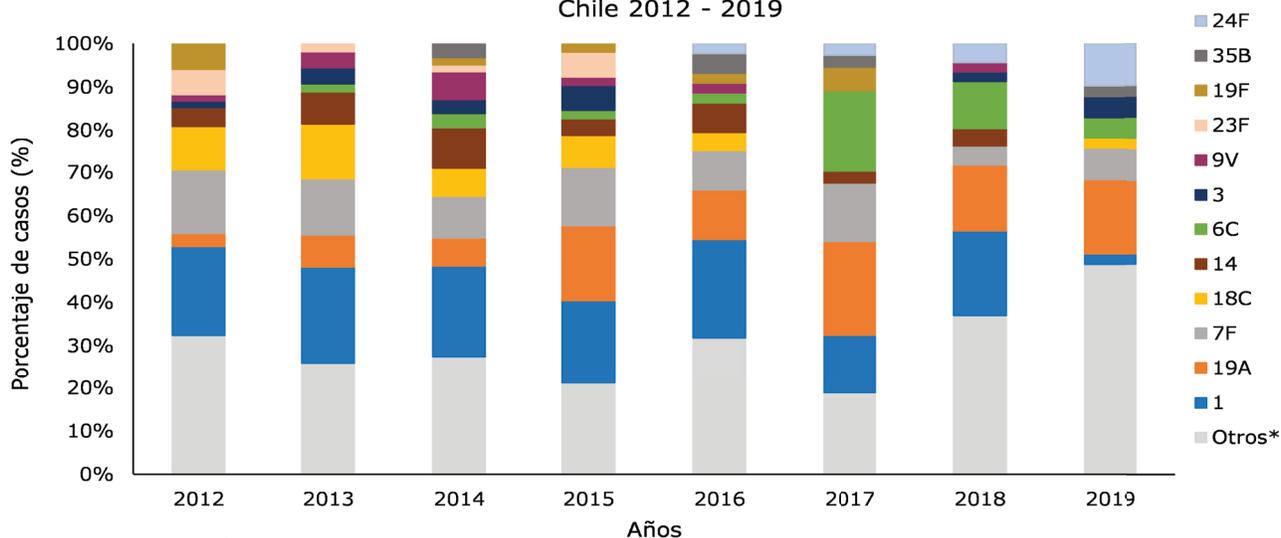
un 6,6% (51/775) y luego bajar a un 4,9% (38/777) en el año 2019. También se analizó el serotipo 35B, el cual, a pesar de no ubicarse entre los serotipos más frecuentes del período,

de edad.

Grupo de menores de 1 año

En la Figura 3 se observa que en los menores de 1 año el

Figura 5. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 5 a 19 años. Chile 2012 - 2019

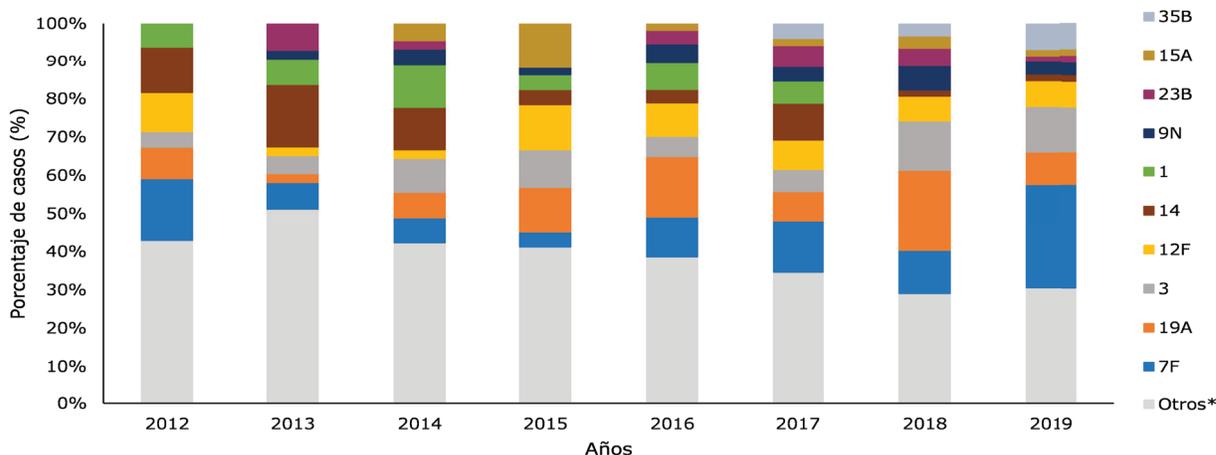


ENI: Enfermedad neumocócica invasora
 *Otros: 38 serotipos distintos más los no tipificables.
 Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

serotipo vacunal 19A fue el más frecuente con un 16,1% (52/323), seguido por el serotipo 3 con un 8,0% (26/323) y el serotipo no vacunal 24F con una contribución porcentual de 6,2% (20/323) del total del período analizado. El serotipo 3 fue el más frecuente con un 16,2% (6/37) seguido por el

aumento del serotipo no vacunal 9N desde no registrar casos el año 2012 hasta un 8,1% (3/37) el año 2019, así como un aumento del serotipo 3 desde un 7,3% (3/41) el 2012 hasta un 16,2% (6/37) el año 2019, pese a la aplicación de PCV13.

Figura 6. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 20 a 34 años. Chile 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora.

*Otros: 41 serotipos distintos más los no tipificables

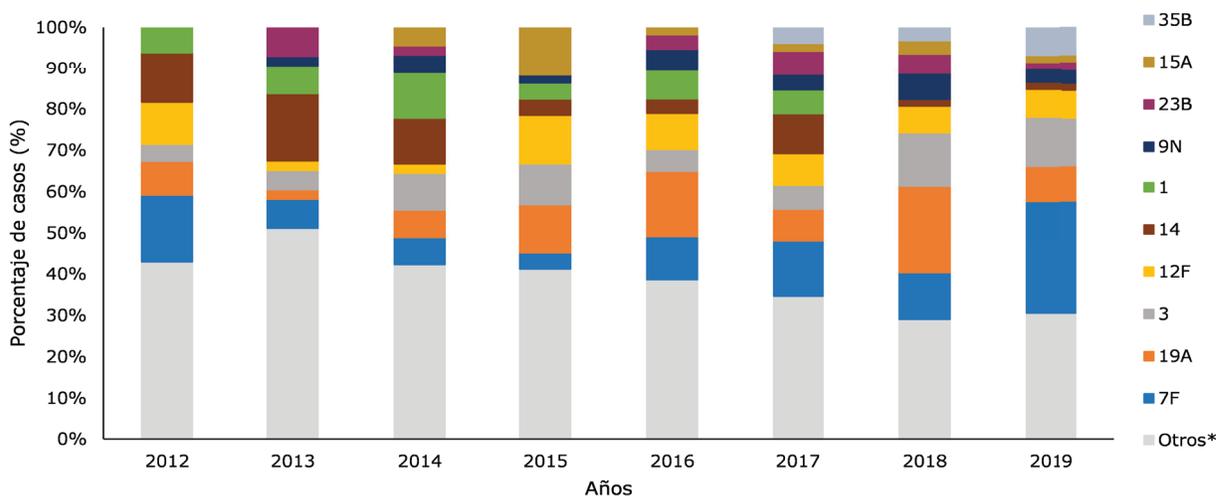
Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico.

serotipo 19A con un 13,5% (5/37). En este grupo de edad se observó una disminución del serotipo 14 desde una contribución porcentual de un 7,3% (3/41) el año 2012 hasta su ausencia desde el 2018 y 2019. Así también, se registró un

Grupo de 1 a 4 años

En el grupo de edad de 1 a 4 años el serotipo 19A continuó siendo el más frecuente con un 22,6% (192/849), seguido del serotipo 14 con un 9,8% (83/849) y el serotipo no vacunal

Figura 6. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 20 a 34 años. Chile 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora.

*Otros: 41 serotipos distintos más los no tipificables

Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico.

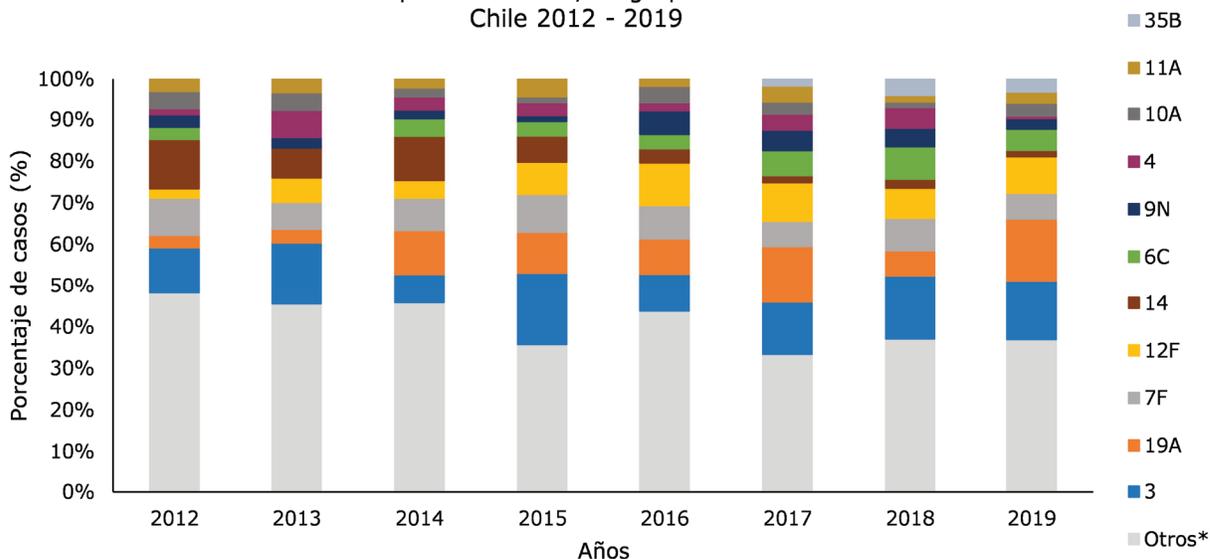
24F con un 9,2% (78/849) (Figura 4). Sin embargo, destaca la disminución del serotipo 14 desde una contribución porcentual de 33,1% (43/130) el año 2012 hasta un 1,9% (2/107) el año 2019, donde el mayor número de casos registrados fue en los años 2012 y 2013. Por otro lado, el

desde el año 2015 con un 1,1% (1/90) hasta un 9,3% (10/107) el año 2019.

Grupo de 5 a 19 años

En los casos confirmados del grupo de 5 a 19 años el serotipo 1 fue el más frecuente para todo el período con un 18,7%

Figura 8. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 50 a 64 años. Chile 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora.

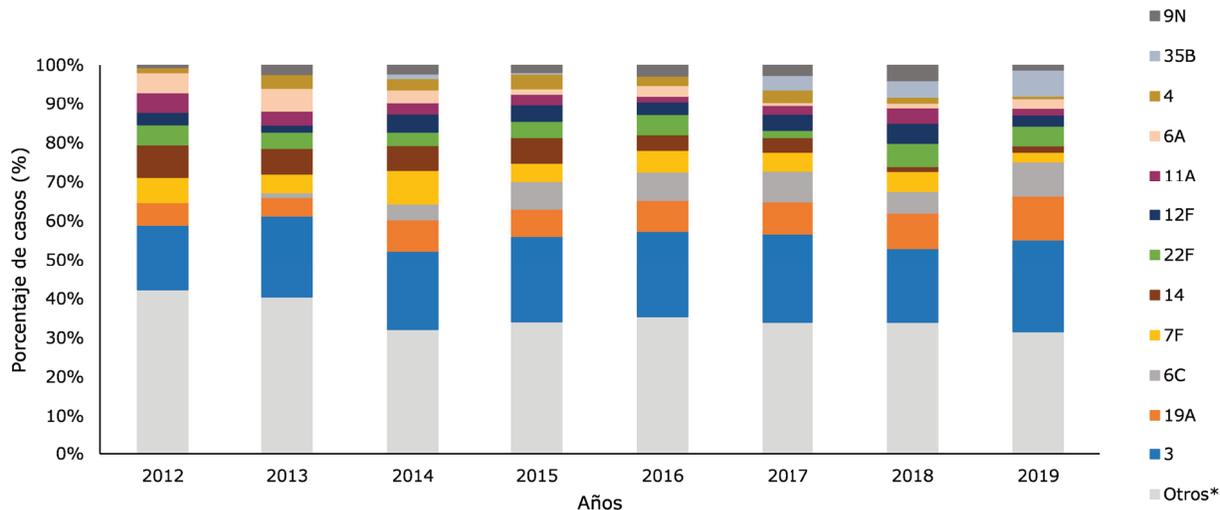
*Otros: 50 serotipos distintos más los no tipificables.

Fuente: Elaboración propia en base a información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Bic

serotipo 24F registró un aumento desde un 2,3% (3/130) el año 2012 hasta un 22,4% (24/107) el año 2019, así como la

(74/396), seguido por el serotipo 19A con 11,6% (46/396) y el serotipo 7F con 11,1% (44/396) (Figura 5). Sin embargo, el

Figura 9. Distribución porcentual de los serotipos más relevantes de casos de ENI confirmados por laboratorio, en grupo de 65 años y más. Chile, 2012 - 2019



ENI: Enfermedad neumocócica invasora.

*Otros: 46 serotipos distintos más los no tipificables.

Fuente: Elaboración propia según información del Laboratorio de Referencia de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico.

20,6% (14/68) el año 2012 hasta un 2,7% (1/37) el año 2019. Mientras, el serotipo 19A presentó un aumento desde un 2,9% (2/68) el año 2012 hasta un 18,9% (7/37) el año 2019. Por otro lado, en este grupo de edad se observó un aumento del serotipo no vacunal 24F desde el año 2016 en adelante con una contribución porcentual de 2,3% (1/49) hasta un 10,8% (4/37) el año 2019.

Grupo de 20 a 34 años

La Figura 6 muestra que, en los casos confirmados correspondientes al grupo de 20 a 34 años, el serotipo 7F registró la frecuencia más elevada con un 12,0% (52/433), seguido por el serotipo 19A con un 10,4% (45/433). El serotipo 7F presentó un aumento en su contribución porcentual desde un 16,3% (8/49) el año 2012 hasta un 26,2% (16/61) el año 2019. Se registró aumento de los serotipos no vacunales 9N, 12F entre 2013 y 2019. Desde el año 2017, se observó la aparición del serotipo no vacunal 35B aumentando su contribución porcentual desde un 3,8% (2/53) hasta un 6,6% (4/61) en el año 2019. Por otro lado, el serotipo 14 presentó una disminución desde un 12,2% (6/49) el año 2012 hasta un 1,6% (1/61) el año 2019.

Grupo de 35 a 49 años

En casos confirmados correspondientes al grupo de 35 a 49 años, se observa que, al igual que en el grupo de 20 a 34 años, el serotipo 7F fue el más frecuente del periodo con un 10,6% (80/753), seguido por el serotipo no vacunal 12F con un 10,1% (76/753). El serotipo 19A muestra un aumento desde un 2,7% (2/73) de contribución porcentual a un 10,5% (11/105) y también se observa la aparición del serotipo no vacunal 35B desde el año 2017 en adelante, aumentando desde un 1,0% (1/104) a un 6,7% (7/105) en el año 2019. Por otro lado, el serotipo 14 presentó una disminución desde un 11,0% (8/73) el año 2012 hasta no registrar casos confirmados con este serotipo el 2019 (Figura 7).

Grupo de 65 años y más

Finalmente, en el grupo de 65 años y más los serotipos más frecuentes correspondieron al 3 y 19A con un 21,1% (364/1.725) y 8,0% (138/1.725) del total del periodo, respectivamente (Figura 9). El serotipo no vacunal 6C mostró un aumento en su contribución porcentual desde no presentar casos el año 2012 hasta un 8,7% (21/241) el año 2019, al igual que el

serotipo no vacunal 12F que aumentó desde un 3,2% (5/156) el 2012 hasta un 5,1% (13/253) el 2018, pero disminuyendo nuevamente el año 2019 con un 2,9% (7/241), mientras que el serotipo no vacunal 35B aumentó desde el año 2014 con un 1,1% (2/174) hasta el 2019 con un 6,6% (16/241). Por otro lado, al igual que en todos los grupos de edad anteriormente analizados, el serotipo 14 presentó una disminución desde un 8,3% (13/156) el año 2012 hasta un 1,7% (4/241) el año 2019.

DISCUSIÓN

En Chile, la vigilancia obligatoria de agentes de laboratorio como *S. pneumoniae* procedente de enfermedad invasora ha permitido obtener información para el análisis del comportamiento de este microorganismo, distribución de los distintos serotipos y planificación de estrategias de prevención, como la vacunación en población de riesgo. Sin embargo, al ser una vigilancia de laboratorio, no permite relacionar los serotipos con el cuadro clínico. La reciente incorporación de la notificación diaria de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en el DS N°7/2019 (14), permite contar con mayor información para determinar tendencia, distribución, magnitud y gravedad de esta patología, logrando caracterizar los casos según serotipo, descripción clínica, estimar carga de morbilidad y mortalidad, así como contribuir a determinar el impacto de la vacunación (15). Dentro de los objetivos de este estudio se encuentra el servir como línea de base previo a la modificación del sistema de vigilancia epidemiológica en Chile.

El número de casos confirmados de ENI mostraron diferencias según grupo de edad, con mayores tasas de incidencia en los grupos de menores de 1 año, 1 a 4 años y de 65 años y más, comportamiento similar a lo descrito internacionalmente (5). Se observó un aumento en la frecuencia de casos confirmados pertenecientes al grupo de 65 años y más, probablemente por la baja cobertura de PPV23 en el país (menor a un 60%). El grupo de 50 a 64 años también registró aumento de casos confirmados, hecho importante de considerar dado que este grupo no se encuentra priorizado en la estrategia de vacunación. Por otro lado, se registró disminución de casos

confirmados del grupo de 1 a 4 años, apoyando el efecto preventivo de la vacunación antineumocócica en reducir la carga de esta enfermedad en niños (29). Estudio de Waight y cols. reportó una reducción del 32% en la incidencia global de ENI en todos los grupos de edad, luego de 4 años del comienzo de la aplicación de PCV13 en Inglaterra y Gales (antes se administró PCV7 por 4 años), registrando disminución del 69% de ENI causada por serotipos presentes en PCV13 distintos a PCV7 y con la mayor reducción en los niños menores de 5 años (91% en niños de 2 a 4 años y 89% en niños menores de 2 años) (40).

En el análisis según serotipo, los más frecuentes del periodo fueron 3 y 19A, ambos presentes en PCV13, vacuna que comenzó a administrarse en todo Chile el año 2017. Probablemente, los dos años transcurridos aún no permiten observar la reducción de serotipos adicionales presentes en PCV13 respecto a PCV10. Consistente con lo reportado por evidencia internacional, este estudio mostró persistencia de una alta frecuencia de *S. pneumoniae* serotipo 3 pese a la administración de PCV13 (40,41). Asimismo, estudios reportan menor efectividad de la vacuna contra el serotipo 3, hecho que podría estar relacionado con la ausencia de enlaces covalentes de peptoglicanos en la cápsula polisacárida, produciendo la liberación del polisacárido capsular (41). A su vez, estudios plantean que el serotipo 3 presenta un fenotipo mucoide con mayor resistencia a la fagocitosis por la degradación de la proteína C3b (de unión del complemento a la célula) y el reclutamiento del factor H, un inhibidor de complemento en la superficie de la bacteria (42). Además, el serotipo 3 interactúa con la vitronectina humana, un componente de la matriz extracelular y regulador de la fase líquida para la formación terminal del complejo de complemento, previniendo la lisis bacteriana (42). Respecto a la persistencia de *S. pneumoniae* serotipo 19A dentro de los más frecuentes del periodo, en varios países este serotipo predomina como causa de ENI tanto en niños como adultos, independiente de la presencia de programas de inmunización con vacunas conjugadas en la infancia (43). A su vez, el serotipo 19A se ha asociado a portación nasofaríngea, ENI y otitis media, presentando una mayor resistencia antimicrobiana (26,27,41).

Los serotipos que registraron disminución de su contribución porcentual durante el periodo evaluado fueron el 14 y 1, ambos serotipos presentes en PCV10 y PCV13. Por consiguiente, 8 años posterior al comienzo de la vacuna PCV10 que incorpora protección contra estos serotipos se registró reducción del serotipo 14 desde una contribución porcentual de un 14,2% el año 2012 a un 1,3% en el año 2019 y desde un 5,1% el año 2012 hasta un 0,5% el año 2019 en el caso del serotipo 1.

El análisis desagregado según grupos de edad permitió determinar las diferencias en las frecuencias de serotipos en cada grupo y su variación en el tiempo respecto a la aplicación de vacunas antineumocócicas. En el caso del grupo de menores de 1 año, los serotipos más frecuentes fueron el 3, 19A (ambos presentes en PCV13) y el serotipo no vacunal 24F, registrando disminución del serotipo 14, con aumento del serotipo no vacunal 9N durante el periodo evaluado. Si consideramos que PCV13 se recomienda a los 2, 4 y 12 meses, se asume que estos niños menores de 1 año tenían su esquema de vacunación incompleto al momento de enfermar. En el siguiente grupo de 1 a 4 años, los serotipos más frecuentes también fueron 19A, 14 y 24F, donde se revisó la base de datos y los casos de ENI con serotipo 14, principalmente corresponden a aquellos que nacieron antes del 2011, año en que comenzó la vacunación con PCV10. Asimismo, en este grupo de edad destaca la reducción del serotipo 14 y aumento del serotipo no vacunal 24F, reflejando el recambio de serotipos producto de la inmunización. En muestras confirmadas de pacientes de 5 a 19 años los serotipos más frecuentes fueron 19A, 7F y 1. Para indagar el posible origen de la persistencia del serotipo 1 y del 7F en este grupo, se revisaron específicamente estos casos en la base de datos, determinando que principalmente se trataba de niños que por edad no alcanzaron a recibir PCV10. No obstante, el serotipo 1 registró disminución de su frecuencia en este grupo de edad en el año 2019. Consideramos interesante analizar los grupos que se encuentran fuera de la estrategia de vacunación antineumocócica, con el fin de determinar los principales serotipos que se identifican. En el grupo de 20 a 34 años los serotipos más frecuentes fueron 7F, 19A y 3, registrando una reducción del serotipo 14, con aumento del serotipo 7F y no vacunal 35B. En el grupo de 35 a 49 años



los serotipos más frecuentes fueron 7F y no vacunal 12F, también con disminución del serotipo 14, pero aumento de los serotipos 19A y 35B. Como se mencionó anteriormente, el grupo de 50 a 64 años fue el segundo con mayor frecuencia de casos confirmados de ENI en el periodo, por lo que sería importante considerar los serotipos más frecuentes presentes en este grupo para la toma de decisiones en salud pública y programas de vacunación. Los serotipos predominantes en este grupo fueron 3 y 19A, con disminución del serotipo 14 y aumento de los serotipos de recambio 12F, 35B y 6C. En el rango de edad entre los 5 y 64 años, destaca que la elevada frecuencia del serotipo 7F, pese a estar presente en PPV23, PCV10 y PCV13. Finalmente, en adultos mayores de 65 años y más los serotipos 3 y 19A fueron los más frecuentes con disminución del serotipo 14 y aumento de los serotipos no vacunales 6C y 35B. Este último grupo de edad, continúa siendo el que presenta mayor frecuencia de ENI pese a la recomendación de vacunación con PPV23, hecho que se puede explicar por la baja cobertura de esta vacuna en nuestro país (30). Recientemente, se ha evidenciado que PCV13 es efectiva contra ENI y NAC en adultos sanos de 65 años o más, lo que ha incentivado a varios países a reevaluar la inmunización en adultos con esta vacuna conjugada (44). Este análisis pone en evidencia que vacunas con al menos 10 años desde su incorporación al programa de inmunización antineumocócica en Chile, logran disminuir la frecuencia de serotipos que contienen. Este es el caso del serotipo 14 (presente en PCV7, PPV23, PCV10 y PCV13) y serotipo 1 (presente en PPV23, PCV10 y PCV13). El serotipo 1 se diferencia de los otros por presentar una infrecuente portación nasofaríngea, a pesar de su alto potencial invasivo (25). La evidencia internacional describe que, en poblaciones con vacunación durante la infancia, la transmisión del serotipo 1 persiste en niños mayores y adultos (25). Esta situación también se observa en este estudio, específicamente en niños de 5 a 19 años que por edad no alcanzaron a recibir PCV10.

La colonización de la nasofaringe con *S. pneumoniae* es una condición para el desarrollo de ENI, por lo que la implementación de vacunas conjugadas ha llevado a una importante reducción de ENI en niños y adultos producto

de la inmunidad de rebaño (45). En países que han usado PCV13, se describe un efecto indirecto de reducción de las tasas de ENI en adultos mayores producto del efecto rebaño, por lo que el beneficio debería evaluarse también en este grupo (46).

Por otro lado, similar a lo reportado en otros países posterior a la aplicación de vacunas antineumocócicas se observó aumento de serotipos no vacunales (47). Este estudio registró aumento en la frecuencia de muestras confirmadas de ENI correspondientes a los serotipos 24F, 24B, 9N, 35B, 6C y 12F. El serotipo 24F aumentó principalmente en los grupos de edad de menores de 1 año, 1 a 4 años y 5 a 19 años, mientras que el serotipo 24B registró un aumento solo en el grupo de 1 a 4 años. El serotipo 9N se registró en menores de 1 año, en grupos de jóvenes (20 a 34 años) y en adultos mayores de 50 años. Mientras, los serotipos 6C y 12F aumentaron principalmente en adultos pertenecientes a los grupos de 50 a 64 años y de 65 años y más. Se ha descrito protección cruzada de serotipos vacunales sobre aquellos no vacunales (28,48,49). Por ejemplo, se plantea protección cruzada del serotipo 6B (PCV10) sobre el serotipo 6A (PCV13) (28) y del serotipo 6A sobre el serotipo no vacunal 6C (49). En este estudio se observa aumento del serotipo no vacunal 6C, lo que sugiere que no estaría actuando una protección cruzada sobre éste. Finalmente, el serotipo 35B se identificó en el grupo de 5 a 19 años, registrando aumento en su frecuencia en todos los grupos de más de 20 años. El aumento del serotipo 35B es de particular interés en la vigilancia por su asociación a resistencia a la penicilina y, recientemente, relacionado a multidrogoresistencia (50). Estudio realizado post administración de PCV13, demostró la aparición de una nueva cepa de *S. pneumoniae* 35B asociada a resistencia antimicrobiana (50). Esta nueva cepa fue analizada mediante técnicas de caracterización molecular (*Multilocus Sequence Type, MLST*), determinando que pertenecía a otro serotipo resistente, como por ejemplo, el serotipo 19A, lo cual sugiere la ocurrencia de un cambio de genes cps determinantes de su cápsula, proceso denominado *switch capsular* (50). Estas cepas también han sido identificadas en la vigilancia de laboratorio en Chile.

A nivel mundial, la inmunización programática con vacunas

conjugadas en niños ha llevado a la disminución de ENI, enfermedades de las mucosas y portación nasofaríngea (51), sin embargo, el consecuente aumento de la portación y ENI causada por serotipos no vacunales (51) plantea un desafío global a la estrategia preventiva de inmunización contra esta patología. En respuesta a esta problemática, se encuentran en desarrollo las vacunas conjugadas 15 (PCV15), 20 (PCV20) y 24 (PCV24) valentes, las que están en etapas avanzadas de estudios clínicos a nivel internacional (51–53). En base al aumento observado en los últimos años de serotipos causantes de ENI, se desarrollaron PCV15 y PCV20, donde ambas contienen los 13 serotipos presentes en PCV13, sin embargo, PCV15 incorpora los serotipos 22F y 33F, mientras que PCV20 contiene los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F (51).

La importancia de *S. pneumoniae* como causa de enfermedad, se debe a su alta tasa de portación, adaptabilidad genética y habilidad de virar desde una interacción de tipo comensal a patógena con su hospedero (6). A su vez, este agente infeccioso representa un importante desafío en la práctica médica, vigilancia epidemiológica y estimación de impacto en las poblaciones, dado que se manifiesta en múltiples y heterogéneos síndromes clínicos que pueden ser causados por variadas etiologías, afectando a individuos de todas las edades, niveles socioeconómicos y residencia (54). A nivel global, las vacunas neumocócicas conjugadas han sido una herramienta de salud pública clave para reducir la incidencia de ENI, a pesar de la permanente emergencia de serotipos no vacunales (41).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que posterior a la incorporación de PCV10 al PNI en el año 2011, no solo se produjeron cambios de serotipos asociados a ENI en el grupo objetivo de la vacuna, sino que también en adultos no vacunados, con aislamiento de serotipos no vacunales y disminución de los serotipos 1, 14, entre otros. Estos resultados, sumado una cobertura de PCV10 superior al 90% (34), sugieren inmunidad de rebaño para los serotipos contenidos en PCV10. Como era esperado, posterior a PCV10 se registró aparición de serotipos de recambio, dentro de

los que se encuentran los serotipos 3, 19A, 6C, entre otros. Considerando la importancia epidemiológica del serotipo 19A asociado a enfermedades invasoras graves y su capacidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos como penicilina y cefotaxima principalmente en casos meníngeos (55,56), el MINSAL determinó la incorporación del PCV13 al PNI en el año 2017. Al año 2019, se registró persistencia de los serotipos 3 y 19A en todos los grupos de edad pese a contar con una alta cobertura de vacunación (superior al 90%) del grupo objetivo (36,37). Estos resultados señalan que aún no sería posible establecer la presencia de efecto rebaño para los serotipos contenidos en PCV13, probablemente por el poco tiempo transcurrido desde su implementación.

Este estudio busca aportar información basada en la vigilancia de laboratorio de ENI, analizando la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* vacunales y no vacunales entre los años 2012 y 2019 en Chile, período en que se administraron las vacunas PCV10 y PCV13. Este análisis retrospectivo permite observar el efecto de las vacunas antineumocócicas en reducir la incidencia de ENI principalmente en niños, independientemente del serotipo asociado.

LIMITACIONES

La información utilizada en este estudio se registró mediante un programa de vigilancia pasiva y no por un plan de muestreo estadístico, no es posible representar de manera apropiada a la población bajo estudio, por lo que las herramientas estadísticas aplicables al conjunto de datos son limitadas no permitiendo aplicar metodologías en el plano inferencial.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración en reunir información sobre registros de productos a la Sección de Comercio Exterior del Subdepartamento de Control y Vigilancia de Medicamentos y Cosméticos, junto a la Unidad de Análisis y Vigilancia Sanitaria (AVISA), ambas pertenecientes a la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del ISP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nurse-Lucas M, McGee L, Hawkins PA, Swanston WH, Akpaka PE.

- Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Trinidad and Tobago. *Int J Infect Dis.* 2016;46:100-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.04.005
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet.* 2009;374(9693):893-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
 - Goldblatt D, O'Brien C. Infecciones neumocócicas. En: Jameson JL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna.* 20e. Ciudad de México: 2019, 5, 141 [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2461>
 - Prado, C. Pneumococcal Infections (*Streptococcus pneumoniae*): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2018 [citado 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/225811-overview>
 - Jannoff E, Musher D. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* 9e. Barcelona: Elsevier España; 2021. 199, p. 2473-2491 - ClinicalKey. [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.uchile.idm.oclc.org/#!/content/book/3-s2.o-B9788491134992001995?scrollTo=%23fo015>
 - Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(6):355-67. DOI: 10.1038/s41579-018-0001-8
 - Public Health Agency of Canada. Invasive Pneumococcal Disease, For Health Professionals. 2019. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-pneumococcal-disease/health-professionals.html>
 - Sohail I, Ghosh S, Mukundan S, Zelewski S, Khan MN. Role of Inflammatory Risk Factors in the Pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*. *Front Immunol.* 2018;9:2275. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02275
 - Avendaño Carvajal L, Perret Pérez C. Epidemiology of Respiratory Infections. En: Bertrand P, Sánchez I, editores. *Pediatric Respiratory Diseases: A Comprehensive Textbook.* Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 5 de julio de 2021]. p. 263-72. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6_28. ISBN: 978-3-030-26961-6
 - Blamey R. Vacunas anti-neumocócicas en adultos: actualización. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(5):607-9. DOI: 10.4067/S0716-10182014000500014
 - Fernández V. JP, Goecke H. C, von Borries C, Tapia R. N, Santolaya de P. ME. 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. *Rev Chil Pediatría.* mayo de 2015;86(3):168-72. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.04.026
 - Sánchez I. Manejo de la neumonía: consenso chileno. *Medwave.* 1 de diciembre de 2001 [citado 14 de septiembre de 2021];1(12). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/congresos/ped2/570> DOI: 10.5867/medwave.2001.12.570
 - Ministerio de Salud de Chile. Decreto N°158, Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria. www.bcn.cl/leychile. 2005 [citado 3 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile>
 - Ministerio de Salud de Chile. Decreto N°7, Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia. *Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional.* 2020 [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1141549>
 - Ministerio de Salud de Chile. ORD. B51 N° 2220. 22 de junio del 2021. Norma Técnica de Vigilancia de enfermedad invasora por *Streptococo pneumoniae* y vigilancia. 2021.
 - Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Streptococcus and enterococcus.* En: *Medical microbiology.* 8e. Philadelphia:

- Elsevier; 2016. 19, p.195-9. ISBN: 978-0-323-29956-5
17. Ganaie F, Saad JS, McGee L, Tonder AJ van, Bentley SD, Lo SW, et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral Streptococcus. *mBio*. 2020 [citado 3 de agosto de 2020];11(3). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/11/3/e00937-20> DOI: 10.1128/mBio.00937-20
18. Organización Mundial de la Salud. Weekly Epidemiological Record, 22 February 2019, vol. 94, o8 (pp. 85–104). World Health Organization; 2019 [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2019/wer9408/en/>
19. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. 2020 [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/transmission.html>
20. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. Streptococcus pneumoniae: Invasion and Inflammation. *Microbiol Spectr* [Internet]. 22 de marzo de 2019 [citado 6 de abril de 2020];7(2). Disponible en: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018> DOI: 10.1128/mBio.00937-20
21. Pink book, Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>
22. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-54. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7
23. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355. DOI: 10.1038/s41579-018-0001-8
24. Organización Mundial de la Salud. Pneumococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd*. 2012;87(14):129-44.
25. Dunais B, Pradier C, Carsenti H, Sabah M, Mancini G, Fontas E, et al. Influence of child care on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):589-92. DOI: 10.1097/00006454-200307000-00005
26. Hausdorff W, Feikin D, Klugman K. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(2):83-93. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70083-9
27. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1917-24. DOI: 10.1056/NEJM200012283432603
28. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM0a051642>. 2009 [citado 16 de abril de 2020]; Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM0a051642?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
29. Potin, M. Vacunas anti-neumocóccicas en población pediátrica: actualización. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(4):452-6.
30. Calvo M, Inostroza J, Bastías M, Dabanch J, Cerda J, González C, et al. Recomendación del CAVEI de vacunación antineumocócica en adultos. *Rev Chil Infectol*. febrero de 2020;37(1):47-50. DOI: 10.4067/S0716-10182020000100047
31. Instituto de Salud pública de Chile. Registro de productos ISP. Agencia Nacional de Medicamentos. 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl>
32. Lagos R, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994--2007. *J Infect Dis*. 2008 [citado 10 de noviembre de 2021];198(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18959497/> DOI: 10.1086/593334

33. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública y Subsecretaría de Redes Asistenciales. Modificación de esquema de vacunación con vacuna conjugada para prevenir las enfermedades neumocócicas en la Región Metropolitana. ORD. B27/2160 del 07/06/2016. 2016.
34. Ministerio de Salud de Chile. Coberturas preliminares programáticas. #YoMeVacuno. 2021 [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/coberturas-preliminares-programaticas/>
35. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública y Subsecretaría de Redes Asistenciales. Estudio comparativo de vacuna neumocócica conjugada en población infantil de la Región Metropolitana. ORD. B27 N°496 del 12/02/2016. 2016.
36. Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional de Inmunizaciones. 2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>
37. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/>
38. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública, Subsecretaría de Redes Asistenciales. Inmunización con vacuna neumocócica conjugada 13 valente en lactantes de 2, 4 y 12 meses. ORD. B27 N°3770. 06/10/2017. 2017.
39. Organización Panamericana de la Salud. SIREVA | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [citado 22 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/sireva>
40. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;15(5):535-43. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7
41. Groves, Sheppard, Litt, Rose, Silva, Njoku, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in England and Wales: A Major Vaccine Evader. *Genes.* 2019;10(11):845. DOI: 10.3390/genes10110845
42. Binsker U, Kohler TP, Krauel K, Kohler S, Habermeyer J, Schwertz H, et al. Serotype 3 pneumococci sequester platelet-derived human thrombospondin-1 via the adhesin and immune evasion protein Hic. *J Biol Chem.* 4 de julio de 2017;292(14):5770-83. DOI: 10.1074/jbc.M116.760504
43. Moreno J, Duarte C, Cassiolato AP, Chacón GC, Alarcón P, Sánchez J, et al. Molecular characterization of Latin American invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates. *Vaccine.* 23 de abril de 2020;38(19):3524-30. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.03.030
44. LeBlanc et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 is masking PCV13-mediated herd immunity in Canadian adults hospitalized with community acquired pneumonia: A study from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian immunization research Network (CIRN). *Vaccine.* 2019;37(36):5466-73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.003
45. Doyle CR, Pirofski L. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* Colonization and Dissemination by a Nonopsonic Capsular Polysaccharide Antibody. *mBio.* 2016 [citado 22 de octubre de 2020];7(1). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/7/1/e02260-15> DOI: 10.1128/mBio.02260-15
46. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología: Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. *Rev Chil Infectol.* 2016;33(3):304-6.
47. De Moraes, J.C et al. Vacunación frente a la enfermedad neumocócica con vacunas conjugadas: ¿qué es lo que verdaderamente importa? *Vacunas.* 2020;21(1):23-40. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300009
48. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Eerola M, Haapakoski J, et al.

- Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine against Acute Otitis Media. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102083440602>. 2009 [citado 30 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200102083440602>
49. Quesada MG, Yang Y, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Feikin DR, et al. Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. abril de 2021 [citado 21 de octubre de 2021];9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066874/>
50. Olarte L, Kaplan SL, Barson WJ, Romero JR, Lin PL, Tan TQ, et al. Emergence of Multidrug-Resistant Pneumococcal Serotype 35B among Children in the United States. *J Clin Microbiol*. 1 de marzo de 2017;55(3):724-34. DOI: 10.1128/JCM.01778-16
51. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Kotler L, Beek BA van der, Greenberg D, Dagan R. Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Dynamics in Young Children of Serotypes Included in Candidate Extended-Spectrum Conjugate Vaccines - Volume 27, Number 1—January 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [citado 5 de enero de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-1178_article DOI: 10.3201/eid2701.201178
52. Affinivax. Affinivax Announces the Presentation of Phase 1 Clinical Data for its MAPSTM Vaccine for *Streptococcus pneumoniae* at IDWeek 2020. Affinivax. 2020 [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://affinivax.com/affinivax-announces-the-presentation-of-phase-1-clinical-data-for-its-maps-vaccine-for-streptococcus-pneumoniae-at-idweek-2020/>
53. Skinner J, Kaufhold R, McGuinness D. Immunogenicity of PCV24, a next generation pneumococcal conjugate vaccine. En Melbourne, Australia; 2018. Disponible en: <https://isppd2018.kenes.com/2018/Pages/default.html>
54. Lagos Z R, San Martín B EUO, Erazo L A, Avendaño B A, Levine MM. Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños chilenos: Proyecciones clínicas y de salud pública. *Rev Chil Infectol*. 2001;18:15-21.
55. Instituto de Salud Pública de Chile. Comportamiento de *Streptococcus pneumoniae* serotipos 3 y 19 A en Chile, años 2007- 2015. 2016 [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/boletin/page/6/>
56. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Chile, 2007-2015. 2015 [citado 13 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/boletin/page/6/>

T