

Evolució de la enfermedad neumocócica invasora en pediatria: experiencia en nuestro centro

María Espiau Guarner

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunologia de Pediatria
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



Societat Catalana de Malalties
Infeccioses i Microbiologia Clínica

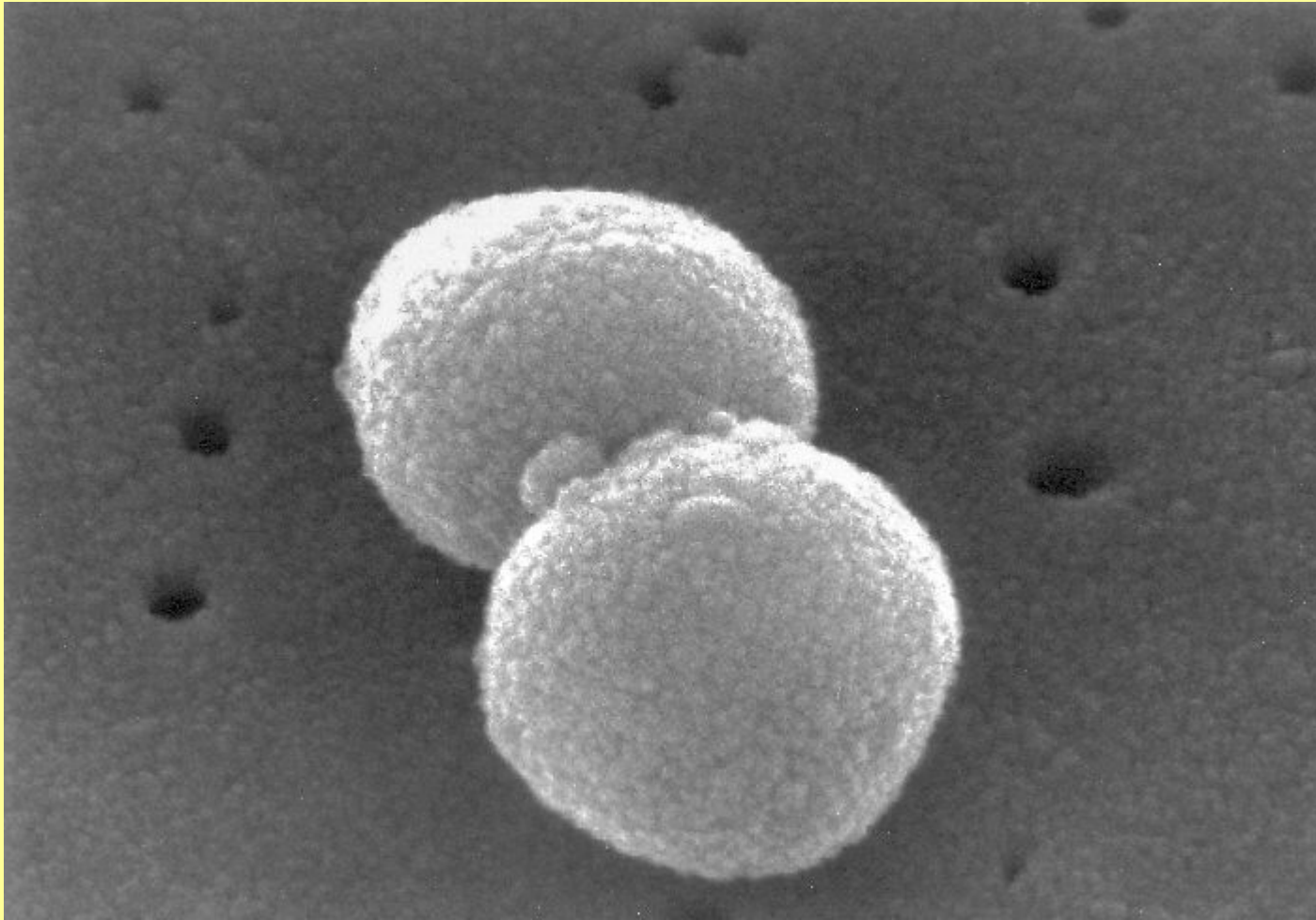
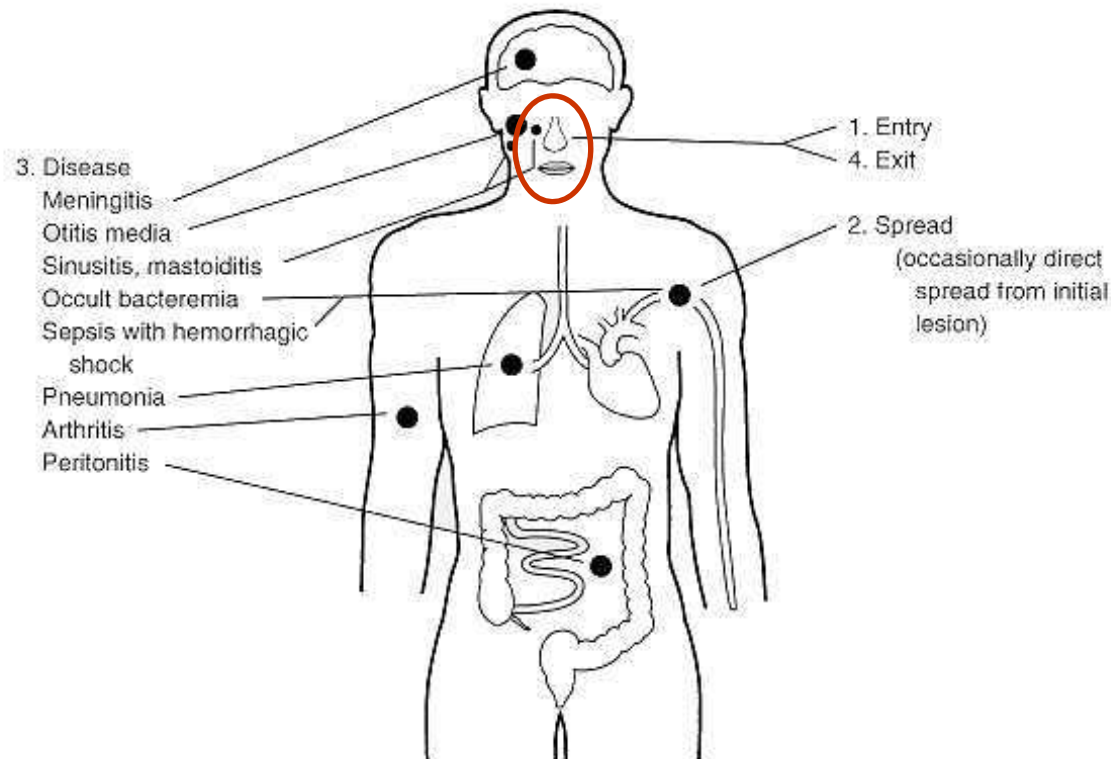


Imagen por microscopía electrónica de barrido de *Streptococcus pneumoniae*
Janice Haney Carr. CDC/ Dr. Richard Facklam

Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

Definición: presencia de *Streptococcus pneumoniae* en un medio habitualmente estéril





Factores de riesgo de ENI

- Edad < 2 años o > 65 años
- Inmunosupresión (IDP, VIH...)
- Asplenia funcional (drepanocitosis...) o anatómica
- TPH o TOS
- Fístula de LCR
- Implantes cocleares
- Enfermedades crónicas: CV, pulmonar, hepática, renal
- DM
- Coinfección viral

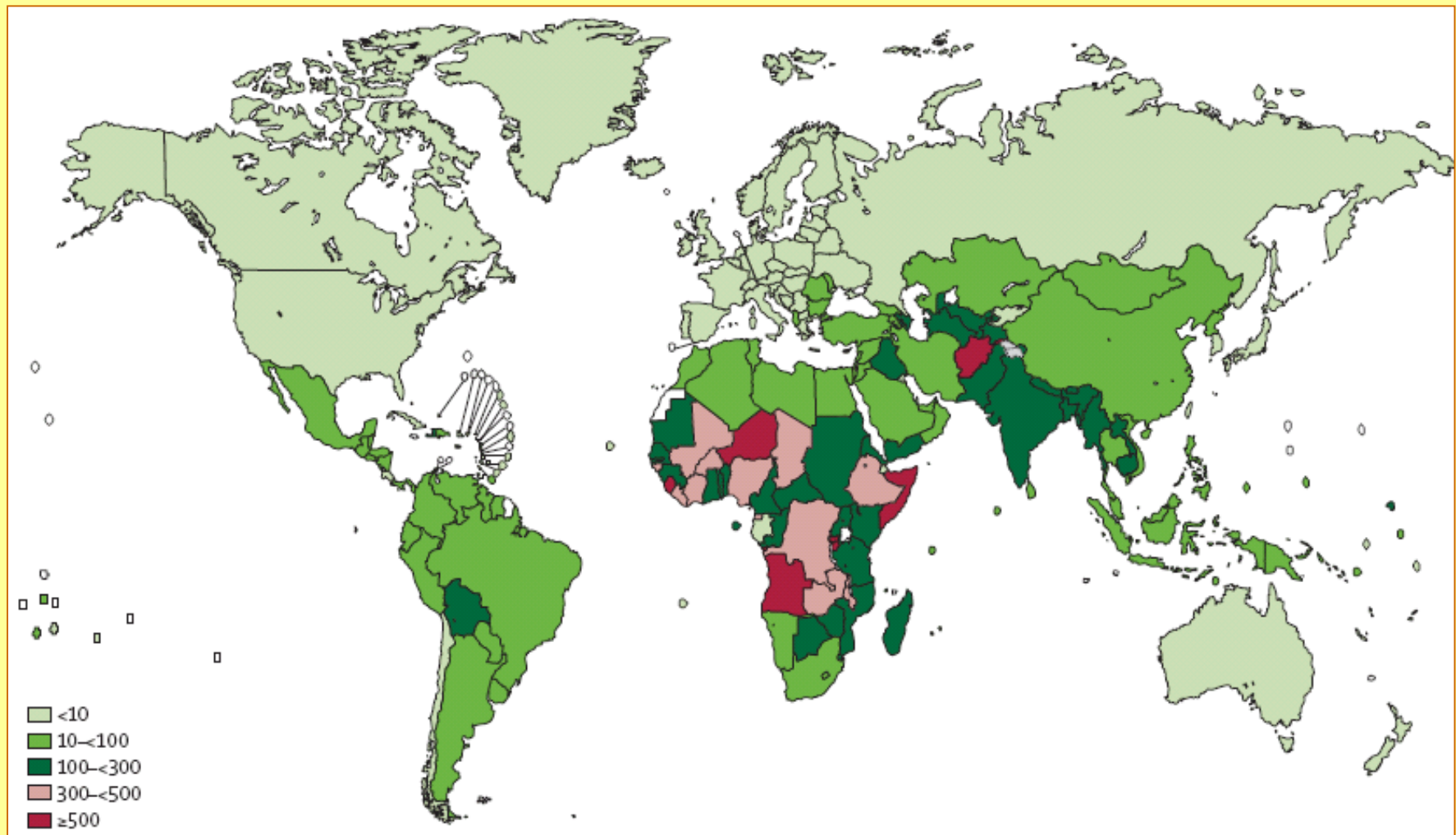
Epidemiología

o Mortalidad por *S. pneumoniae*:

1,6 millones de personas/año
(OMS, 2005)

~1 millón de niños <5 años





Muertes por neumococo en niños de 1 a 59 meses por 100.000 niños menores de 5 años (sólo en VIH negativos).



Epidemiología (España)

Study	Country	Period	Type of studies	Type of pneumococcal disease reported	Incidence (cases per 100 000 per year)	95% CI
Spain						
Pineda Solas et al ⁹	Spain	1990–2000	Retrospective/prospective	Meningitis, pneumonia, occult bacteraemia	80.00	61.66–98.34
Diez-Domingo et al ¹⁰	Spain	1996–98	Prospective	Meningitis, invasive pneumococcal disease	16.87	12.53–21.21
Dominguez et al ¹¹	Spain	1997–99	Prospective	Meningitis, pneumonia, other infections	59.59	51.10–68.09
Iglesias Sanchez et al ¹²	Spain	1981–2001	Retrospective	Meningitis, invasive pneumococcal disease	34.22	26.99–41.45
Bernalo Iturbe et al ¹³	Spain	1998–2001	Retrospective	Meningitis, pneumonia, occult bacteraemia	93.48	76.55–110.42
Espin et al ¹⁴	Spain	1996–2000	Retrospective	Meningitis, pneumonia, occult bacteraemia	13.40	8.90–17.91
Subtotal					40.41	23.11–70.64

Table 1: Prevaccination incidence rates of invasive pneumococcal disease among children below the age of 2 years in western Europe by country and region

Study	Country/ Region	Period	Type of studies	Incidence (cases per 100 000 per year)	95% CI
Spain					
Pineda Solas et al ⁹	Spain	1990–2002	Retrospective/ prospective	9.86	3.42–16.31
Diez-Domingo et al ¹⁰	Spain	1996–98	Prospective	3.78	1.73–5.84
Dominguez et al ¹¹	Spain	1997–99	Prospective	7.25	4.29–10.22
Iglesias-Sanchez et al ¹²	Spain	1981–2001	Retrospective	8.35	4.78–11.93
Bernaola Iturbe et al ¹³	Spain	1998–2001	Retrospective	13.58	7.13–20.04
Espin et al ¹⁴	Spain	1996–2000	Retrospective	5.12	2.34–7.91
Subtotal				6.96	4.96–9.79

Table 2: Prevaccination incidence rates of pneumococcal meningitis among children below 2 years of age in western Europe by country and region

Lancet Infect Dis 2006;6:405–10



Experiencia en nuestro centro



Objetivos

- Describir la evolución en el tiempo de la ENI en un centro de tercer nivel
- Describir los cambios en:
 - incidencia
 - tipo de paciente
 - clínica
 - prevalencia de serotipos
 - susceptibilidad a antibióticos



Metodología

o 2000 – 2002:

- Recogida retrospectiva de datos a partir de resultados positivos de microbiología
- Diagnóstico microbiológico por cultivo convencional

o 2007 - 2009:

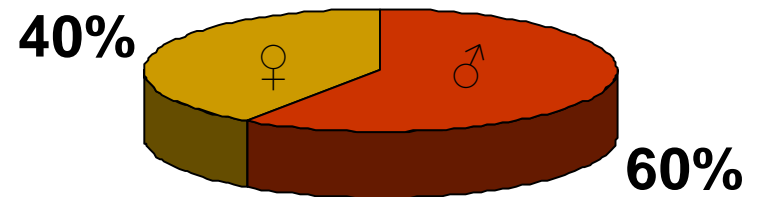
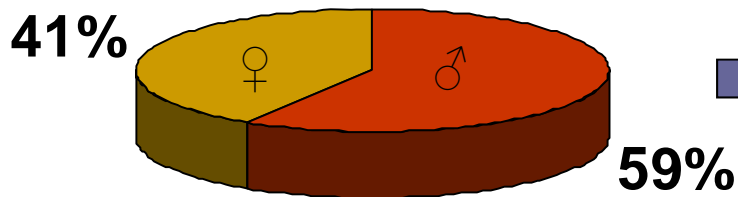
- Recogida prospectiva de datos a partir de resultados positivos de microbiología
- Diagnóstico microbiológico por cultivo convencional

o Población de referencia del HUVH

Resultados (I): nº de casos y distribución por género

Episodios de ENI:

2000-2002	2007-2009
27	84





Resultados (II): incidencia

2000-2002

Casos: 27

I*: 18,1 (IC: 6,3–29,8)



2007-2009

Casos: 84

I*: 47,5 (IC: 29,9–65,1)

* Incidencia anual/ 100.000 habitantes



↑↑ de incidencia



↑ real

e estudio

↑ del número de pacientes derivados de otros centros

Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine

Carmen Muñoz-Almagro,¹ Iolanda Jordan,² Amadeo Gene,¹ Cristina Latorre,¹ Juan J. Garcia-Garcia,² and Roman Pallares³

Departments of ¹Microbiology and ²Paediatrics and Intensive Care, Hospital Universitari Sant Joan de Deu, Esplugues, and ³Infectious Diseases Service and Clinical Research Unit, Idibell, Ciberes, Bellvitge Hospital and University of Barcelona, Barcelona, Spain

Clin Infect Dis. 2008;46:174-82.

Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes Among Alaska Native Children With High Levels of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage

Rosalyn J. Singleton; Thomas W. Hennessy; Lisa R. Bulkow; et al.

JAMA. 2007;297(16):1784-1792 (doi:10.1001/jama.297.16.1784)

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/16/1784>

Resultados (III): factores de riesgo y estado vacunal

- Pertenecientes a grupo de riesgo:

2 (7,4%) → 9 (10,7%)

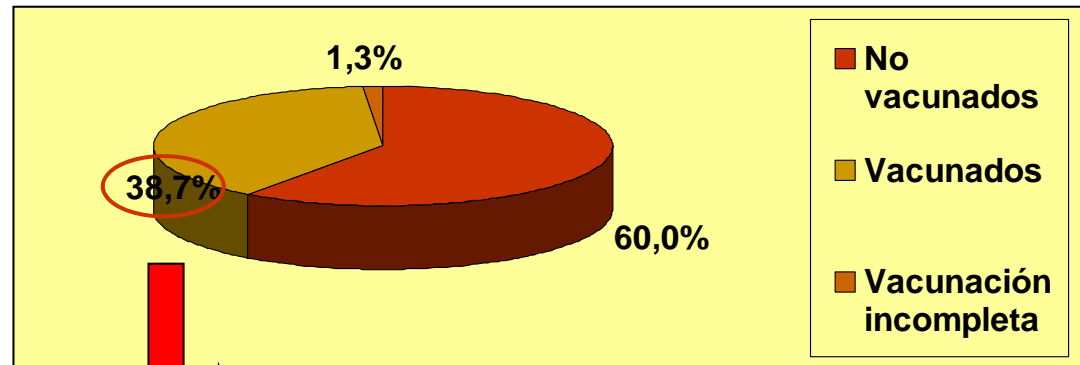
- Estado vacunal VNC-7v:

· 2000-2002: 0 vacunados

· 2007-2009 (n:75):

- Sí: 29
- No: 45
- Incompleta: 1

2007-2009

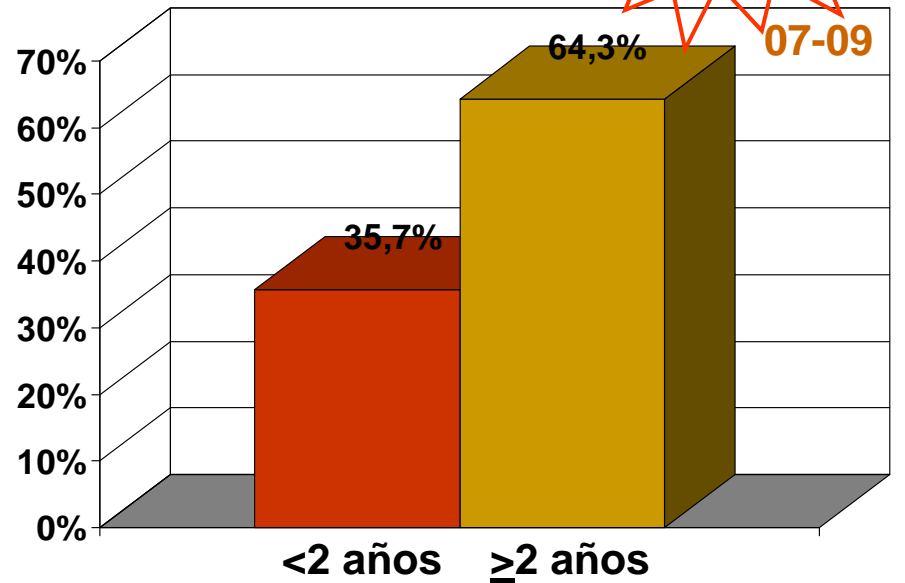
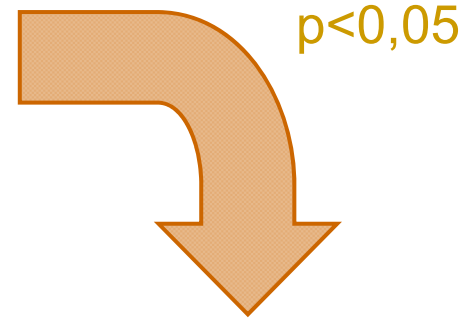
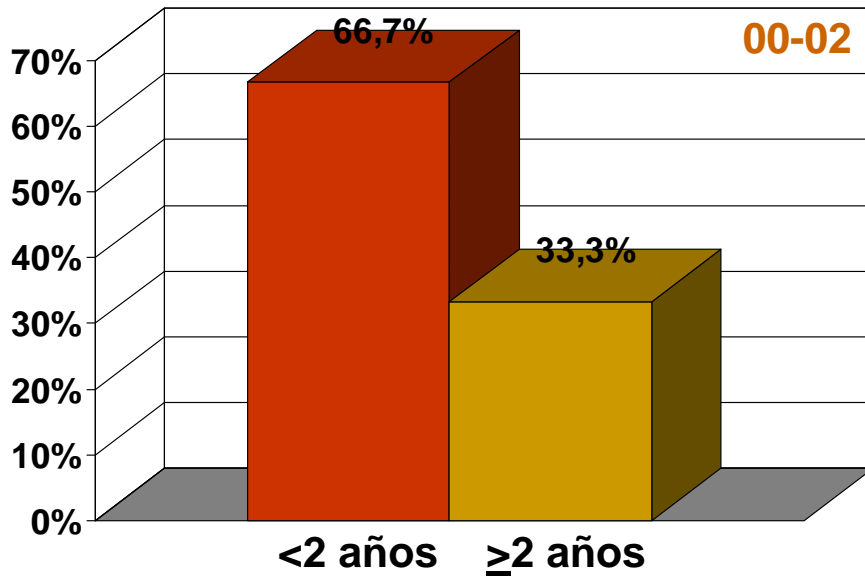


< 5 años → 41,4%

≥ 5 años → 19,2%

p<0,05

Resultados (IV): grupos de edad



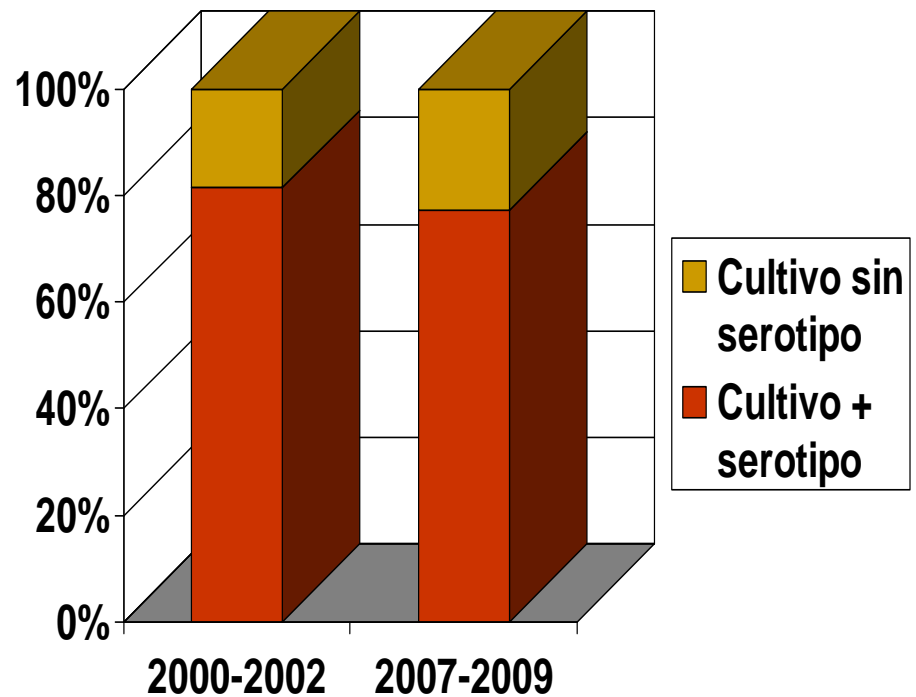
Resultados (V): serotipos

○ 2000-2002

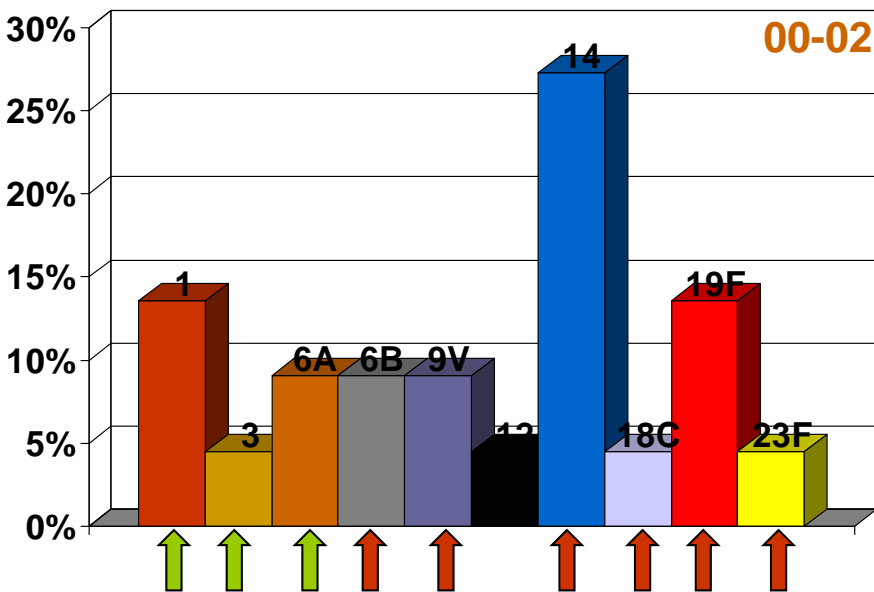
- 22/27 cepas (81,5%)

○ 2007-2009

- 65/84 cepas (77,4%)



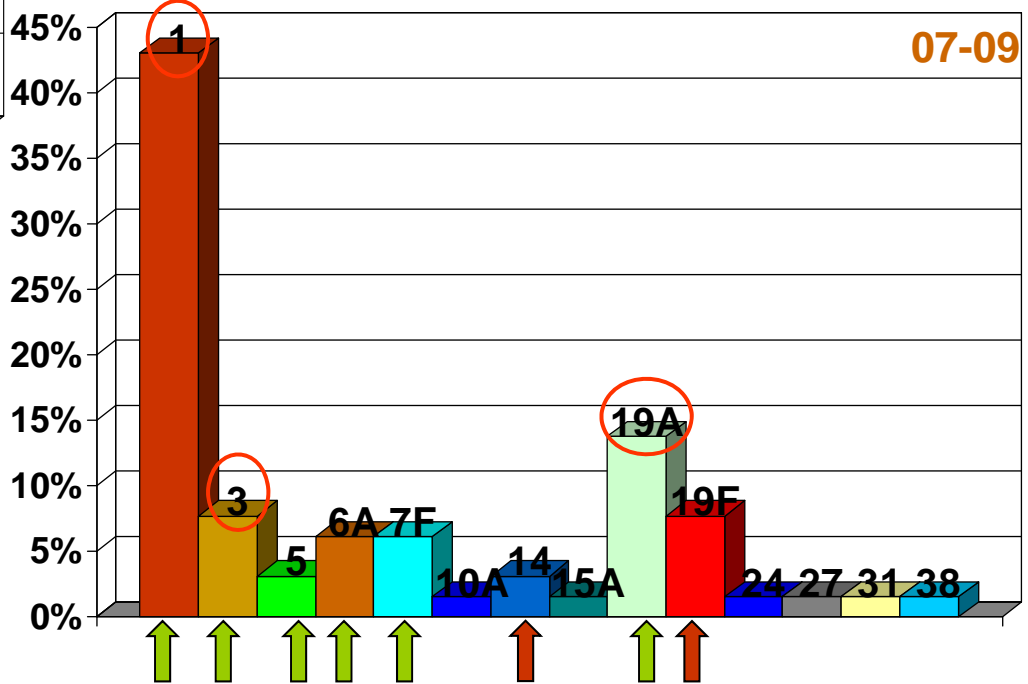
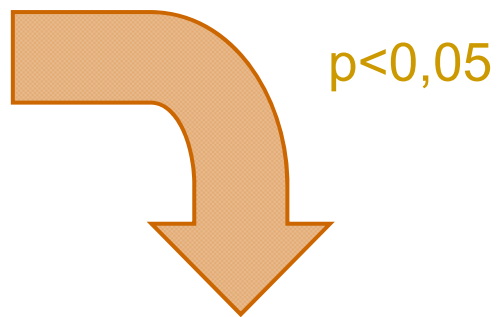
Resultados (VI): distribución por serotipos



n: 22

↑ VNC-7v

↑ VNC-13v



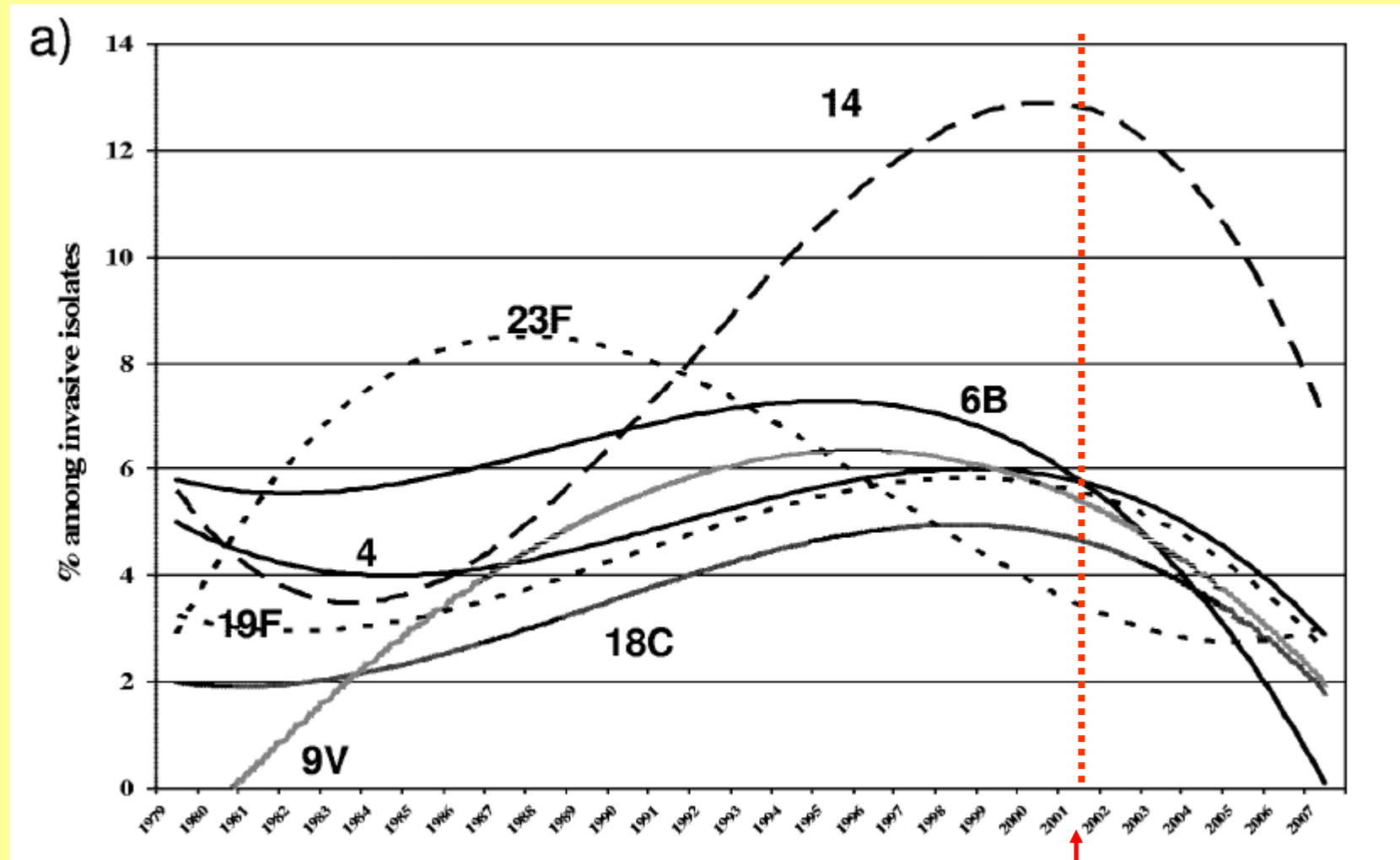
n: 65



	2000–2002	2007-2009
Serotipos VNC-7v	68,2%	10,8%
Serotipos no VNC-7v	31,8%	89,2%

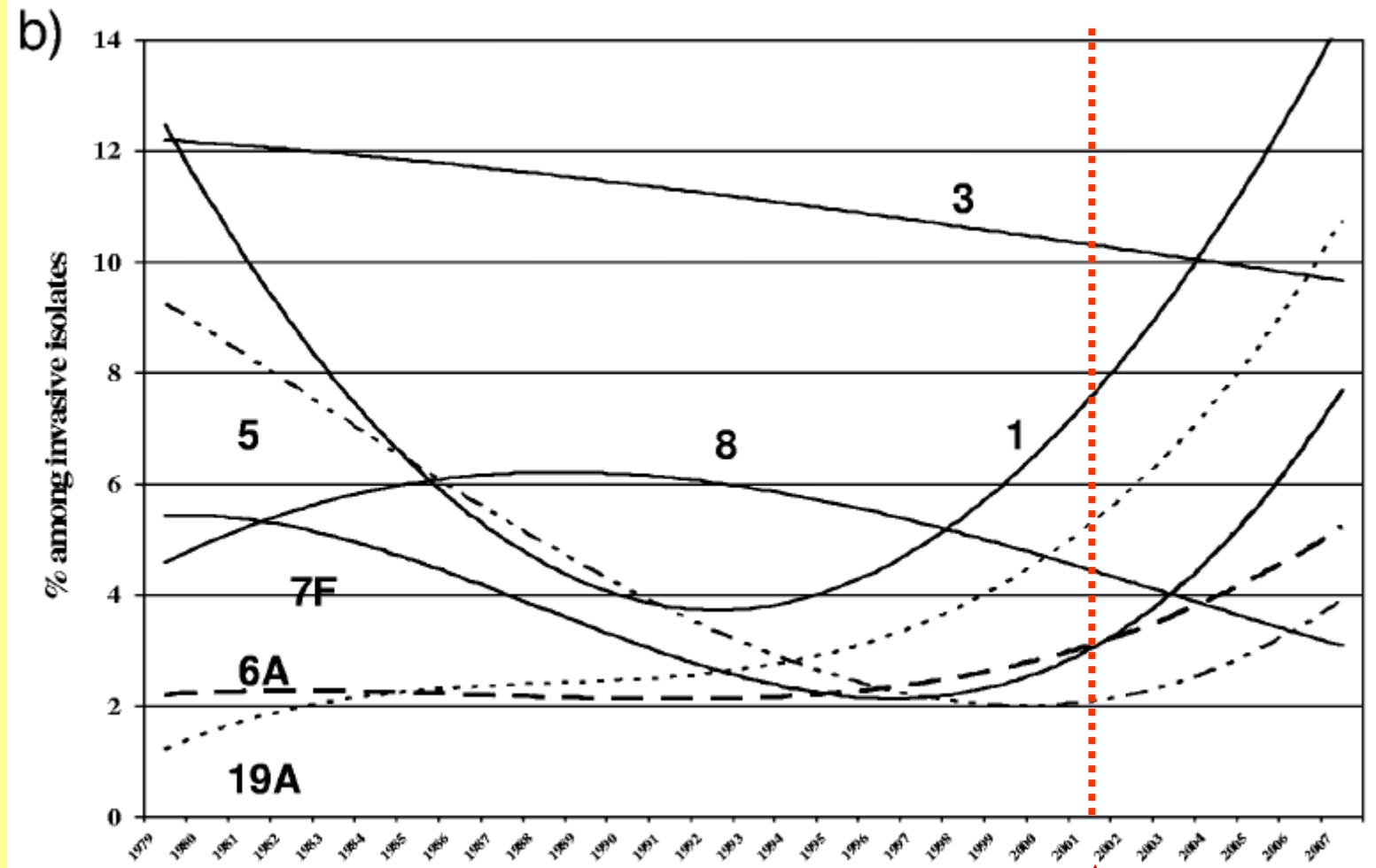
p<0,05

Serotipos incluidos en la vacuna VNC-7v



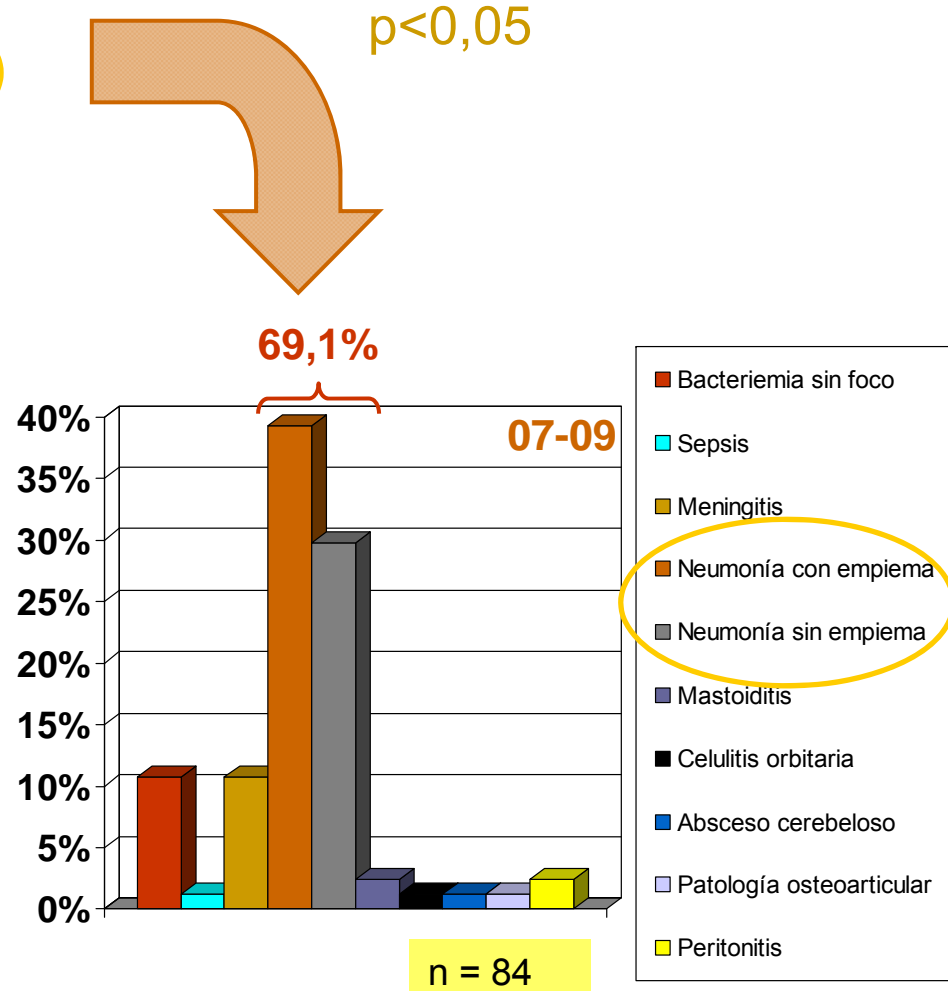
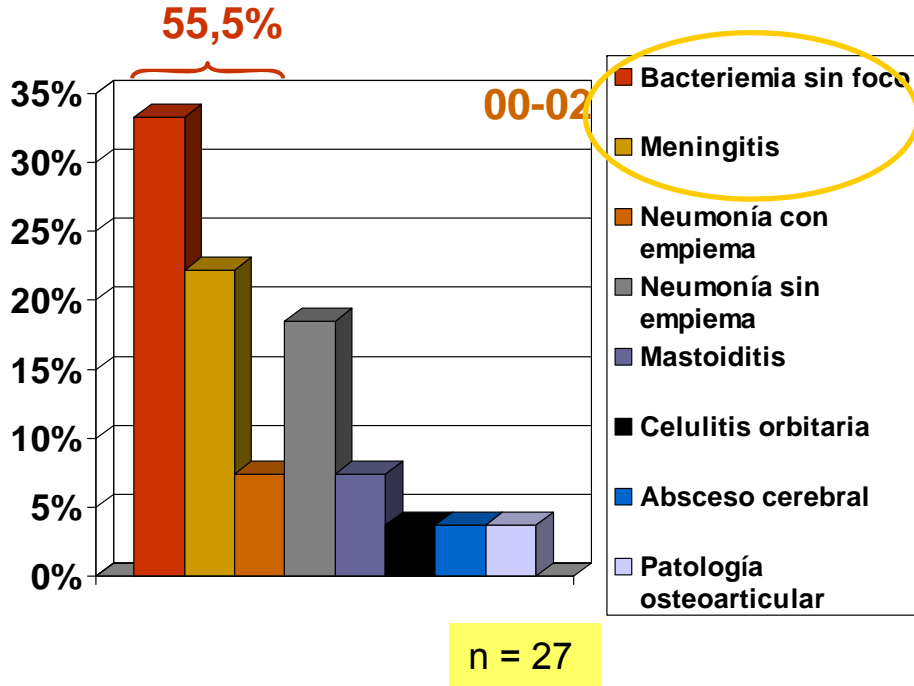
VNC-7v

Serotipos no incluidos en la vacuna VNC-7v



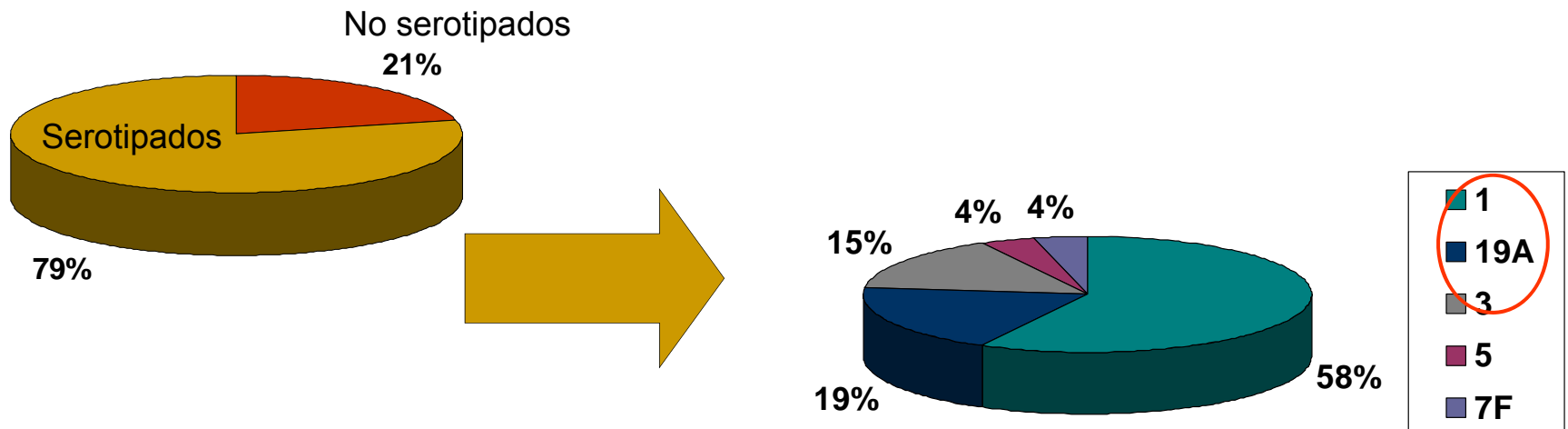
VNC-7v

Resultados (VI): presentación clínica

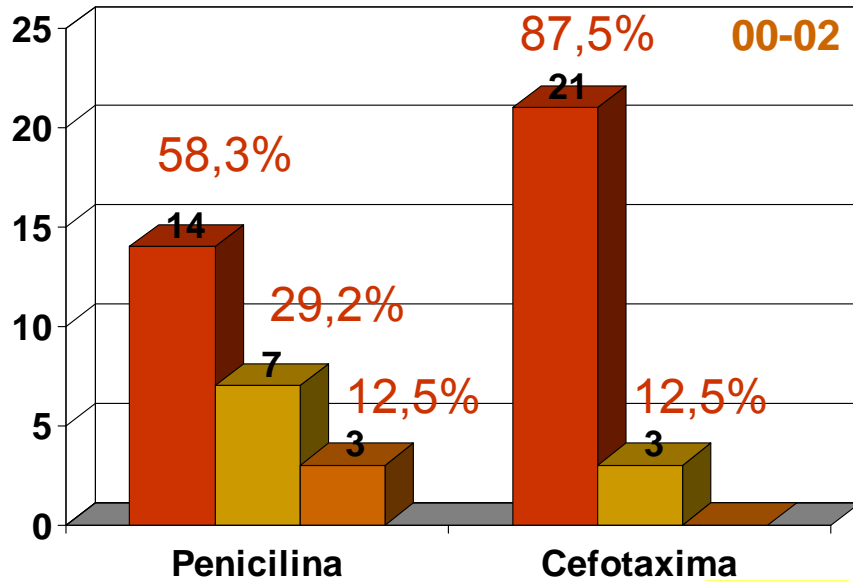


Empiema neumocócico

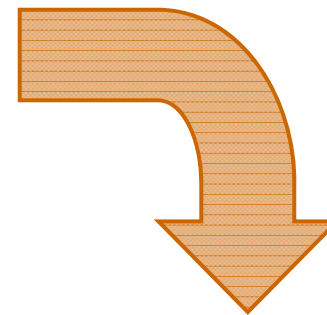
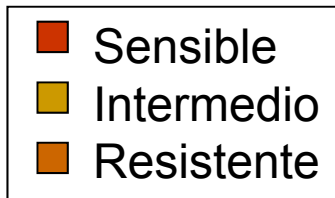
- 7,4% → 39,3% de la patología
- 40,6% derivados de otros centros para tratamiento quirúrgico
- + frecuente en > 2 años ($p < 0,05$)
- Serotipo: 26/33 casos



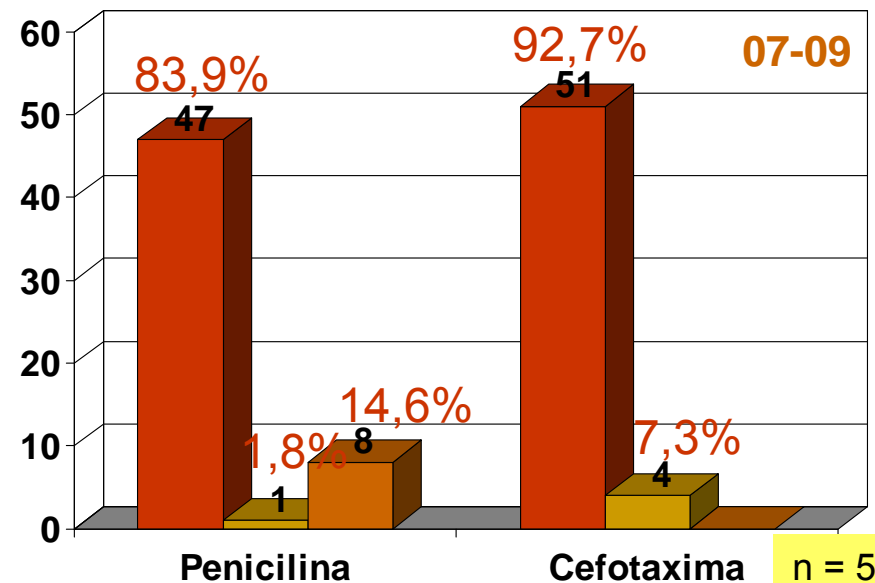
Resultados (VII): resistencia a antibióticos



n = 24



Penicilina: $p=0,001$
Cefotaxima: $p=0,423$



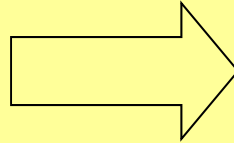
n = 56

NCCLS 2002 (penicilina)

S: CMI $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $0,12\text{-}1 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$



**CLSI 2008 (penicilina –
infecciones meningéas)**

S: CMI $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$

**CLSI 2008 (penicilina -
inf. no-meningéas)**

S: CMI $\leq 2 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $4 \mu\text{g/mL}$

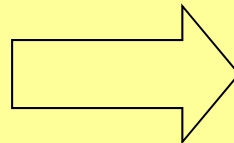
R: CMI $\geq 8 \mu\text{g/mL}$

**NCCLS 2002 (cefotaxima
–infecciones meningéas)**

S: CMI $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $= 1 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$



**CLSI 2008 (cefotaxima –
infecciones meningéas)**

S: CMI $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $= 1 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

**NCCLS 2002 (cefotaxima
–inf. no-meningéas)**

S: CMI $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $= 2 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

**CLSI 2008 (cefotaxima –
inf. no-meningéas)**

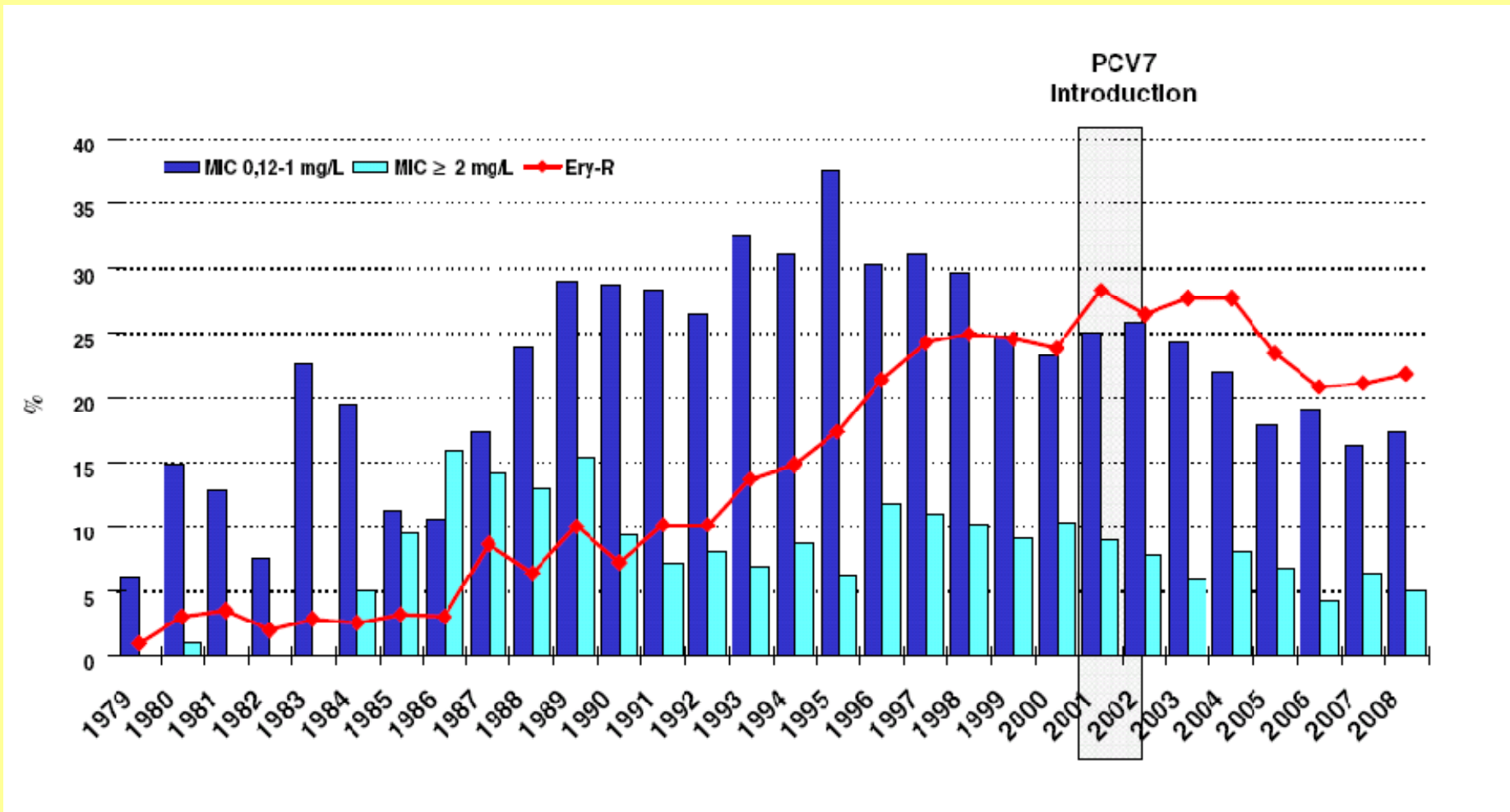
S: CMI $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

I: CMI $= 2 \mu\text{g/mL}$

R: CMI $\geq 4 \mu\text{g/mL}$

NCCLS = *National Committee for Clinical Laboratory Standards*
CLSI = *Clinical Laboratory Standard Institute*

Tendencias en resistencia a penicilina y eritromicina en 19266 cepas de *S. pneumoniae* invasivas (todas las edades). España (1979-2008).



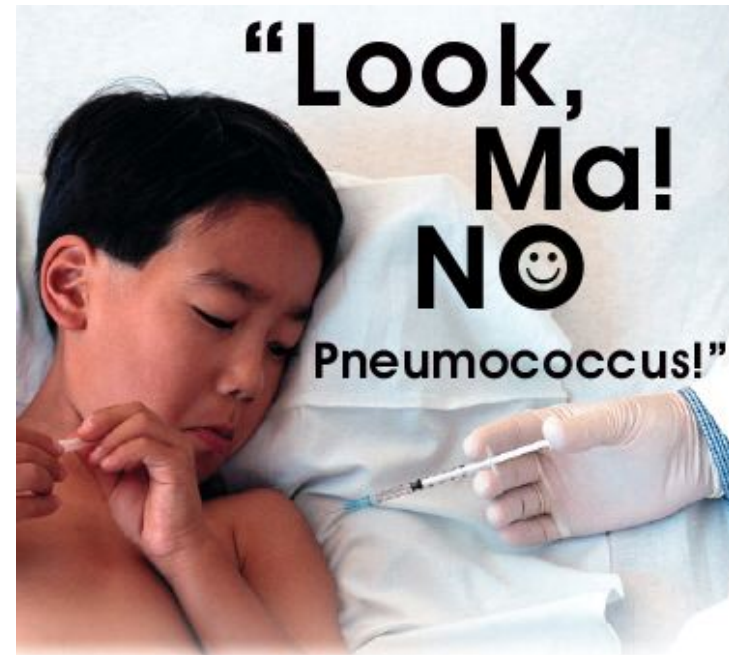


Resultados (VIII): evolución

	2000–2002	2007-2009
Complicaciones	3 (11,1%)	10 (11,9%)
Exitus	3 (11,1%)	1 (1,2%)

● ● ● | Profilaxis

- Vacunas polisacáridas (Neu-23v)
- Vacunas conjugadas (VNC-7v)



Vacunas conjugadas

- Polisacáridos neumocócicos + proteína no-neumocócica → memoria (dependiente de cél. T)

- 7- valente →

- 9- valente

- 10-valente

- 11-valente

- 13-valente

- Inmunización universal en EE.UU. en 2000

- Introducción en España en 2001 (cobertura vacunal estimada 45-50%)

- En calendario sistemático en Madrid en noviembre de 2006

Comparison of serotypes in pneumococcal vaccines

Conjugate vaccines					Polysaccharide vaccine	
PCV7	PCV9	PCV10	PCV11	PCV13	PPSV23	
4	4	4	4	4	4	2
6B	6B	6B	6B	6B	6B	8
9V	9V	9V	9V	9V	9V	9N
14	14	14	14	14	14	10A
18C	18C	18C	18C	18C	18C	11A
19F	19F	19F	19F	19F	19F	12F
23F	23F	23F	23F	23F	23F	15B
						17F
	1	1	1	1	1	20
	5	5	5	5	5	22F
			3	3	3	33F
		7F	7F	7F	7F	
				19A	19A	
				6A		

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV9: 9-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV10: 10-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV11: 11-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2010
Comité Asesor de Vacunas

VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	4-6	11-14	14-16
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB						
Difteria, tétanos y tos ferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Tdpa
Poliomielitis ³		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁴		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁵		MenC	MenC	MenC		MenC				
Neumococo⁶		VNC	VNC	VNC		VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP			
Virus del papiloma humano ⁸								VPH - 3 d.		
Rotavirus ⁹		RV - 2 ó 3 dosis								
Varicela ¹⁰					Var		Var	Var - 2 d.		
Gripe ¹¹					Gripe					
Hepatitis A ¹²					HA - 2 dosis					

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo



Perspectivas de futuro

Vacunas de proteínas comunes

- Proteínas/factores de virulencia: PspA, PspC, Ply, PsaA, ClpP, CbpA, IgA1p, PpmA, SlrA...
- Inmunidad serotipo-independiente
- Memoria inmunológica
- Posibilidad de administración intranasal u oral
- Posible uso en combinación en vacuna conjugada
- Modelos animales



Conclusiones

- Cambios en ENI:
 - ¿Aumento de incidencia?
 - Reemplazo de serotipos y formas clínicas
 - Serotipos 1, 19A, 3
 - Formas respiratorias
 - Mayor edad
 - Disminución de resistencia a antibióticos
- Importancia de la vigilancia epidemiológica →
¿impacto VNC-10v/VNC-13v?



Agradecimientos

- Miembros de la **UPIIP**
- **Servicio de Microbiología**
 - Dra. N. Larrosa
 - Dra. A. Borrego
- **Servicio de Medicina Preventiva**
 - Dra. S. Uriona
- **Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III**
 - Dra. A. Fenoll



• • •

¡Muchas gracias por su atención!

