



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

¿Existe alguna relación entre la inclusión de la vacuna conjugada 13-valente en el calendario vacunal de la Región de Murcia y los serotipos de neumococo observados en pacientes con enfermedad neumocócica invasiva?

Alumna: Laura Moreno Parrado

Laura Moreno Parrado

Tutora: Mar Masiá Canuto

Mar Masiá Canuto

Curso: 2018-19

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....	1
ABSTRACT/KEYWORDS.....	2
INTRODUCCIÓN-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	3
Enfermedad neumocócica invasiva. Definición, factores de riesgo, epidemiología y formas clínicas	3
Agente causal de la enfermedad.....	5
Tratamiento de la enfermedad neumocócica invasiva	7
Resistencia antibiótica	8
Inmunidad	9
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA.....	12
Diseño del estudio.....	12
Sujetos del estudio	12
Variables de estudio.....	13
Recogida de datos.....	14
Análisis estadístico	15
PLAN DE TRABAJO	16
Distribución de tareas	16
ASPECTOS ÉTICOS.....	16
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	17
PRESUPUESTO	17
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXO	23

RESUMEN/PALABRAS CLAVE

Introducción: *Streptococcus pneumoniae* es un importante patógeno respiratorio que además es capaz de producir enfermedad invasiva como neumonía bacteriémica, meningitis o sepsis grave. Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, constituyendo la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa (1).

Objetivo: Estudiar el impacto que ha tenido la introducción de la VNC13 en el calendario vacunal de la Región de Murcia sobre la epidemiología y microbiología de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Métodos: Estudio retrospectivo de cohorte única antes y después, donde se van a analizar los serotipos de neumococos en pacientes con ENI antes y después de la introducción la vacuna, así como las características epidemiológicas asociadas. Se incluirán pacientes atendidos en el Área I de la Región de Murcia con un diagnóstico de ENI confirmada. Se excluirán los pacientes con cultivo positivo de *S. pneumoniae* procedente de muestras no invasivas. Para el estudio se considerará un período prevacunal (enero de 2011 a febrero de 2015) y otro postvacunal (marzo de 2015 a diciembre de 2018). Se recogerán para su posterior análisis las variables de edad, sexo, tipo de infección, factores de riesgo, mortalidad, serotipo aislado y sensibilidad antibiótica de la cepa. Se realizará un estudio descriptivo de las variables sometidas a estudio y se utilizará para su posterior análisis la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas y el test de la t de Student para variables cuantitativas normales; en el caso de variables no normales, se utilizará el test de la U de Mann-Whitney. El nivel de confianza utilizado para los estadísticos será de un 95%.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, vacuna conjugada

ABSTRACT/KEYWORDS

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is an important respiratory pathogen is also able to produce invasive disease such as bacteremic pneumonia, meningitis or severe sepsis. According to WHO estimates, is responsible for 1.6 million deaths per year, constituting the vaccine-preventable disease that cause mortality (1).

Objective: To study the impact of the introduction of PCV13 in the vaccination schedule of the Region of Murcia on invasive pneumococcal disease (IPD) epidemiology and microbiology.

Methods: A before-and-after retrospective single cohort study, analyzing pneumococcal serotypes in patients with IPD before and after the introduction of the vaccine, as well as the epidemiological characteristics associated with it. Patients treated in the Area I of the Region of Murcia with a confirmed diagnosis of IPD will be included. Patients with a positive culture for *S. pneumoniae* isolated from non-invasive samples will be excluded. The study will consider a pre-vaccination period (January 2011 to February 2015) and a post-vaccination period (March 2015 to December 2018). The following variables: age, sex, type of infection, risk factors, mortality, isolated serotype, and antibiotic sensitivity of the strain will be collected for later analysis. A descriptive study of the variables under study will be undertaken. The chi-square test for qualitative variables and the Student t test for normal quantitative variables will be used for subsequent analysis; in the case of non-normal variables, the Mann-Whitney U test will be used. The confidence level used will be 95%.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, conjugate vaccine.

INTRODUCCIÓN-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Enfermedad neumocócica invasiva. Definición, factores de riesgo, epidemiología y formas clínicas

Las infecciones neumocócicas son una causa importante de morbilidad, hospitalización y mortalidad en todo el mundo. Se pueden presentar con distintas formas clínicas y dar lugar a infecciones localizadas, tales como otitis media aguda (OMA), sinusitis, neumonías, etc., o bien a formas sistémicas invasivas, como meningitis o sepsis (Figura 1).

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se define como la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro fluido normalmente estéril (2). Representa una patología grave cuyos factores de riesgo son la edad (niños menores de 2 años y adultos mayores de 65 años) y enfermedades concomitantes subyacentes que conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana (3–5) (Tabla 1). Otros factores, como el abuso de alcohol y el tabaquismo, también se han relacionado con un mayor riesgo de ENI.

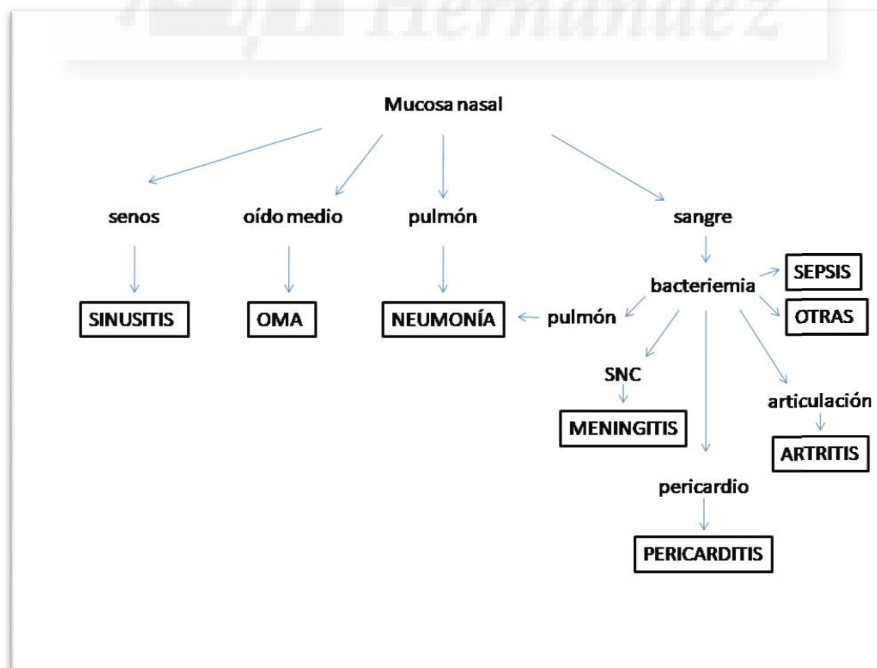


Figura 1. Formas clínicas de la infección neumocócica. OMA: Otitis media aguda; SNC: Sistema nervioso central.

Según los datos comunicados en Europa, la tasa de ENI ha aumentado en los últimos años; se sitúa en 6,2 casos por 100.000 habitantes en 2017, y es más elevada en mayores de 65 años, seguidos de niños menores de 1 año (6). Con respecto a España, en 2015 fue incluida entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria Nacional. Según los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), desde el año 2013 se ha producido un incremento de los casos de ENI: la incidencia de ENI de 2015 se situó en 2,82 casos por 100.000 habitantes(7).

La ENI se puede manifestar de manera diferente; la neumonía bacteriémica es la forma comunicada con mayor frecuencia. En el adulto, el 60-87% de todos los casos de bacteriemia neumocócica es atribuible a neumonías (8). En nuestro país, según un estudio prospectivo multicéntrico de vigilancia hospitalaria de la ENI (Estudio ODIN), durante el periodo 2010-2012, de los 436 pacientes incluidos, 156 (35,8%) presentaron una neumonía no complicada, 147 (33,7%) una neumonía complicada (definida como neumonía con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar), 43 (9,9%) una meningitis, 31 (7,1%) una bacteriemia sin foco, 25 (5,7%) sepsis grave, 15 (3,4%) peritonitis y 31 pacientes (7,1%) otras formas clínicas (9). La edad o la enfermedad subyacente, además de aumentar el riesgo de ENI, puede influir en el tipo de presentación clínica y su posterior evolución. Así, en nuestro país, según el estudio ODIN, la bacteriemia primaria y la meningitis son más frecuentes en el paciente que sufre algún tipo de inmunosupresión (como neoplasia, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, inmunodeficiencia e infección por VIH/SIDA) en comparación con el paciente inmunocompetente, con una letalidad significativamente superior (10).

Edad
Enfermedad renal crónica
Enfermedad hepática crónica
Enfermedad respiratoria crónica
Enfermedad cardiovascular crónica
VIH
Pacientes en espera de trasplante de órgano sólido, trasplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos
Pacientes bajo quimioterapia
Tumor sólido o hematopatía maligna
Pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos inmunobiológicos
Pacientes diabéticos
Pacientes con fístulas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares
Pacientes con asplenia anatómica o funcional

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI). VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Agente causal de la enfermedad

S. pneumoniae o neumococo es un coco grampositivo capsulado. Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2 μm , con forma ovalada, y se disponen en parejas o en cadenas cortas. Las células más viejas se decoloran fácilmente y pueden teñirse como gramnegativas. La morfología de las colonias es variable. Las colonias de las cepas capsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre y más pequeñas en agar chocolate), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no capsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del tiempo, el cual consiste en la disolución de la porción central de la colonia, que origina un aspecto de hoyuelo. Las colonias aparecen como α -hemolíticas en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser β -hemolíticas cuando crecen en condiciones anaerobias (Imagen 1). El aspecto α -hemolítico deriva de la producción de neumolisina, una enzima que degrada la hemoglobina y genera un producto verde.



Imagen 1. Colonias de *S. pneumoniae* en agar sangre.

El microorganismo es exigente desde el punto de vista nutricional, y tan sólo es capaz de crecer en medios enriquecidos complementados con productos sanguíneos. *S. pneumoniae* puede fermentar carbohidratos y produce ácido láctico como principal derivado metabólico. Su crecimiento es dificultoso en los medios con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos en estas preparaciones (2).

Las cepas virulentas de *S. pneumoniae* se encuentran recubiertas de una capa de polisacáridos compleja. Los polisacáridos capsulares se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas. Se conocen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* en base a la composición de su cápsula, pero solo unos pocos van a ser responsables de la mayoría de los casos de ENI. Los serotipos difieren en las propiedades biológicas, la capacidad patógena e invasora, los síndromes que producen, su capacidad para colonizar la nasofaringe y las resistencias a antibióticos (Figura 2).



Figura 2. Aspectos característicos de ciertos serotipos de neumococo.

La frecuencia y prevalencia de cada serotipo varían en los diferentes grupos de edad y entre áreas geográficas. El interés práctico de determinar el serotipo de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en las muestras clínicas radica en valorar la efectividad de la vacuna polivalente actual.

La virulencia de *S. pneumoniae* viene determinada por su capacidad de colonizar la nasofaringe (adherencia a las proteínas de superficie), extenderse por tejidos normalmente estériles (neumolisina, proteasa IgA), estimular la respuesta inflamatoria local (ácido teicoico, fragmentos de peptidoglicano, neumolisina) y escapar de la fagocitosis (cápsula de polisacáridos).

El único reservorio de *S. pneumoniae* es la nasofaringe humana. La colonización nasofaríngea es una condición *sine qua non* para la infección neumocócica (11). El estado de portador es más frecuente en niños pequeños y sus contactos. La frecuencia de colonización es estacional y aumenta a mediados del invierno. El neumococo se transmite de persona a persona por secreciones de la vía respiratoria y tras un contacto estrecho y prolongado. La enfermedad aparece cuando los microorganismos que colonizan la nasofaringe se diseminan hasta otras localizaciones, como los pulmones o meninges (2).

Tratamiento de la enfermedad neumocócica invasiva

Se calcula que un 10-15% de los adultos con ENI fallece a consecuencia de la infección (12,13), porcentaje que puede llegar hasta el 20-30% en ancianos y pacientes con comorbilidades (14,15). Aproximadamente la mitad de las muertes ocurre en los primeros 5 días de la infección, a pesar de un tratamiento adecuado, precoz y eficaz (16). Los elementos que influyen en el desarrollo y la mortalidad de la enfermedad dependen de la bacteria, el huésped y el tratamiento instaurado.

Aunque no existen guías específicas para la ENI, sí se han publicado guías clínicas sobre la terapia de la neumonía y la meningitis, así como recomendaciones basadas en la opinión de expertos. Como criterio general, en la neumonía neumocócica grave se recomienda la terapia combinada de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con un macrólido (azitromicina o claritromicina) o, en su

defecto, una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino) (17,18). En caso de meningitis, la combinación debe incluir una cefalosporina de tercera generación asociada a vancomicina; moxifloxacino es la terapia alternativa en situaciones de alergia a los betalactámicos(19).

Resistencia antibiótica

Tradicionalmente, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para la infección neumocócica, hasta que en 1977 se describió una epidemia en Sudáfrica de cepas de neumococo altamente resistentes a penicilina que determinó una elevada mortalidad en los pacientes afectados (20). En los años siguientes se observó un marcado aumento de las tasas de resistencia, que disminuyeron de forma significativa desde 2008 tras el cambio realizado en los puntos de corte de sensibilidad a la penicilina por parte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (21). Este cambio se realizó tras comprobar que el tratamiento con penicilina de las infecciones respiratorias causadas por cepas con sensibilidad disminuida a ésta no se asociaba a un mayor fracaso terapéutico. Teniendo en cuenta que los betalactámicos alcanzan altas concentraciones en el tejido pulmonar, las dosis convencionales de estos fármacos son adecuadas para tratar infecciones por cepas con resistencia de bajo nivel (22). En Europa, la tasa actual de resistencia a penicilinas y cefalosporinas se estima en 11 y 6% respectivamente, y es algo inferior en Estados Unidos (4 y 2,4%).

Según los datos publicados por el Centro Europeo para la prevención y Control de las Enfermedades (ECDC), España se sitúa entre los países europeos con mayores resistencias a penicilina en *S. pneumoniae* (en torno al 25%).

La resistencia combinada a varios antibióticos es un problema creciente. El impacto clínico de la resistencia del neumococo es todavía un problema limitado debido a la disponibilidad de fármacos alternativos para la mayoría de las situaciones clínicas. No obstante, es imprescindible mantener una estrecha vigilancia epidemiológica que permita identificar poblaciones de riesgo y optimizar las estrategias terapéuticas (23,24).

Inmunidad

En los últimos años, el número de casos de ENI ha disminuido gracias a la inclusión de vacunas en el programa de inmunización infantil, ya que se ha reducido el número de niños colonizados y con ello, el principal reservorio de *S. pneumoniae* (25). Las vacunas, además, ejercen un efecto protector sobre la población no vacunada tanto infantil como adulta, lo que se conoce como “inmunidad de grupo o colectiva”. Aunque ninguna de las vacunas comercializadas actualmente se ha diseñado para disminuir, o eliminar, las resistencias a los antibióticos o su prescripción, se ha comprobado que su empleo puede lograrlo de una forma directa o indirecta (26). Desgraciadamente, desde el año 2008 se observa un nuevo aumento de resistencias, que podría explicarse en parte por la expansión de serotipos no contenidos en las vacunas, ya que algunos han aumentado su resistencia, como el 15A y 35B (27,28). Por todo ello, en las últimas décadas, se ha observado un cambio en la epidemiología asociada a la ENI.

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas, las conjugadas y las polisacáridas simples, en función de su conjugación o no con proteínas transportadoras.

La vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (VNP23) contiene polisacáridos capsulares purificados de los 23 serotipos que se aíslan con mayor frecuencia en infecciones invasivas en adultos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F (29). La VNP23 provoca una respuesta inmune humoral tipo T-independiente, en la que no se generan células de memoria y no hay efecto *booster* tras la revacunación. Como ventajas, destacan su relativo bajo coste y el alto número de serotipos incluidos (que en la actualidad cubre el 60-70% de las ENI en adultos) (30). Como principales limitaciones, destacan su escasa inmunogenicidad en niños pequeños y en pacientes inmunocomprometidos, que no genera memoria inmunitaria, que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo (puede ser necesaria la revacunación a los 5-10 años), que provoca un cierto fenómeno de tolerancia inmunitaria y que no actúa frente a la colonización nasofaríngea (31).

La VNP23 se incluyó en el calendario de vacunación del adulto en España entre 2003 y 2005, según las diferentes Comunidades Autónomas, aunque venía recomendándose

desde el año 2001 a grupos de riesgo (32). La pauta recomendada es de una única dosis a cualquier persona de 60 años o más, y a aquellos mayores de 2 años de edad que presenten algún factor de riesgo, como: enfermedades crónicas (cardiovasculares, pulmonares [excepto asma] o metabólicas), asplenia anatómica o funcional, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, fístulas del líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, infección por VIH, enfermedades inmunosupresoras y tratamiento quimioterápico (33). Actualmente se recomienda una única revacunación a los vacunados hace más de 5 años (2ª dosis) que cumplan las siguientes circunstancias:

- Mayores de 60 años que fueron vacunados hace más de 5 años por alguna de las indicaciones anteriores antes de esa edad.
- Personas de cualquier edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica grave, como asplenia, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico o cualquier otra inmunosupresión (33).

Los estudios de eficacia clínica durante los últimos 30 años han sido poco concluyentes debido a la heterogeneidad de su metodología, y ni siquiera los metanálisis permiten sacar conclusiones, pues muchos no muestran el protocolo de investigación, los números de registro o los diagramas de flujo (34)(35). Además, la mayoría no ha tenido en cuenta la calidad de los ensayos a la hora de su valoración (36).

La vacuna neumocócica conjugada 13 valente (VNC13), tiene 13 serotipos de polisacáridos capsulares conjugados con una proteína transportadora, lo que la convierte en una vacuna T-dependiente, proporciona una respuesta de anticuerpos más potente que la VNP23 para algunos serotipos, puede emplearse en cualquier edad (a partir de las 6 semanas de vida) y genera memoria inmunitaria. La VNC13 fue comercializada en 2010 para sustituir a la pionera VNC7 como vacuna de uso pediátrico. En 2012, tras los buenos resultados observados en niños, fue aceptada la indicación para su posible uso en adultos. Como desventaja, la VNC13 es considerablemente más cara que la VNP23 y tiene una menor cobertura de serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F).

En España, los datos de un estudio multicéntrico entre 2010-2012 indican que la cobertura de serotipos de VNC13 de cepas productoras de ENI es del 63% en adultos inmunocompetentes y del 45% en adultos inmunocomprometidos (10).

En lactantes y niños pequeños, VNC13 recibió la autorización de comercialización europea en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010 (37). El impacto observado del uso de la vacuna en nuestro país muestra una reducción de la tasa de incidencia de hospitalizaciones por la enfermedad neumocócica invasiva del 83,8% ($p < 0,001$) en niños menores de 15 años (38). El impacto observado es dependiente de serotipo –al igual que ocurrió con la VNC7- fundamentalmente a expensas de la reducción en la incidencia del serotipo 19A (94,7%, $p < 0,001$) y del serotipo 1 (81,4%, $p < 0,01$) (39–41). Respecto al impacto sobre la reducción dependiente de forma clínica, se ha observado un descenso ($p < 0,05$) en las hospitalizaciones por neumonía bacteriémica (79%), neumonía complicada con derrame pleural (81%) y meningitis (56%). Estos datos se correlacionan con lo observado en otros países, como EE.UU (42) o Reino Unido (43).

Después de que en marzo de 2015 se introdujese la VNC13 en el calendario infantil en la Región de Murcia, y considerando un posible impacto epidemiológico directo e indirecto, resulta imprescindible disponer de datos actualizados sobre la epidemiología de la ENI en nuestro ámbito y mantener una estrecha vigilancia, dada la amenaza de la posible emergencia de nuevos patrones de resistencia en *S. pneumoniae*.

HIPÓTESIS

La introducción de la vacuna VNC13 en el programa de inmunización infantil ocasiona un cambio en los serotipos de neumococo asociados a ENI en toda la población.

OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es determinar el impacto que ha tenido la introducción de la vacuna VNC13 en el calendario vacunal de la Región de Murcia sobre la epidemiología y microbiología de la ENI. Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

1. Comparar los serotipos aislados en ENI antes y después de la introducción de la vacuna VNC13 y detectar si se ha producido una emergencia de serotipos no vacunables en nuestro ámbito.
2. Conocer la evolución de la sensibilidad a penicilina en *S. pneumoniae* y determinar si existe una relación entre el serotipo y la sensibilidad antibiótica.
3. Analizar los factores de riesgo, presentación clínica y evolución de la ENI en la población antes y después de la introducción de la nueva vacuna y compararlos entre los dos períodos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de cohorte única antes y después, donde se va a determinar la frecuencia de los serotipos de neumococos en pacientes con ENI y se va a comparar con la frecuencia de los serotipos aislados antes de la introducción la vacuna VNC13.

Sujetos del estudio

Definición de caso: Se definirá como caso de ENI la enfermedad producida por *S. pneumoniae* con aislamiento en muestras procedentes de sitios normalmente estériles.

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier edad atendidos en el Área I de la Región de Murcia con un diagnóstico de ENI confirmada mediante aislamiento de *S. pneumoniae* a partir de un hemocultivo, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo o cualquier muestra estéril.

Criterios de exclusión: Se excluirán los pacientes con resultado de antígeno de neumococo positivo o con un cultivo positivo de *S. pneumoniae* de muestras respiratorias o lugares anatómicos no estériles, aunque el paciente cumpla criterios de ENI.

Los sujetos a estudio se agruparán en dos períodos:

- Prevacunal: desde enero 2011 hasta febrero de 2015
- Postvacunal: desde marzo de 2015 hasta diciembre de 2018

Variables de estudio

Se recogerán para su posterior análisis las siguientes variables:

Para el primer objetivo, la variable a considerar será el serotipo de neumococo en el período pre y postvacunal, distinguiendo entre los incluidos o no en la vacuna VNC13:

- serotipos incluidos en la vacuna: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.
- serotipos no incluidos en la vacuna: 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 13, 15, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 21, 22F, 23A, 23B, 24F, 25A, 29, 31, 34, 35B, 35F, 38.

En cuanto al segundo objetivo, conocer la evolución de la sensibilidad antibiótica de las cepas y su relación con cada serotipo, se estudiarán los siguientes antimicrobianos:

- penicilina y cefotaxima. El estudio de sensibilidad se realiza por lo general mediante el método de tira de gradiente antimicrobiano Etest® (BioMérieux).
- eritromicina, clindamicina, vancomicina, levofloxacino y cotrimoxazol. En ellos se emplea el método de difusión en disco.

Los resultados del antibiograma se evaluarán mediante la interpretación de

sensible o resistente siguiendo los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (Tabla 2).

Antibiótico	Interpretación				
	CMI (mg/L)		Contenido del disco (µg)	Diámetro (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Penicilina (excepto meningitis)	0.06	2			
Penicilina (meningitis)	0.06	0.06			
Cefotaxima	0.5	2			
Eritromicina	0.25	0.5	15	22	19
Clindamicina	0.5	0.5	2	19	19
Vancomicina	2	2	5	16	16
Levofloxacino	2	2	5	16	16
Cotrimoxazol	1	2	1.25-23.75	13	10

Tabla 2. Puntos de corte para *S. pneumoniae* según EUCAST. CMI: concentración mínima inhibitoria

Para el tercer objetivo, se considerará como *variable dependiente* la enfermedad neumocócica invasiva y como *variables predictoras* las siguientes:

- a) factores de riesgo: edad, patología respiratoria crónica, patología cardíaca crónica, patología hepática crónica, patología renal crónica, diabetes mellitus (1 y 2), inmunodeficiencia no VIH (tumores, trasplantes, tratamientos quimioterápicos, enfermedades autoinmunes, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, esclerosis múltiple), asplenia y VIH y vacunación frente a neumococo.
- b) presentación clínica: neumonía bacteriémica, neumonía complicada [con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar], meningitis, bacteriemia sin foco, sepsis grave, peritonitis, endocarditis, otros.
- c) evolución: ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mortalidad relacionada con la infección, mortalidad durante el ingreso, mortalidad a los 30 días y mortalidad en cualquier momento.

Recogida de datos

Se cumplimentará un formulario de recogida de datos que incluirá todas las variables de los pacientes con un aislado de *S. pneumoniae* procedente de una zona estéril y con diagnóstico de ENI (Anexo 1).

Para ello, se realizará una consulta de los informes de alta mediante el software de gestión asistencial e historias clínicas Selene (Siemens®), y de los resultados del Laboratorio de Microbiología a partir del Sistema Informático del Laboratorio (SIL) Gestlab (Cointec®). Con la información obtenida se elaborará una base de datos para su posterior análisis.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se realizará en base a la prevalencia de ENI de estudios previos, utilizando un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 5%. Así, teniendo en cuenta que nuestro hospital atiende a una población de 253.430 habitantes y considerando una prevalencia de ENI de 10,52 descrita en otros trabajos(44), necesitaríamos una muestra de 170 pacientes como mínimo.

Se realizará un estudio descriptivo de las variables sometidas a estudio expresado con la media \pm la desviación estándar en variables numéricas con distribución normal, y mediana \pm rango intercuartílico para las que no siguen una distribución normal. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes.

Para alcanzar el primer objetivo, determinar si se ha producido un cambio en los serotipos aislados en el período prevacunal y posvacunal, se comparará la proporción de dichos serotipos mediante el test exacto de Fisher.

Para el segundo objetivo, conocer la evolución de la sensibilidad antibiótica, se analizarán las tendencias mediante la prueba de chi cuadrado de tendencia lineal, con un nivel de confianza del 95%.

En cuanto al tercer objetivo, para la comparación de las variables de riesgo y las variables clínicas y predictoras de evolución de la ENI antes y después de la introducción de la vacuna, se utilizará la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas y el test de la t de Student para variables cuantitativas normales; en el caso de variables no normales, se utilizará el test de la U de Mann-Whitney.

El paquete estadístico utilizado será el programa SPSS para Windows, versión 15.0 y el programa EPIDAT 4.2.

PLAN DE TRABAJO

1. Inicio del proyecto: enero de 2019
2. Primer semestre de 2019: revisión bibliográfica, proyecto de investigación y solicitud y aprobación del proyecto por el Comité Ético de Investigación (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA)
3. Segundo semestre de 2019: recogida de datos y generación de base de datos una vez aprobado el proyecto por el CEIC
4. Durante el año 2020: análisis e interpretación de los datos obtenidos y preparación de manuscrito para su publicación

Distribución de tareas

Investigador principal:

- Revisión bibliográfica
- Diseño del proyecto de investigación
- Solicitud de aprobación del proyecto por el CEIC
- Recogida de datos analíticos del SIL
- Generación de la base de datos
- Análisis estadístico de datos (con el asesoramiento del departamento de estadística de la Unidad de Investigación del HUVA si fuera necesario)

ASPECTOS ÉTICOS

Al ser un estudio retrospectivo, no es necesaria la solicitud de consentimiento informado.

Se solicitará la autorización a la dirección del hospital y la aprobación del proyecto al CEIC del HUVA.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Con los resultados recopilados obtendremos información epidemiológica y microbiológica sobre la ENI en nuestra región, lo que nos permitirá hacer una valoración sobre la efectividad de la vacuna conjugada en los programas de inmunización infantil.

PRESUPUESTO

El proyecto no precisa de presupuesto, pues se va a revisar la actividad asistencial propia de la ENI que se realiza en nuestra área sanitaria.



BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S HJ, editor. *Epidemiology and Infection*. 12th ed. Washington; 2011. p. 233–48.
2. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE DR, editor. *Mandell, Douglas, Bennet's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
3. World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Relev Epidemiol Hebd*. 2008 Oct;83(42):373–84.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct;61(40):816–9.
5. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect*. 2012 Oct;42(10):517–24.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Annual Epidemiological Report 2017*, ECDC [Internet]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf
7. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Renave). *Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016* [Internet]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2016.pdf
8. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210–21.
9. Bouza E, Grau I TA. Clinical presentations and serotypes causing community-acquired, healthcare-associated or nosocomial invasive pneumococcal disease in adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). 23rd European Congress of Clinical Microbiology and I. In Berlin, Germany; 2013.

10. Rodriguez-Creixems M, Pallares R TA. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in immunocompromised vs. immunocompetent adults in a multicenter clinical surveillance in Spain (2010-2012). 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. In Berlin, Germany; 2013.
11. Sigurdsson S, Erlendsdottir H, Quirk SJ, Kristjansson J, Hauksson K, Andresdottir BDI, et al. Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine*. 2017 Sep;35(39):5242–8.
12. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmstrom P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug;16:367.
13. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18 Suppl 5:7–14.
14. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Effect of Age on the Manifestations and Outcomes of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):100.e1-100.e7.
15. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med*. 1999 Jul;107(1A):34S-43S.
16. Burgos J, Lujan M, Larrosa MN, Pedro-Botet ML, Fontanals D, Quesada MD, et al. The problem of early mortality in pneumococcal pneumonia: a study of risk factors. Vol. 46, *The European respiratory journal*. England; 2015. p. 561–4.
17. Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol*. 2010 Oct;46(10):543–58.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
19. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov;39(9):1267–84.
20. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1978 Oct;299(14):735–40.
21. Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*--United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Dec;57(50):1353–5.

22. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun;48(11):1596–600.
23. Cilloniz C, Ardanuy C, Vila J, Torres A. What is the clinical relevance of drug-resistant pneumococcus? *Curr Opin Pulm Med*. 2016 May;22(3):227–34.
24. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2005 May;40(9):1288–97.
25. Dominguez-Alegria AR, Pintado V, Barbolla I. Treatment and prevention of invasive pneumococcal disease. *Rev Clin Esp*. 2018 Jun;218(5):244–52.
26. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos? *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(1):115–8.
27. Mera RM, Miller LA, White A. Antibacterial use and *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance: A temporal relationship model. *Microb Drug Resist*. 2006;12(3):158–63.
28. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Feb;26(2):123–8.
29. Center for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Sep;59(34):1102–6.
30. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(6):854–64.
31. Makela PH, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2002 Oct;1(3):399–410.
32. Casanovas G . Vacunas incluidas en el calendario vacunal. *Pediatr Integr*. 2006;X(1):23–36.
33. Calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid [Internet]. [cited 2019 Aug 8]. Disponible en: http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/spub/calendario_de_vacunacion_del_adulto._julio_2019_.pdf
34. Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M MP. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(1):45–50.

35. Cadeddu C, De Waure C, Gualano MR, Di Nardo F, Ricciardi W. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? *J Prev Med Hyg.* 2012 Jun;53(2):101–3.
36. Trotter C, Scott P, Huss A, Egger M. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness: study quality must not be ignored. Vol. 8, *The Lancet. Infectious diseases.* United States; 2008. p. 664.
37. Ficha técnica Prevenar 13 [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
38. Picazo J, Cotreras J, Hernandez B, Sanz F, Gutierrez A, Cercenado E et al. Changes in incidence of serotype-specific invasive pneumococcal disease (IPD) after withdrawal of PCV13 from the pediatric vaccination calendar in Madrid. P006 Abstract: P-323. 9° ISPPD 2014, Hyderabad, India. In 2014.
39. Gonzalez-Romo F, Picazo JJ, Garcia Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter.* 2017 Apr;30(2):142–68.
40. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Hernandez B, Sanz F, Gutierrez A, Cercenado E, et al. Clonal and clinical profile of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A causing pediatric invasive infections: a 2-year (2007-2009) laboratory-based surveillance in Madrid. *Vaccine.* 2011 Feb;29(9):1770–6.
41. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Garcia-de-Miguel M-J, Hernandez-Sampelayo T, et al. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):656–61.
42. Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Thomas A, Reingold A, Harrison L et al. Early impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease among Children <2 Years old, U.S, 2010. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2011. In Chicago, EE.UU; 2011.
43. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2011 Nov;29(49):9127–31.
44. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobas Gavin M, Barranco Ordonez MD, Insua Marisquerena E, Gil de Miguel A, et al. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Dec;36(10):612–20.

ANEXO

ANEXO 1. Formulario de recogida de datos.

Número de caso:	Fecha toma muestra: __/__/----			
Número de historia:				
Nombre del paciente:				
Datos epidemiológicos				
Fecha de nacimiento:	--/--/----			
Sexo:	Masculino <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/>		
Tipo de infección:	Neumonía bacteriémica <input type="checkbox"/>	Meningitis <input type="checkbox"/>	Neumonía complicada (derrame pleural, empiema, afectación multilobar) <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>
	Bacteriemia sin foco <input type="checkbox"/>	Sepsis grave <input type="checkbox"/>	Peritonitis <input type="checkbox"/>	
Factores de riesgo				
Patología respiratoria crónica (asma, EPOC, fibrosis pulmonar):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Patología cardíaca crónica (isquémica, hipertensiva, arritmias, insuficiencia cardíaca crónica, portadores de marcapasos, valvulopatías):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Patología hepática crónica (cirrosis alcohólica, cirrosis criptogénica, VHB, VHC):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Patología renal crónica (insuficiencia renal crónica):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Diabetes mellitus:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Imunodeficiencia no VIH (tumores, trasplantes, tratamientos quimioterápicos, enfermedades autoinmunes, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, esclerosis múltiple):	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Asplenia:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
VIH:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Vacunación frente a neumococo:	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Ingreso en UCI	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Mortalidad:	No <input type="checkbox"/>	Sí, relacionada con la infección <input type="checkbox"/>	Sí, durante el ingreso <input type="checkbox"/>	Sí, a los 30 días <input type="checkbox"/>
				Sí, en cualquier momento <input type="checkbox"/>
Serotipo aislado:	_____			
Sensibilidad antibiótica:				
Penicilina	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Cefotaxima	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Eritromicina	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Clindamicina	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Vancomicina	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Levofloxacino	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		
Cotrimoxazol	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>		