



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**IMPACTO DE LA VACUNACIÓN 13-VALENTE EN LA INFECCIÓN
NEUMOCÓCICA INVASIVA**

AUTORA: Villarroel Comesaña, Sara

TUTOR: Dr. Arturo González Quintela

COTUTORA: Dra. María Teresa Pérez Rodríguez

Departamento: Servicio de Medicina Interna - Unidad de Patología Infecciosa

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: 1ª (Junio de 2020)

ÍNDICE

RESUMEN	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	12
1.1.1 ESTRUCTURA Y FACTORES DE VIRULENCIA	13
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	15
1.1.3 SEROTIPOS DE <i>S. PNEUMONIAE</i>	16
1.2 ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA.....	18
1.2.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN NEUMOCÓCICA	19
1.2.2 PREVENCIÓN DE LA EISP	19
1.3 IMPACTO DE LA VACUNA 13-VALENTE.....	26
2. OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	28
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	28
3. PACIENTES Y MÉTODO	29
3.1 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	29
3.2 VARIABLES CLÍNICAS	29
3.3 MICROBIOLOGÍA	30
3.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO	30
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSIÓN	38
6. CONCLUSIONES	43
7. BIBLIOGRAFÍA	44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CM - Clindamicina

CT - Cefotaxima

EISP - Enfermedad neumocócica invasiva por *Streptococcus pneumoniae*

EM - Eritromicina

PE - Penicilina

UCI - Unidad de cuidados intensivos

VNC7 - Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente

VNC10 - Vacuna antineumocócica conjugada 10-valente

VNC13 - Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

VIH - Virus de inmunodeficiencia humana

VNP23 - Vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Virulencia del <i>S. pneumoniae</i>	13
FIGURA 2. Estructura de la pared celular de <i>S. pneumoniae</i> ²	14
FIGURA 3. Evolución histórica de la vacunas antineumocócicas.	20
FIGURA 4. Evolución de enfermedad neumocócica producida por serotipos no vacunales, presente en todos los grupos de edad, tras la introducción de la vacuna 7-valente ²⁴	22
FIGURA 5. Impacto de la introducción de la VNC13 en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva ¹⁰	27

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Serotipos de <i>S. pneumoniae</i> descritos en 1990 ¹⁰	16
TABLA 2. Factores de riesgo para la infección neumocócica ¹¹	19
TABLA 3. Diferencias entre la vacuna polisacárida y las vacunas conjugadas ¹⁰	20
TABLA 4. Calendario vacunal de Galicia ²⁸	25
TABLA 5. Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
TABLA 6. Comparación de las formas clínicas y evolución de los pacientes pediátricos en el período previo y posterior a la VNC13.	33
TABLA 7. Comparación de las formas clínicas y evolución de los pacientes adultos en el período previo y posterior a la VNC13.	34
TABLA 8. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados con la mortalidad en pacientes con EISP.	35
TABLA 9. Características microbiológicas en el periodo previo y posterior a la VNC13.....	36
TABLA 10. Características microbiológicas en población pediátrica, en el periodo previo y posterior a la VNC13.....	36
TABLA 11. Características microbiológicas en población adulta, en el periodo previo y posterior a la VNC13.....	36
TABLA 12. Evolución de los serotipos vacunales tras la implantación de la VNC13.....	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS: Desde que la vacuna antineumocócica 13-valente (VNC13) fue incluida en el calendario vacunal infantil, la enfermedad neumocócica invasiva (EISP) ha cambiado. Los objetivos fueron analizar las formas de presentación clínica de la EISP, así como la variación de los serotipos y el patrón de resistencias tras la inclusión de la VNC13 en el calendario vacunal infantil.

MATERIAL/MÉTODOS: Retrospectivamente, se recogieron los pacientes con EISP, los cuales se clasificaron en dos periodos: pre-VNC13 de 1992-2009 y post-VNC13 de 2011-2019. Se analizaron las formas de presentación clínica y su evolución, así como las características de las cepas aisladas (patrón de resistencia y serotipos).

RESULTADOS: Se identificaron 214 pacientes con EISP en el periodo pre-VNC13 y 197 del post-VNC13. En el periodo post-VNC13 hubo un incremento de los pacientes >65 años (29% vs 56%, $p<0,001$), y una mayor tasa de comorbilidad (índice de Charlson>3, 18% vs 45%, $p<0,001$). La neumonía fue la forma de presentación más frecuente en ambos periodos (74% vs 78%, $p=0,347$), aunque se observó un incremento de casos de bacteriemia primaria (12% vs 24%, $p=0,002$). El porcentaje de pacientes que requirieron ingreso en UCI disminuyó en el periodo post-VNC13 (24% vs 11%, $p=0,001$). No se observó diferencias en la mortalidad (15% vs 16%, $p=0,684$). Se produjo un descenso significativo de cepas no sensibles a penicilina (27% vs 1%, $p<0,001$) y cefotaxima (4% vs 0%, $p=0,003$). La resistencia a quinolonas no se modificó (1% vs 1%, $p=1$). Los aislamientos de serotipos incluidos en la VNC-13 disminuyeron significativamente (75% vs 33%, $p<0,001$).

CONCLUSIONES: Tras la vacunación universal con VNC13, la EISP ha presentado unos cambios significativos. Aunque la forma de presentación clínica más frecuente continuó siendo la neumonía, los pacientes con EISP fueron más añosos y con más comorbilidades. Se observó una mejoría significativa en el perfil de resistencias.

PALABRAS CLAVE: EISP, vacuna 13-valente, *Streptococcus pneumoniae*.

RESUMO

INTRODUCCIÓN/OBXECTIVOS: Dende que a vacina antineumocócica 13-valente (VNC13) foi incluída no calendario vacinal infantil, a enfermidade neumocócica invasiva (EISP) cambiou. Os obxectivos foron analizar as formas de presentación clínica da EISP, así como a variación dos serotipos e o patrón de resistencias trala inclusión da VNC13 no calendario vacinal infantil.

MATERIAL/MÉTODOS: Retrospectivamente, recolléronse os pacientes con EISP, os cales clasificáronse en dous períodos: pre-VNC13 de 1992-2009 e post-VNC13 de 2011-2019. Analizáronse as formas de presentación clínica e a súa evolución, así como as características das cepas aisladas (patrón de resistencias e serotipos).

RESULTADOS: Identificáronse 214 pacientes con EISP no período pre-VNC13 e 197 no post-VNC-13. No período post-VNC13 houbo un incremento dos pacientes >65 anos (29% vs 56%, $p<0,001$), e unha maior taxa de comorbilidade (índice de Charlson>3, 18% vs 45%, $p<0,001$). A neumonía foi a forma de presentación máis frecuente nos dous períodos (74% vs 78%, $p=0,347$), aínda que se observou un incremento de casos de bacteriemia primaria (12% vs 24%, $p=0,002$). A porcentaxe de pacientes que requiriron ingreso na UCI diminuíu no período post-VNC-13 (24% vs 11%, $p=0,001$). Non se observaron diferenzas na mortalidade (15% vs 16%, $p=0,684$). Produciuse un descenso significativo de cepas non sensibles a penicilina (27% vs 1%, $p<0,001$) e cefotaxima (4% vs 0%, $p=0,003$). A resistencia a quinolonas non se modificou (1% vs 1%, $p=1$). Os illamentos de serotipos incluídos na VNC13 diminuíron significativamente (75% vs 33%, $p<0,001$).

CONCLUSIÓNS: Trala vacinación universal con VNC13, a EISP presentou uns cambios significativos. Aínda que a forma de presentación clínica máis frecuente continuou sendo a neumonía, os pacientes con EISP foron máis añosos e con máis comorbilidades. Observouse una melloría significativa no perfil de resistencias.

PALABRAS CHAVE: EISP, vacina 13-valente, *Streptococcus pneumoniae*.

ABSTRACT

INTRODUCTION/OBJECTIVES: Since the pneumococcal conjugate 13-valent vaccine (PCV13) was included in the childhood immunization schedule, invasive pneumococcal disease (IPD) has changed. The objectives were to analyze the forms of clinical presentation of the IPD, as well as the variation of the serotypes and the resistance pattern after the inclusion of PCV13 in the childhood vaccination schedule.

MATERIAL/METHODS: Retrospectively, patients with IPD were collected, which were classified into two periods: pre-PCV13 (1992-2009) and post-PCV13 (2011-2019). The clinical presentation forms and their evolution were analyzed, as well as the characteristics of the isolated strains (resistance pattern and serotypes).

RESULTS: 214 patients with IPD were identified in the pre-PCV13 period and 197 in the post-PCV13. In the post-PCV13 period, there was an increase in patients >65 years (29% vs 56%, $p<0,001$), and a higher rate of comorbidity (the Charlson index >3, 18% vs 45%, $p<0,001$). Pneumonia was the most frequent form of presentation in both periods (74% vs 78%, $p=0,347$), although an increase in cases of primary bacteremia was observed (12% vs 24%, $p=0,002$). The percentage of patients required admission in UCI decreased in the post-PCV-13 period (24% vs 11%, $p=0,001$). No difference in mortality was observed (15% vs 16%, $p=0,684$). There was a significant decrease in non-sensitive strains to penicillin (27% vs 1%, $p<0,001$) and cefotaxime (4% vs 0%, $p=0,003$). Quinolone resistance was unchanged (1% vs 1%, $p=1$). The serotype isolates included in PCV13 decreased significantly (75% vs 33%, $p<0,001$).

CONCLUSIONS: After universal vaccination with PCV13, the IPD has undergone significant changes. Although pneumonia continued to be the most frequent form of clinical presentation, patients with IPD were older and had more comorbidities. A significant improvement in the resistance profile was observed.

KEYWORDS: IPD, 13-valent vaccine, *Streptococcus pneumoniae*.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

El *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal de la enfermedad neumocócica invasiva y pertenece al género *Streptococcus* de la familia *Streptococcaceae*¹.

Es un coco grampositivo encapsulado que puede disponerse en parejas (diplococo) o en cadenas cortas (estreptococo). Es inmóvil, anaerobio facultativo, no forma endosporas, produce alfa-hemólisis y es sensible a la optoquina. Son bacterias oxidasa-negativas y catalasa-negativas (característica que los distingue del género *Staphylococcus*).

Condiciones para su crecimiento en medios de cultivo. Los medios artificiales que aportan los nutrientes necesarios para el crecimiento de *S. pneumoniae* son medios enriquecidos con agar soya tripticasa o agar infusión cerebro/corazón con adición de 10% de sangre de cordero (entera o calentada, lo que constituye el agar chocolate). La encima catalasa debe ser aportada de forma exógena, la cual en la práctica es proporcionada por la sangre. El crecimiento y desarrollo bacteriano se ve facilitado en un ambiente con 8 a 10% de CO₂ (crecimiento capnófilico). Llevan a cabo su crecimiento y reproducción entre los 10 y 45°C, siendo su temperatura óptima de alrededor de 37°C¹. En estas condiciones, el patógeno crece formando colonias redondas, mucosas y no pigmentadas (de 1 a 3 mm de diámetro), las cuales al cabo de 48 horas presentan un aspecto umbilicado con una depresión central producida por una autólisis celular progresiva².

1.1.1 ESTRUCTURA Y FACTORES DE VIRULENCIA

Los principales componentes de la superficie celular del neumococo son: la cápsula, la pared celular y la membrana plasmática.

- a. Cápsula polisacárida: La cápsula de polisacárido de *S. pneumoniae* es la estructura superficial dominante del organismo y juega un papel crítico en la virulencia, principalmente al interferir con los mecanismos de depuración opsonofagocítica del huésped³. La cápsula de neumococo no es imprescindible para la viabilidad de la bacteria, sin embargo, es un requisito *sine qua non* para su patogenicidad⁴.

La composición antigénica de la cápsula es variable en las distintas cepas y es lo que permite diferenciar más de 96 serotipos y aproximadamente 45 serogrupos⁵. La identificación de cada serotipo se realiza mediante una reacción antígeno-anticuerpo utilizando antiseros específicos, dando lugar a una hinchazón capsular, lo cual se conoce con el término de "quellung"². En la *figura 1* se reflejan los diferentes factores de virulencia de la cápsula.

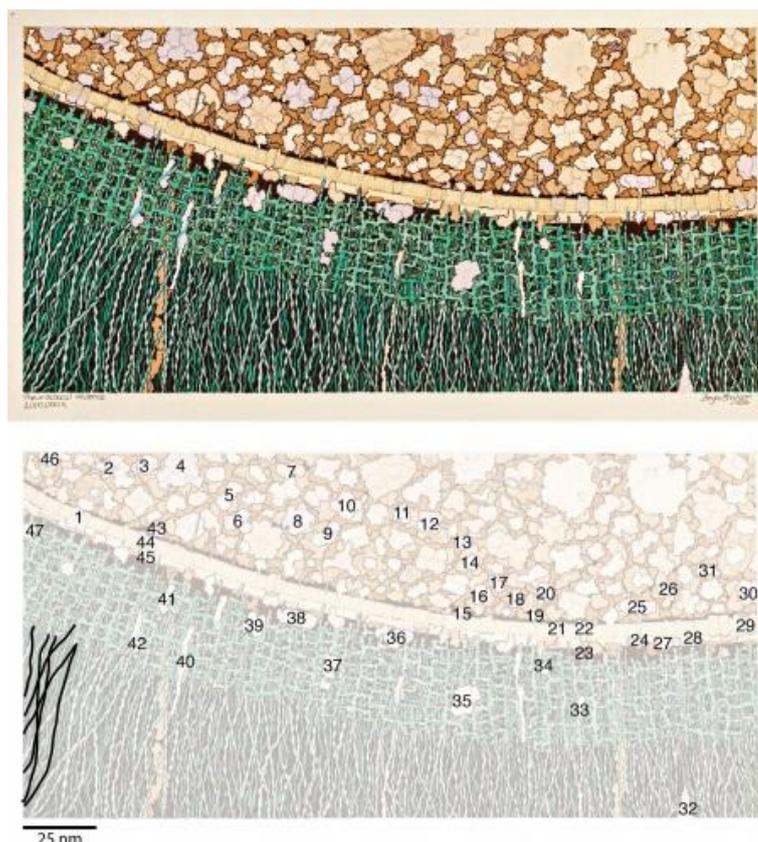


FIGURA 1. Virulencia del *S. pneumoniae*. La cápsula es una parte importante de la virulencia para lo cual requieren proteínas especializadas (1-31). Las proteínas transmembrana (27,28) transfieren el polisacárido capsular maduro al precursor del peptidoglucano de la pared celular. Algunos de los factores de virulencia modulan la respuesta inmune (32-38, 40). Otro factores (27-32) escinden las proteínas y los azúcares, mientras otros (38-41) median la unión a las proteínas del huésped. Las proteínas específicas (43-45) son responsables de resistir el estrés oxidativo y otra (46,47) de la lisis de células extrañas⁶.

A pesar de ser la cápsula el principal factor de virulencia, el mecanismo completo de su acción en el hospedador no es completamente conocido. La capacidad de ingestión y destrucción por el fagocito del hospedador exige que el microorganismo esté cubierto por anticuerpos o complemento para la opsonización¹.

- b. Pared celular: la pared celular del *S. pneumoniae* consiste en una red covalente que rodea a la bacteria dándole forma y protegiéndola de la lisis ocasionada por la diferencia osmótica con el medio en el que vive⁴. Tiene la estructura general de los cocos grampositivos, con una capa de peptidoglucano constituida por subunidades alternadas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico enlazadas por puentes peptídicos (figura 2). Un componente importante de esta pared es el ácido teicoico, rico en galactosamina, fosfato y en colina; esta última sustancia es exclusiva de esta bacteria y cumple una función reguladora importante en la hidrólisis de la pared. El ácido teicoico se dispone de dos formas en la pared celular, una expuesta en la superficie celular (conocido como sustancia C), y otra forma unida en forma covalente a los lípidos de la membrana citoplasmática. En esta pared también están presentes la proteína R, especie específica, y la proteína M tipo específica. Ninguna de estas proteínas tiene un papel en la virulencia². A continuación, en la figura 2 se pueden observar los componentes citados anteriormente.

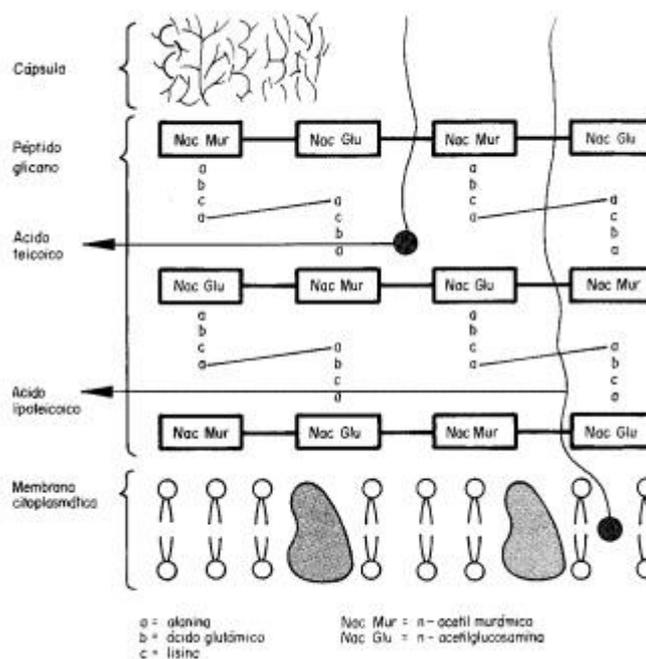


FIGURA 2. Estructura de la pared celular de *S. pneumoniae*².

- c. Membrana plasmática: es una bicapa lipídica donde se localizan distintas proteínas, como son las proteínas de unión a penicilina o PBPs. Estas proteínas son dianas de los antibióticos β -lactámicos, estando implicadas en las etapas finales de la síntesis de peptidoglucano⁴.

Además de la cápsula, que es el principal factor de virulencia, este microorganismo cuenta con un amplio abanico de toxinas y proteínas que condicionan su patogenia. Estos elementos se encuentran en su gran mayoría en la superficie bacteriana. Destacaremos los más importantes:

- Neumolisina: es una citotoxina de gran importancia para la virulencia del neumococo, la cual solamente se libera cuando ocurre lisis bacteriana. Está involucrada en el mecanismo de escape de la bacteria contra la respuesta inmune del hospedador, induciendo la muerte y apoptosis celular mediante la formación de poros⁵. Además, en estudios en ratones se han demostrado que cepas mutantes deficientes en la producción de neumolisina, tienen menor virulencia¹.
- Neuraminidasa: es una enzima capaz de hidrolizar las glucoproteínas y los glucolípidos celulares². Se ha visto que, en condiciones in vitro, los genes de la neumolisina y la neuraminidasa son necesarios para la formación de un buen biofilm, así como se ha demostrado que la actividad coordinada de ambas proteínas es importante para la evasión del sistema inmune y en el establecimiento y sepsis de la neumonía neumocócica⁵. Además, disminuye la viscosidad del mucus que reviste el epitelio respiratorio, lo cual facilita la colonización⁷.
- Proteínas de superficie pspA y psaA: estas proteínas participan en la adherencia inicial a la célula diana⁷.
- Autolisina: es la principal enzima autolítica, la cual rompe la unión entre el ácido murámico y la alanina del mucopéptido de la pared celular, durante la fase estacionaria del crecimiento. Se ha demostrado recientemente que la autolisina es activada por la lisozima humana (factor defensa del hospedador), que es liberada durante la infección y la inflamación, e induce así la lisis del neumococo, lo que aumenta el proceso inflamatorio¹.
- Proteasa de la inmunoglobulina A: es una proteasa que hidroliza e inactiva la inmunoglobulina A1 presente en las mucosas, lo que facilitaría su adherencia y colonización inicial². Son excretadas en el medio de cultivo, principalmente al inicio de la fase logarítmica¹.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El *S. pneumoniae* forma parte de la flora bacteriana normal de la mucosa nasal y faríngea, siendo su hábitat preferencial la nasofaringe posterior. Por su ubicación en el tracto respiratorio superior su transmisión es aérea a través de las gotitas de saliva. Su transmisión aumenta durante el curso de las infecciones respiratorias con presencia de tos y aumento de las secreciones². Es un organismo sensible al calor, al frío y a la desecación, por lo tanto, la transmisión requiere de un contacto estrecho persona a persona.

Los estudios realizados sobre la distribución de los serotipos prevalentes, han demostrado que la frecuencia varía con el tiempo, el cuadro clínico, la edad y la región geográfica. Ha sido demostrado que los serotipos más comunes que causan enfermedad invasiva en los países desarrollados difieren de los aislados en los países en desarrollo. Por lo tanto, la serotipificación sistemática del neumococo, es un instrumento epidemiológico fundamental, ya que el conocimiento de la distribución de serotipos más frecuentes, en una determinada población y en un período dado, permitirá la formulación de una vacuna adecuada para la población de riesgo¹.

En cuanto a la distribución geográfica, en América del Norte la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva es del orden de 15-49 por cada 100.000 habitantes, ligeramente superior que en Europa cuya incidencia es de 11-27 por cada 100.000 personas. En 2013, dos meta-análisis estimaron que la prevalencia de *S. pneumoniae* en la neumonía asociada a la comunidad (NAC) es del 19,3% en América del Norte y de 27.3% en Europa⁸. En América del Norte, en el año 2015 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades mostró que el *S. pneumoniae* fue responsable de 900.000 casos de neumonía y 400.000 neumonías asociadas a la hospitalización⁸.

1.1.3 SEROTIPOS DE *S. PNEUMONIAE*

Hay descritos 98 serotipos basados en la cápsula polisacáridica, 90 existían en el año 1990 y luego se añadieron 8 más (6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 11E, 20A, 20B)⁹, los cuales se muestran en la *tabla 1*.

TABLA 1. Serotipos de *S. pneumoniae* descritos en 1990¹⁰.

GRUPO	TIPO								
	1		10B	17	17F		24A		35A
	2		10C		17A		24B		35B
	3	11	11F	18	18F	25	25F		35C
	4		11A		18A		25A		36
	5		11B		18B		27		37
6	6A		11C		18C	28	28F		38
	6B		11D	19	19F		28A		39
	6C	12	12F		19A		29		40
	6D		12A		19B		31	41	41F
7	7F		12B		19C	32	32F		41A
	7A		13		20		32A		42
	7B		14		21	33	33F		43
	7C	15	15F	22	22F		33A		44
	8		15A		22A		33B		45
9	9A		15B	23	23F		33C		46
	9L		15C		23A		33D	47	47F
	9N	16	16F		23B		34		47A
	9V		16A	24	24F	35	35F		48
10	10F								
	10A								

La distribución de los serotipos de neumococo está relacionada con una serie de factores tales como¹¹:

- a. La **edad**: siendo distintos según las edades de los pacientes. Así, los serotipos más prevalentes en menores de 2 años fueron 14, 19A y 19F; el serotipo 1 en el grupo de población comprendida entre 3-14 años; y el serotipo 3 en mayores de 65 años¹².
- b. El **momento** de implementación de las vacunas antineumocócicas. Los serotipos prevalentes en un momento determinado, dependen principalmente de la vacuna empleada en dicha área geográfica. Así, en Madrid tras la introducción de la VNC13, se ha producido una reducción de los serotipos 19A y 7F del 98% y 91%, respectivamente, en menores de 15 años¹³. Por el contrario, en la mayoría de los países en que se ha utilizado la VNC10, el efecto sobre la enfermedad neumocócica invasiva por 19A se ha restringido a los niños vacunados y durante un corto período de tiempo (2-3 años)¹³.
- c. El **área geográfica** considerada, puesto que será distinta la distribución en los diferentes países y zonas geográficas. En un estudio realizado en España, en el Instituto Carlos III, sobre 16.406 neumococos procedentes de 100 hospitales, pertenecientes a 13 Comunidades Autónomas, las cepas más frecuentemente encontradas fueron: 19, 6, 3, 23, 14, 9, 4, 8, 15, 18, 1 y 11¹¹.

Por otro lado, distintos estudios han puesto de manifiesto que los serotipos que predominan en el mundo son: 4, 14, 6, 19, 23, 18 y 9, y que los más prevalentes en los países desarrollados, tales como EEUU, Canadá y Europa son: 6, 14, 19 y 23¹¹.

- d. La **forma de presentación clínica**: habitualmente los serotipos que producen enfermedad neumocócica invasiva serán diferentes a los que dan infecciones localizadas¹¹. Por ejemplo, el serotipo 1 se asocia con más frecuencia al empiema o el serotipo 3 con la meningitis¹⁴.
- e. La **sensibilidad a los antibióticos**: unos serotipos son más sensibles a los antibióticos que otros. Clásicamente la penicilina ha sido el tratamiento de elección en las infecciones neumocócicas. Todas las infecciones neumocócicas fuera del sistema nervioso central pueden y deben ser tratadas con penicilina, ampicilina o amoxicilina. El tratamiento empírico de las meningitis debe hacerse con cefotaxima, sin necesidad de añadir vancomicina, ya que la VNC13 ha eliminado las cepas meníngeas resistentes a cefotaxima. Los macrólidos y la clindamicina tienen un papel muy limitado en las infecciones neumocócicas, dadas las tasas de resistencia¹³.

1.2 ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

La enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* (EISP) es la forma más grave de infección producida por este microorganismo y se define como el aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre o en otro líquido orgánico estéril, como líquido cefalorraquídeo (LCR), pleural, articular o ascítico¹².

La EISP se considera la enfermedad infecciosa prevenible con mayor índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, principalmente en niños pequeños y ancianos¹⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2005 que la enfermedad neumocócica afecta a 14 millones de personas y causa aproximadamente 1.6 millones de muertes anuales. Por lo que constituye un importante problema de salud pública⁸.

La EISP afecta principalmente a los grupos de edad extremos, es decir, a los menores de 2 años y mayores de 50, así como a los grupos con factores de riesgo (enfermedades crónicas, inmunocomprometidos, VIH positivos e implantes cocleares)¹⁶.

Aunque el *S. pneumoniae* puede producir infección en cualquier lugar del organismo, la presentación clínica típica de la EISP es la neumonía, la bacteriemia primaria, el empiema y la meningitis. Sin embargo, *S. pneumoniae* es responsable de una gran variedad de infecciones no tan frecuentes, englobadas dentro del calificativo de manifestaciones atípicas, entre las que destacan la artritis séptica y la enfermedad gastrointestinal¹⁷.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la neumonía es la manifestación más frecuente en todos los grupos de edad y la meningitis la de mayor mortalidad, sobre todo en países desarrollados¹². Sin embargo, la presentación clínica es diferente dependiendo del rango de edad, adoptando mayor gravedad a medida que aumenta la edad. De este modo, en los pacientes ≤ 2 años (cuyos principales serotipos implicados son el 14, 19A y 19F) predomina la meningitis neumocócica; entre los 3-14 años el serotipo a destacar es el 1 causante del empiema y bacteriemia primaria; los pacientes de edades comprendidas entre 14-64 años y los mayores de 65 (serotipo 3, 9V y 19A) padecen neumonía. Por otro lado, tanto la tasa de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), como la mortalidad asociada con la enfermedad neumocócica aumentan con la edad¹⁴.

1.2.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN NEUMOCÓCICA

Como en toda infección, hay rasgos o características de los individuos que predisponen a padecer infección neumocócica. Algunos de ellos modificables, como el alcoholismo y otros no modificables como las inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Dentro de estas, debemos considerar las presentes en *tabla 2*¹¹:

TABLA 2. Factores de riesgo para la infección neumocócica¹¹.

FACTORES DE RIESGO	
Defectos no inmunológicos	- Fracturas de cráneo. Fístulas de LCR. - Obstrucción de la trompa de Eustaquio. - Insuficiente perfusión vascular (drepanocitosis, Sd. nefrótico, etc.).
Defectos de la fagocitosis	- Neutropenia. Asplenia. Hiposplenia.
Defectos del sistema inmune	- Inmunodeficiencias primarias y secundarias. - Déficit de factores del complemento.
Enfermedades crónicas	- Neoplasias malignas. - Neumopatías. - Cirrosis hepática. - Diabetes mellitus. - Alcoholismo. Drogadicción. - Insuficiencia renal crónica.

1.2.2 PREVENCIÓN DE LA EISP

Como se ha mencionado anteriormente, la EISP presenta una alta tasa de morbilidad y mortalidad, por lo que es fundamental su prevención mediante la implantación de una serie de medidas preventivas que se exponen a continuación, entre las cuales destaca la vacunación universal.

- Antibióticos profilácticos: están indicados en las situaciones de asplenia orgánica funcional para prevenir la sepsis neumocócica fulminante. Se recomienda utilizar penicilina, pero hay diferencias en los criterios sobre cuándo suspender el antibiótico. Algunas organizaciones recomiendan instaurar la profilaxis hasta los 5 años de edad, y en los mayores de esta edad suspenderla al cabo de un año de la esplenectomía, si no se ha producido ninguna infección neumocócica. Otras proponen profilaxis durante 2 años después de la esplenectomía y, por último, algunas otras, estiman que se debería ofrecer al paciente una profilaxis vitalicia¹³.
- Vacunas: la cápsula es el objetivo de las vacunas antineumocócicas actuales, pero actualmente hay 98 serotipos de polisacáridos reconocidos y la protección es estrictamente específica del serotipo³.

1.2.2.1 VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

Desde el punto de vista estructural, existen dos tipos de vacuna frente a neumococo: las que contienen los polisacáridos puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados a un *carrier* o transportador proteico¹⁸. En la *tabla 3* se muestran las diferencias entre ambos tipos de vacunas antineumocócicas.

TABLA 3. Diferencias entre la vacuna polisacárida y las vacunas conjugadas¹⁰.

VACUNA POLISACÁRIDA (VNP23)	VACUNAS CONJUGADAS (VNC)
<ul style="list-style-type: none"> • Polisacáridos purificados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polisacáridos capsulares unidos a proteínas transportadoras de forma covalente.
<ul style="list-style-type: none"> • Activa sólo células B (no induce memoria B). 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducen la inmunidad mediada por células B y T: hay memoria inmunológica.
<ul style="list-style-type: none"> • Formulación: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formulación: <ul style="list-style-type: none"> ○ VNC7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. ○ VNC10: + 1, 5, 7F. ○ VNC13: + 3, 6A, 19A.
<ul style="list-style-type: none"> • No inmuniza a niños menores de 2 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se obtiene respuesta en menores de 2 años.
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para mayores 65 o personas mayores de 2 años que formen parte de grupos de riesgo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Efecto limitado a colonización nasofaríngea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Elimina el estado de portador.

A lo largo de la historia se han desarrollado diferentes vacunas antineumocócicas (*figura 3*).

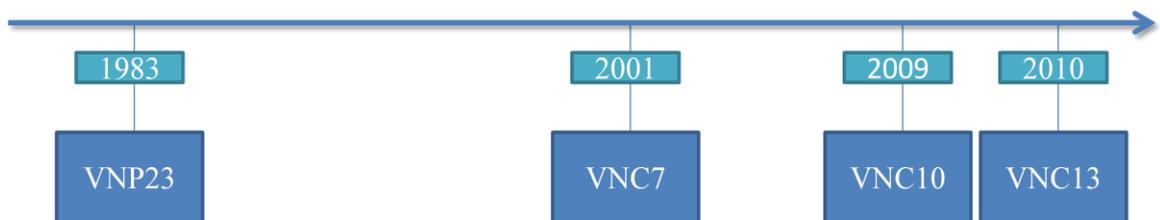


FIGURA 3. Evolución histórica de la vacunas antineumocócicas.

➤ **VACUNA POLISACÁRIDA 23-VALENTE**

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (VNP23) fue aprobada en Estados Unidos en 1983 para su uso en adultos y niños mayores de 2 años. Esta nueva vacuna fue desarrollada después de que se mostrase una alta frecuencia de bacteriemia y meningitis neumocócica causada por serotipos no cubiertos por la vacuna 14-valente¹⁹.

Esta vacuna contiene los polisacáridos de los 23 serotipos que en su conjunto producen alrededor del 80% de las EISP del adulto: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F¹⁸.

Su método de acción consta en la inducción de anticuerpos por un mecanismo independiente de células T, lo que resulta en una respuesta de corta duración¹⁹. En casi todos los sujetos vacunados, se produce un incremento de los títulos de anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares, aunque en algunos serotipos, como el 19F, el 23F y el 3, pueden ser insuficientes. En la mayoría de los casos en los que esta vacuna está indicada, solo se administra una dosis o a lo sumo dos, puesto que podrían dar lugar al fenómeno de "tolerancia"¹⁸. Se conoce con el término "tolerancia"²⁰ a la disminución de la respuesta de una persona a un fármaco y se produce cuando dicho fármaco se utiliza repetidamente y el organismo se adapta a su continua presencia.

Sin embargo, no hay un consenso sobre la efectividad de la VNP23. En los pacientes inmunodeprimidos, pacientes con asplenia, en las personas mayores de 65 o adultos con enfermedades crónicas, no ha demostrado protección frente a la EISP o frente a la neumonía. Sin embargo, se ha demostrado que previene el 74% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva y casi la mitad de todas las causas en los países en vías de desarrollo, pero no en los desarrollados, sin que tenga ningún efecto en la mortalidad²¹.

➤ **VACUNAS CONJUGADAS:**

Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han supuesto un hito en la prevención de la enfermedad neumocócica. Son capaces de desencadenar una respuesta inmune timo-dependiente lo que hace que sean capaces de generar memoria inmunológica, no produzcan hiporrespuesta tras dosis repetidas y desencadenan, en general, una respuesta inmunológica de mayor calidad. Además, a diferencia de las vacunas polisacáridas, como la vacuna 23-valente polisacárida (VNP23), se obtiene una buena respuesta en persona inmunocomprometidas⁸.

Las vacunas antineumocócicas conjugadas tienen un gran impacto en la población disminuyendo significativamente todas las formas de enfermedad neumocócica invasiva. La efectividad frente a las formas no invasivas como neumonía, otitis media aguda y sinusitis es menor que frente a la enfermedad neumocócica invasiva, pero supone una marcada reducción de: hospitalizaciones por neumonía, visitas médicas, uso de antibióticos y costo económico. Adicionalmente, la inmunidad de grupo frente a la neumonía evita un gran número de muertes asociadas a esta entidad en los adultos. Por último, la eliminación de la nasofaringe de algunos serotipos neumocócicos ha dado lugar a un descenso de las resistencias a antibióticos¹⁸.

❖ VACUNA CONJUGADA 7-VALENTE

En el año 2000, se introdujo la vacuna antineumocócica conjugada **7-valente** en el calendario vacunal infantil en Estados Unidos. Dicha vacuna contiene los serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F⁸.

Desde la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente se produjo una reducción de la incidencia EISP global del 45% y del 94% en cuanto a la provocada por serotipos incluidos en dicha vacuna²².

Por otro lado, se observaron reducciones significativas en la incidencia de la EISP, no solo entre niños, sino también en adultos, reflejando una disminución de la transmisión y *protección de rebaño*⁸. La protección de rebaño (inmunidad colectiva o de grupo)²³: es un concepto que expresa la protección de un grupo ante una enfermedad infecciosa gracias a la presencia de una masa crítica de individuos que son inmunes a la misma. Es decir, el conjunto se beneficia de la vacunación de cada individuo, que se protege a sí mismo y protege a los demás.

Sin embargo, diferentes autores han observado un cambio en la presentación clínica de la EISP en los últimos años con un incremento de casos de empiema y neumonía severa y un descenso en la incidencia de meningitis¹⁷.

La disminución de los casos de EISP producida por los serotipos vacunales se acompañó del aumento de enfermedad neumocócica por serotipos no vacunales (lo cual se muestra en la *figura 4*), fundamentalmente los serotipos: **1**, **5**, **7F**, 12F, 22F, 24F, 15B, 15C y **19A**. La emergencia de estos nuevos serotipos condujo al desarrollo de nuevas vacunas conjugadas que contienen un mayor número de serotipos¹⁸.

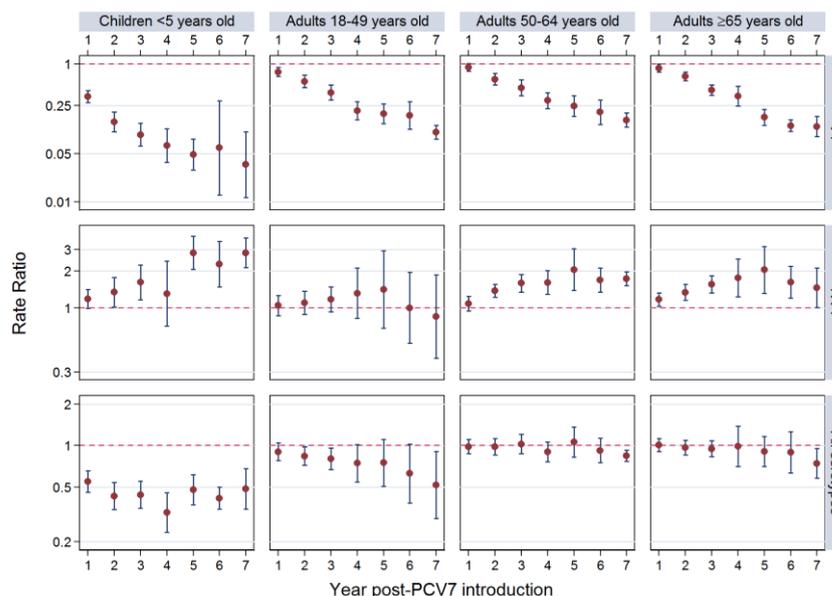


FIGURA 4. Evolución de enfermedad neumocócica producida por serotipos no vacunales, presente en todos los grupos de edad, tras la introducción de la vacuna 7-valente²⁴.

A pesar de que la VNC7 se introdujo en el calendario vacunal en EEUU en el año 2000, no fue hasta 2001 cuando se comercializó en Galicia; y además de este hecho, la VNC7 tampoco se incluyó en el calendario vacunal⁸. Esta circunstancia conllevó una baja tasa de vacunación infantil (inferior al 50%) y una baja cobertura vacunal de la VNC7 (inferior al 60% de los serotipos responsables de EISP). Como consecuencia, en nuestra población no se observó modificación de los serotipos circulantes tras la comercialización de la VNC7¹².

❖ VACUNA CONJUGADA 10-VALENTE

Debido al aumento de enfermedad neumocócica invasiva producida por serotipos no incluidos en la vacuna VNC7, se creó la **vacuna 10-valente (VNC10)**, la cual, además de los serotipos presentes en la VNC7, incluye los serotipos 1, 5 y 7F causantes del aumento de enfermedad neumocócica invasiva no vacunal.

La información sobre el impacto poblacional de la VNC10 es escasa, puesto que la mayoría de los estudios realizados son estudios de efectividad, en los cuales se muestra que la efectividad oscila entre un 80% y el 100% en cuanto a la enfermedad neumocócica invasiva producida por serotipos vacunales y del 65-80% frente a la producida por cualquier serotipo¹⁸. Por otro lado, se ha observado que en las poblaciones que las que se utiliza dicha vacuna se constata un aumento de los casos de EISP producida por los serotipos 3 y 19A¹⁸.

❖ VACUNA CONJUGADA 13-VALENTE

Para superar el problema causado por el aumento de las infecciones causadas por serotipos no vacunales se desarrolló una nueva vacuna que cubría más serotipos, especialmente los serotipos emergentes, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente²⁵.

La vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) contiene 13 polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae*, de los cuales 10 estaban presentes en la vacuna conjugada VNC10 (1, 4, 5, 6B, 7, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y otros 3 polisacáridos adicionales (3, 6A y 19A)¹⁶.

En todos los países dónde se ha utilizado la VNC13, se ha producido una marcada reducción de la EISP, que oscila entre el 30 y el 50%, siendo más alta en los niños vacunados o en edades cercanas a la vacunación. La reducción de los casos de EISP causada por los serotipos de la VNC13 no contenidos en la VNC7 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) oscila entre el 60% y más del 70%. La efectividad frente al serotipo 19A ha sido superior al 70%, en todos los estudios. Además, se constata que la reducción de EISP se produce en todas las edades, incluidos los adultos mayores de 65 años²⁶. Este hecho demuestra, que esta vacuna produce inmunidad de grupo para todos sus serotipos, incluidos los serotipos 19A y 7F; a cuyo descenso se debe, en gran medida, la caída de la enfermedad neumocócica invasiva tras el uso de esta vacuna²⁶.

En 2011, se implantó la **vacuna 13-valente** como vacuna universal en el calendario infantil de Galicia con una pauta 2+1, como sustitución a la pauta 3+1 llevada a cabo con la vacuna 7-valente conjugada (VNC7) empleada en nuestro país desde 2001.

El uso generalizado de estas vacunas está impulsando cambios en la prevalencia de serotipos tanto en el transporte como en la enfermedad³.

1.2.2.2 PAUTAS DE VACUNACIÓN

En la actualidad, existe en nuestro país una sola vacuna de polisacáridos puros (VNP23) y 2 vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13), mientras que la vacuna neumocócica heptavalente (VNC7) ha sido abandonada en beneficio de las anteriores^{18, 27}.

❖ PAUTAS DE VACUNACIÓN POBLACIÓN INFANTIL

Las pautas 3+1 (tres dosis de primovacunación el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) y 2+1 (dos dosis de primovacunación el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) son de efectividad similar cuando se utilizan en las vacunaciones sistemáticas. No se recomiendan suprimir las dosis de refuerzo, puesto que un porcentaje relevante de niños no alcanza títulos protectores de anticuerpos frente a algunos serotipos, por lo que en ausencia de inmunidad de grupo, pueden sufrir infecciones neumocócicas por estos serotipos¹⁸.

1. Vacunación de niños sanos. Dada la epidemiología de la enfermedad neumocócica en España, el Comité Asesor de vacunas de la AEP recomienda la vacuna VNC13, habiéndose optado por una pauta **2+1 (2, 4 y 11 meses)** comenzando la primovacunación a los 2 meses de edad¹⁸.
2. Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes. En los niños menores de 5 años inmunodeprimidos o con asplenia se recomiendan pautas vacunales **3+1** con la VNC13 cuando se inicia la vacunación sistemática a los 2 meses de edad. Una vez completada la vacunación con VNC13, se recomienda ampliar la protección con **2** dosis de la vacuna VNP23 en todos los niños mayores de 2 años. La segunda y última dosis de VNP23 se administra 3-5 años después de la primera dosis de esta misma vacuna¹⁸.

En los niños inmunodeprimidos o con asplenia de 5 a 18 años de edad, que no han sido vacunados con VNC13, se recomienda una dosis de esta vacuna, y posteriormente, dos dosis de la VNP23, tal y como ha sido expuesto anteriormente¹⁸.

❖ PAUTAS DE VACUNACIÓN POBLACIÓN ADULTA

Actualmente, para adultos mayores de 65 años e, individualmente, para aquellos situados entre los 19 y 64 años de edad con compromiso inmune, existen dos vacunas disponibles para la protección frente a las infecciones neumocócicas: la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

El desarrollo de vacunas profilácticas antineumocócicas nos ha llevado a que la carga de la enfermedad neumocócica invasiva entre los adultos haya disminuido en los países donde la vacuna antineumocócica conjugada forma parte del programa de inmunización infantil, debido al aumento de la inmunidad de rebaño. Sin embargo, la neumonía neumocócica en adultos mayores sigue siendo significativa. Es poco probable que el uso de la vacuna polisacárida por sí sola sea suficiente para reducir la incidencia de la enfermedad neumocócica, las hospitalizaciones y la mortalidad asociadas con la neumonía adquirida en la comunidad. Si bien VNC13 tiene un perfil de inmunogenicidad y seguridad bien establecido en adultos, hay pocos datos sobre dosis secuenciales o múltiples, eficacia y efectividad entre adultos. Por lo tanto, solo unos pocos países, incluidos EE. UU. y España han adoptado VNC13 junto con VNP23 para la inmunización adulta de rutina (en el calendario vacunal de adultos de Galicia se incluyen ambas vacunas para pacientes mayores de 65 años con factor de riesgo)⁸.

Por todo ello, las guías recomiendan que la VNC13 se administre antes que la VNP23. No se recomienda la administración concurrente de ambas. Cuando se administre la VNC13 seguida de VNP23 en personas inmunodeprimidas, con asplenas, fístulas de LCR y con implantes cocleares, el intervalo mínimo entre ambas vacunas es de 8 semanas. En el caso de personas sanas o con enfermedades crónicas sin inmunodepresión, de 65 o más años de edad, el intervalo mínimo recomendado es 1 año^{8, 18}.

En la *tabla 4* se expone el calendario vacunal de Galicia en población sana y de riesgo.

TABLA 4. Calendario vacunal de Galicia²⁸.

POBLACIÓN	PAUTA	
Infantil sano	2 + 1 VNC13	2, 4 y 11 meses
Infantil de riesgo	3 + 1 VNC13 y 2 VNP23	1ª dosis de VNP-23: 8 semanas tras completar VNC13 2ª dosis: 3-5 años tras la primera de VNP23
Adultos no vacunados y sanos	1 VNC13 y 1 VNP23	1 dosis VNC13 a los 65 años 1 dosis de VNP23 a los 66 años (<i>dejando un intervalo de un año</i>)
Adultos no vacunados y de riesgo	1 VNC13 y 1+1 VNP23	1 dosis VNC13 a los 65 años 1 dosis VNP23 a los 66 años (<i>intervalo mínimo de 8 semanas</i>) 1 dosis VNP23 (<i>5 años tras la primera</i>)
Adultos vacunados (PPV23 <65 años)	1 VNC13 y 1 VNP23	1 dosis VNC13 a los 65 años (<i>intervalo de 1 año tras la primera dosis de VNP23</i>) 1 dosis de VNP23 a los 66 años (<i>mínimo 1 año tras la VNC y 5 años tras la primera dosis de VNP23</i>)

1.3 IMPACTO DE LA VACUNA 13-VALENTE

La enfermedad neumocócica invasiva ha disminuido en adultos en aquellos lugares donde se ha establecido la vacunación universal en el calendario infantil⁸. Un estudio de cohortes realizado en Gales e Inglaterra en el año 2015 ha establecido una reducción de la enfermedad neumocócica invasiva del 56% con la vacuna VNC13 frente a la VNC7²⁹.

Una revisión sistemática realizada por *Esposito y Principi*²⁵ en 2015 sugiere que la VNC13 proporciona una cobertura más amplia y óptima contra la enfermedad neumocócica que la VNC7. La vacuna VNC13 resultó significativamente más efectiva contra la enfermedad invasiva neumocócica que la VNC7. Dada su alta seguridad y tolerancia, VNC13 es una vacuna conjugada efectiva para controlar la incidencia de enfermedades neumocócicas. Sin embargo, se debe realizar una vigilancia a corto y largo plazo en el futuro de la VNC13 para evaluar aún más la seguridad y la efectividad de esta nueva vacuna.

En relación a este punto, destaca un estudio multicéntrico realizado en España, en el que participaron 6 hospitales, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la vacuna 13-valente sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva, para lo cual se establecieron dos períodos de tiempo: pre-VNC13 (2008-2009) y VNC13 (2012-2013). Se detectaron un total de 1558 episodios, 949 pre-VNC13 y 609 en el período de VNC13³⁰.

En cuanto a la incidencia global de la EISP se observó una clara reducción del 33,9% (de 12,3 a 8,1 episodios por 100.000 habitantes) en el período 2012-2013 debido a una disminución de los serotipos de VNC13, lo que demuestra la importancia de la inmunidad rebaño. Esta disminución fue estadísticamente relevante en todos los grupos de edad³⁰.

En primer lugar, la efectividad contra los 6 serotipos adicionales cubiertos por VNC13 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) debería estar mejor definida. La efectividad contra los serotipos 6A, 7F y 19A es indiscutible²⁵ (la enfermedad neumocócica invasiva producida por los serotipos 19A y 7F se redujo en un 58-72%). Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la VNC13 previene la colonización nasofaríngea con los serotipos 19A y 7F entre los niños y, por lo tanto, la transmisión de estos tipos entre niños y adultos³¹.

Es importante destacar que se observan reducciones de los aislamientos no susceptibles a antibióticos en EISP. Esto se asoció fundamentalmente con el descenso de los aislamientos del serotipo 19A. Este serotipo ya había sido responsable del aumento de la no sensibilidad a los antibióticos antes de la introducción de VNC13. Por lo que, la vacunación es una herramienta importante para combatir la resistencia a los antimicrobianos³¹.

Debido al número relativamente bajo de casos causados por los serotipos 1 y 5, no se llegó a ninguna conclusión sobre la efectividad contra estos dos serotipos entre períodos de implementación pre y post-VNC13.

El impacto de la VNC13 en la incidencia del serotipo 3 es un tema controvertido, ya que existen diferentes hallazgos. Por un lado, *Waight*²⁹ ha informado de una reducción de enfermedad neumocócica invasiva en Inglaterra y Gales, mientras que no se han reportado cambios significativos en los Estados Unidos, ni en otros países Europeos²⁵.

En cuanto al impacto de la vacuna VNC13 sobre las manifestaciones clínicas típicas (neumonía, meningitis, bacteriemia primaria) de la EISP se observó una clara disminución. En un estudio realizado en California con 57.733 pacientes de 3 a 36 meses de edad se observó una reducción del 95,3% de bacteriemia primaria producida por el *S. pneumoniae* tras la implantación de la inmunización de rutina (disminuyendo de 74,5 a 3,5 por cada 100.000 niños)³².

Después de la introducción de la VNC13, las tasas de hospitalización por meningitis neumocócica disminuyeron significativamente, aunque sin mejoras posteriores en la tasa de letalidad³³. Además, se observó la reducción de la incidencia de neumonía comunitaria con empiema (una condición frecuentemente causada por los serotipos más invasivos)²⁵. Todos estos datos, sugieren que la VNC13 fue altamente efectiva en la prevención de las manifestaciones típicas de la EISP²⁵.

En la *figura 5* se muestra en la disminución de la incidencia de EISP y el cambio de los serotipos causantes tras la introducción de la VNC13.

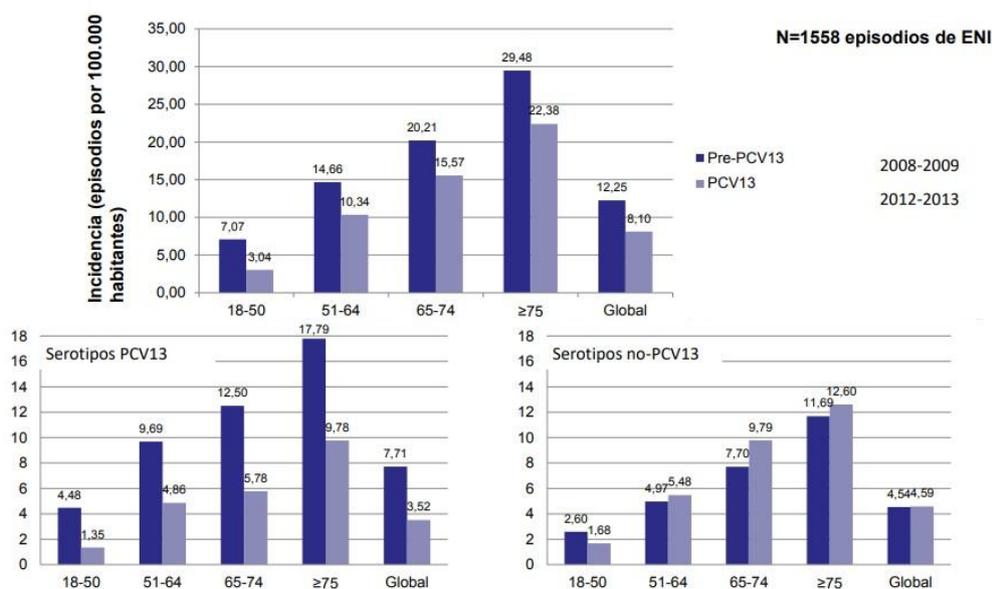


FIGURA 5. Impacto de la introducción de la VNC13 en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva¹⁰.

En resumen, VNC13 ya ha demostrado reducciones dramáticas en EISP entre niños y, a través de la protección del rebaño, en adultos. Solo en los primeros tres años, se han evitado aproximadamente 30.000 casos de enfermedades invasivas y 3.000 muertes³¹.

Por todo ello, podemos afirmar que la vacunación de niños con VNC13 a partir de su primer año de vida es una intervención rentable, con el potencial de ahorrar costos para el sistema de salud y proporcionar beneficios para la salud, al reducir la carga de la enfermedad neumocócica en las vacunas y a través del efecto de rebaño de esta vacuna³⁴.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el impacto de la vacunación universal con la vacuna conjugada 13-valente en la enfermedad neumocócica invasiva.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar la evolución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*.

Estudiar la evolución de la enfermedad neumocócica invasiva atípica.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EISP del área sanitaria de Vigo. El Complejo Hospitalario de Vigo cuenta con una dotación de 1200 camas y un área sanitaria de aproximadamente 580.000 habitantes. El estudio comprende dos periodos de tiempo, uno antes de la introducción de la vacuna 13-valente (1992-2009) y otro, tras la implantación de la vacuna (enero de 2011 hasta junio de 2019).

3.2 VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes, niños y adultos, con EISP durante los dos periodos estudiados: edad, sexo, episodio previo de infección por neumococo, vacuna antineumocócica, hábitos tóxicos, enfermedades crónicas, tratamiento antibiótico en los 3 meses previos, forma de presentación clínica. Se definió EISP típica como la infección confirmada con aislamiento de *S. pneumoniae* de un sitio normalmente estéril y con presentación típica como neumonía bacteriana, meningitis o bacteriemia primaria; siendo presentación atípica cualquier caso de EISP, excluyendo las presentaciones clínicas previas. Los pacientes fueron clasificados en función de la edad, como pacientes pediátricos (<15 años) y adultos (≥ 15 años).

Se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson³⁵ para la valoración del grado de comorbilidad de los pacientes. La gravedad de la infección se estableció según el índice de Pitt³⁶, medido el día del aislamiento de *S. pneumoniae*. Además, se clasificaron los pacientes según presentasen o no criterios de sepsis, según la definición de SEPSIS-3³⁷.

Se analizó además el tratamiento administrado, el lugar del manejo hospitalario o ambulatorio y la evolución clínica (fallecimiento, cavitación de la neumonía, secuelas neurológicas, necesidad de cambiar antibiótico...).

3.3 MICROBIOLOGÍA

Desde el Servicio de Microbiología del Hospital Álvaro Cunqueiro se nos proporcionaron los registros de líquidos biológicos estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular o líquido ascítico) de los pacientes diagnosticados de enfermedad neumocócica invasiva en el periodo a estudio.

La identificación de las cepas se realizó mediante la morfología de las colonias en agar-sangre y la sensibilidad a la optoquina. El estudio de sensibilidad a los antibióticos testados (penicilina, cefotaxima, eritromicina, levofloxacino y clindamicina), se realizó mediante Vitek®, según las recomendaciones y los puntos de corte de EUCAST. Los aislamientos con sensibilidad intermedia o resistente fueron clasificados como no sensibles.

El serotipado de las cepas antes de 2011 se realizó mediante PCR múltiple (QUIAGEN Multiplex PCR kit). A partir de 2011, el serotipado se estableció mediante la reacción de Quellung (Pneumotest-Latex, Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca) en el centro de referencia de la comunidad autónoma (Servicio de Microbiología del hospital Arquitecto Marcide, Ferrol)

3.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron indicando las frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (IQR), según su distribución normal o no. Para determinar las diferencias entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuese adecuado. La prueba de T de Student o la U Mann-Whitney, según la distribución normal o no de las variables, se emplearon para la comparación de las variables cuantitativas.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,5$. Los análisis multivariados se realizaron mediante regresión logística. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 22.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias, no precisó aprobación por el Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. En la elaboración de la base de datos y en el uso de las diferentes variables se respetó el anonimato de cada uno de los pacientes.

4. RESULTADOS

Se identificaron 411 pacientes en los que se había aislado *S. pneumoniae*, de los cuales 214 habían padecido la enfermedad en el período previo a la implantación de la vacuna VNC13 y los 197 pacientes restantes, en el período post-vacuna.

Características de los pacientes

Las características epidemiológicas de los pacientes con EISP se muestran en la *tabla 5*. En ella, se comparan las características de los pacientes pertenecientes al período previo a la introducción de la VNC13, con aquellos en los que se aisló el *S. pneumoniae* en el período posterior a la implantación de dicha vacuna.

En cuanto a la vacunación antineumocócica, se observa un notable incremento de la misma, con 57 (29%) pacientes vacunados en el grupo post-vacuna, frente a los 18 (16%) de la población pre-vacuna. A pesar de ello, como nos muestra la *tabla 5*, se identificaron 5 casos de EISP recurrente (3%); un paciente de 2 años de edad que había recibido una primera dosis de VNC13 durante el primer año de vida y había recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos con cefuroxima; un paciente de 54 años vacunado 4 años antes del episodio con VNC13 y VNP23, en el cual se desconoce el serotipo causal; y por último, un paciente de 56 años y dos pacientes de edad avanzada (87 y 88 años) con múltiples comorbilidades asociadas, y ninguno de ellos vacunados. Además, en estos 4 pacientes se aislaron serotipos no vacunales (12F, 15A, 29 y 35F).

En el periodo post-vacuna se observó un incremento de los pacientes ≥ 65 años (29% vs 56%, $p < 0,001$), y una mayor tasa de comorbilidades (índice de Charlson > 3 , 18% vs 45%, $p < 0,001$). Esto se explica debido a un aumento de la edad media de la población, puesto que, a día de hoy, la población es más anciana, gran parte de la cual se encuentra institucionalizada (26 pacientes, 13%), con una mayor número de ingresos hospitalarios (70 pacientes, 36%) y con un aumento de tratamiento con corticoides (33 pacientes, 17%). Aunque también debemos señalar que se han visto reducidos los casos pediátricos.

Por último, como se refleja en la *tabla 5*, se ha observado un notable descenso de consumo de tabaco, 74 pacientes (38%) en el período previo frente a los 39 (20%) de la época post-vacuna.

TABLA 5. Características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

	pre-VNC13 (n=214)	post-VNC13 (n=197)	p
<i>Sexo varón</i>	132 (62%)	113 (57%)	0,421
<i>Adultos >65 años</i>	63 (29%)	111 (56%)	<0,001
<i>Vacuna antineumocócica</i>	18 (16%)	57 (29%)	0,009
<i>Episodio previo</i>	0 (0%)	5 (3%)	1
<i>Institucionalizado</i>	3 (2%)	26 (13%)	<0,001
<i>Ingreso previo</i>	30 (14%)	70 (36%)	<0,001
<i>Comorbilidades,</i>			
<i>Trastorno neurológico</i>	20 (10%)	32 (16%)	0,055
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	19 (9%)	37 (19%)	0,001
<i>Insuficiencia renal</i>	7 (3%)	27 (14%)	<0,001
<i>EPOC</i>	26 (12%)	24 (12%)	1
<i>Diabetes mellitus</i>	10 (5%)	33 (17%)	<0,001
<i>Neoplasia</i>	33 (16%)	39 (20%)	0,363
<i>Esplenectomía</i>	2 (1%)	1 (1%)	1
<i>Infección por VIH</i>	24 (12%)	1 (1%)	<0,001
<i>Hepatopatía crónica</i>	12 (6%)	11 (6%)	1
<i>Tabaquismo</i>	74 (38%)	39 (20%)	<0,001
<i>Consumo excesivo de alcohol</i>	27 (13%)	20 (10%)	0,281
<i>Índice de Charlson >3</i>	36 (18%)	89 (45%)	<0,001
<i>Inmunosupresión</i>	63 (31%)	45 (23%)	0,092
<i>Tratamiento con corticoides</i>	16 (8%)	33 (17%)	0,006
<i>Antibióticos previos</i>	21 (10%)	28 (14%)	0,296

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Formas clínicas y evolución

La neumonía fue la manifestación más frecuente a nivel global, y por grupos de edad: población adulta, 80%, población pediátrica 50%. Sin embargo, no observamos modificación en los pacientes con empiema (5% vs 6%, $p = 0,832$), aunque sí un aumento de casos de neumonía cavitada (0% vs 2%, $p = 0,117$). Se observó un notable incremento de casos de bacteriemia primaria en la población post-vacuna (12% vs 24%, $p = 0,002$). De forma global, no encontramos cambios en la prevalencia de meningitis.

En cuanto a las manifestaciones atípicas, no se observó una clara diferencia en el porcentaje total entre ambos períodos en ninguno de los rangos de edad. Sí es destacable que en el período post-vacuna sólo un paciente de la población infantil padeció una enfermedad invasiva atípica, era un paciente previamente vacunado que sufría un proceso neoplásico. Siendo así, que la prevalencia de las manifestaciones atípica predomina en los adultos, principalmente en aquellos mayores de 65 años.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes que requirieron ingreso en UCI disminuyó en el periodo post-vacuna (24% vs 11%, $p=0,001$). Sin embargo, no se observó diferencia en la mortalidad (15% vs 16%, $p=0,684$).

A continuación, se exponen los datos más destacables por grupos de edad.

En cuanto a la población pediátrica, se observó un notable descenso de casos de meningitis (16% vs 8%, $p = 0,670$), lo cual se traduce en un mejor pronóstico. Por otro lado, se produjo un notable incremento en los casos de bacteriemia primaria, siendo actualmente la principal manifestación clínica en dicho rango de edad (≤ 14 años), pasando de un 17% al 58% actual.

Otro dato interesante fue el descenso de los casos de empiema en el periodo post-VNC13 hasta la ausencia de los mismos (13% vs 0%, $p = 0,330$).

TABLA 6. Comparación de las formas clínicas y evolución de los pacientes pediátricos en el periodo previo y posterior a la VNC13.

	Total población pediátrica (n=60)	pre-VNC13 (n=48)	post-VNC13 (n=12)	p
<i>Sexo varón</i>	40 (67%)	32 (67)	8 (67)	1
<i>Formas clínicas</i>				
Neumonía	29 (48%)	24 (56%)	5 (42%)	0,517
Meningitis	8 (15%)	7 (16%)	1 (8%)	0,670
Bacteriemia primaria	15 (27%)	8 (19%)	7 (58%)	0,011
Atípicas	5 (9%)	4 (9%)	1 (8%)	1
<i>Gravedad</i>				
Sepsis	1 (2%)	0 (0%)	1 (8%)	0,750
Shock séptico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Lugar del tratamiento</i>				
Ambulatorio	6 (10%)	6 (13%)	0 (0%)	0,330
Hospitalario	53 (90%)	41 (87%)	12 (100%)	
<i>Ingreso UCI</i>	14 (24%)	13 (28%)	1 (8%)	0,260
<i>Evolución favorable</i>	47 (80%)	35 (75%)	12 (100%)	0,101
<i>Empiema</i>	6 (10%)	6 (13%)	0 (0%)	0,330
<i>Fallecimiento</i>	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	1

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. UCI: unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a la población adulta, se observó un aumento significativo en el número de casos de EISP en adultos >65 años (38% vs 60%, $p < 0,001$). Se produjo un incremento en los casos de bacteriemia primaria en el periodo post-VNC13, aunque no tan notable como en la edad pediátrica (10% vs 21%, $p = 0,004$).

Por último, se registró un menor número de casos de shock séptico (14% vs 3%) y una disminución en el número de ingresos en UCI (23% vs 11%, $p = 0,006$).

TABLA 7. Comparación de las formas clínicas y evolución de los pacientes adultos en el período previo y posterior a la VNC13.

	Global población adulta (n=351)	pre-VNC13 (n=166)	post-VNC13 (n=185)	P
<i>Sexo varón</i>	205 (58%)	100 (60%)	105 (57%)	0,517
<i>Edad >65 años</i>	174 (50%)	63 (38%)	111 (60%)	<0,001
<i>Formas clínicas</i>				
Neumonía	270 (80%)	122 (79%)	148 (80%)	0,787
Meningitis	27 (8%)	13 (8%)	14 (8%)	0,842
Bacteriemia primaria	54 (16%)	15 (10%)	39 (21%)	0,004
Atípicas	27 (8%)	12 (8%)	15 (8%)	1
<i>Gravedad</i>				0,227
Sepsis	60 (31%)	1 (14%)	59 (32%)	
Shock séptico	7 (4%)	1 (14%)	6 (3%)	
<i>Lugar del tratamiento</i>				0,734
Ambulatorio	39 (11%)	17 (10%)	22 (12%)	
Hospitalario	311 (89%)	148 (90%)	163 (88%)	
<i>Ingreso UCI</i>	58 (17%)	37 (23%)	21 (11%)	0,006
<i>Evolución favorable</i>	257 (74%)	120 (75%)	137 (74%)	1
<i>Empiema</i>	17 (5%)	5 (3%)	12 (7%)	0,213
<i>Fallecimiento</i>	61 (18%)	29 (18%)	32 (17%)	1

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Factores asociados a mortalidad de EISP

Se analizaron los factores asociados a la mortalidad de la cohorte global de pacientes con EISP (tabla 8). Los factores asociados con la mortalidad fueron la edad superior a 65 años, el índice de Charlson >3 y el shock séptico.

En el análisis multivariante, el único factor asociado con un mayor riesgo de mortalidad fue la edad superior a 65 años [RR 3,42 (IC95% 2,05-5,68), $p < 0,001$]. También es significativa la relación entre sufrir un shock séptico y el fallecimiento posterior [RR 5,08 (IC95% 2,84-0,09), $p < 0,001$].

Por otro lado, se relacionó con un mayor índice de mortalidad, en este caso no estadísticamente significativo, aquellos pacientes que presentaban un Charlson >3 [RR 1,86 (IC95% 1,16-2,99), $p = 0,013$].

En la banda opuesta, encontramos otro factores como la meningitis [RR 0,75 (IC95% 0,29-1,95), $p = 0,803$] y la bacteriemia primaria [RR 1,21 (IC95% 0,68-2,16), $p = 0,575$], los cuales no se asocian con un mayor índice de mortalidad. Aquellos pacientes en UCI no presentaron un mayor índice de mortalidad que los no ingresados en esta estancia [RR 0,90 (IC95% 0,48-1,68), $P = 0,857$].

Por último, como se muestra en la tabla, los casos de EISP producidos por serotipos presentes en la vacuna VNC13, y los provocados por serotipos no sensibles a penicilina se relacionan con un ligero aumento de la mortalidad, siendo en ningún caso significativa [RR 1,21 (IC95% 0,66-2,22), $p = 0,590$] y [RR 1,08 (IC95% 0,56-2,07), $p = 0,840$], respectivamente.

TABLA 8. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados con la mortalidad en pacientes con EISP.

	Fallecidos	RR (IC 95%), p	HR (IC 95%), p
Edad >65 años			
No	18 (8%)	3,42 (2,05-5,68), <0,001	4,03 (2,20-7,41), <0,001
Sí	45 (26%)		
Índice de Charlson >3			
No	31 (11%)	1,86 (1,16-2,99), 0,013	
Sí	26 (21%)		
Shock séptico			
No	28 (14%)	5,08 (2,84-0,09), <0,001	
Sí	5 (71%)		
Meningitis			
No	54 (15%)	0,75 (0,29-1,95), 0,803	
Sí	5 (11%)		
Bacteriemia primaria			
No	46 (14%)	1,21 (0,68-2,16), 0,575	
Sí	12 (17%)		
Ingreso en UCI			
No	51 (16%)	0,90 (0,48-1,68), 0,857	
Sí	10 (14%)		
Serotipos VNC-13			
No	16 (13%)	1,21 (0,66-2,22), 0,590	
Sí	20 (16%)		
No sensible a PE			
No	50 (15%)	1,08 (0,56-2,07), 0,840	
Sí	9 (16%)		

PE: penicilina. VNC13: vacuna conjugada 13-valente. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos

Se serotiparon 262 cepas de *S. pneumoniae*, 126 en el periodo pre-vacuna y 136 en el post-vacuna. Se observó un descenso significativo de los serotipos incluidos en la VNC13 en el período post-vacuna (77% vs 31%, $p < 0,001$) en el global de la población. El predominio de los serotipos no vacunales en el periodo post-VNC13, es más salientable en la población pediátrica que en la población adulta, destacando en la grupo poblacional de 3 a 14 años (83% de serotipos no VNC13), rango de edad en el cual sus integrantes ya habrían recibido las tres dosis de VNC13 estipuladas en el calendario vacunal de Galicia (2, 4 y 11 meses).

En cuanto a la población adulta, si bien es cierto que los casos debidos a serotipos VNC13 se han reducido notablemente a favor del aumento de serotipos no VNC13, aún hay un número importante de casos producidos por serotipos VNC13 (28%, 15-65 años).

TABLA 9. Características microbiológicas en el periodo previo y posterior a la VNC13.

	pre-VNC13 (n = 251)	post-VNC13 (n = 185)	p
<i>Serotipos VNC-13</i>	97 (77%)	42 (31%)	<0,001
<i>Perfil resistencia</i>			
No sensible a PE	68 (27%)	2 (1%)	<0,001
No sensible a CT	11 (4%)	0 (0%)	0,003
No sensible a EM	49 (20%)	42 (24%)	0,337
No sensible a CM	39 (16%)	29 (20%)	0,336
No sensible a LE	1 (1%)	1 (1%)	1

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. CM: clindamicina. CT: cefotaxima. EM: eritromicina. LE: levofloxacino. PE: penicilina.

En cuanto a la sensibilidad a antimicrobianos, se produjo un descenso significativo en la tasa de cepas no sensibles a penicilina en el periodo post-VNC13 (27% vs 1%, $p < 0,001$) y cefotaxima (4% vs 0%, $p = 0,003$). La tasa de cepas no sensibles a eritromicina aumentó en la población adulta (16% vs 25%, $p = 0,077$), al igual que las cepas no sensibles a clindamicina (12% vs 20%, $p = 0,081$). La resistencia a quinolonas no se modificó (1% vs 1%, $p = 1$).

TABLA 10. Características microbiológicas en población pediátrica, en el periodo previo y posterior a la VNC13.

	pre-VNC13 (n = 48)	post-VNC13 (n = 12)	p
<i>Serotipos VNC-13</i>	25 (86%)	1 (10%)	<0,001
<i>Perfil resistencia</i>			
No sensible a PE	20 (42%)	0 (0%)	0,005
No sensible a CT	2 (4%)	0 (0%)	1
No sensible a EM	14 (29%)	1 (9%)	0,259
No sensible a CM	12 (25%)	2 (20%)	1

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. CM: clindamicina. CT: cefotaxima. EM: eritromicina. LE: levofloxacino. PE: penicilina.

TABLA 11. Características microbiológicas en población adulta, en el periodo previo y posterior a la VNC13.

	pre-VNC13 (n = 166)	post-VNC13 (n = 173)	p
<i>Serotipos VNC-13</i>	60 (75%)	41 (33%)	<0,001
<i>Perfil resistencia</i>			
No sensible a PE	38 (23%)	2 (1%)	<0,001
No sensible a CT	4 (2%)	0 (0%)	0,055
No sensible a EM	27 (16%)	41 (25%)	0,077
No sensible a CM	20 (12%)	27 (20%)	0,081
No sensible a LE	1 (1%)	0 (0%)	1

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente. CM: clindamicina. CT: cefotaxima. EM: eritromicina. LE: levofloxacino. PE: penicilina.

TABLA 12. Evolución de los serotipos vacunales tras la implantación de la VNC13.

Grupo de edad	Serotipos	pre-VNC13	post-VNC13
<3 años	VNC-13	15 (51%)	1 (17%)
	No VNC-13	3 (10%)	4 (67%)
3-14 años	VNC-13	10 (53%)	0 (0%)
	No VNC-13	1 (5%)	5 (83%)
15-65 años	VNC-13	37 (36%)	21 (28%)
	No VNC-13	17 (17%)	32 (43%)
>65 años	VNC-13	23 (37%)	20 (18%)
	No VNC-13	3 (4%)	53 (48%)

VNC13: serotipo presentes en la vacuna 13-valente. No VNC13: serotipo no presente en la vacuna 13-valente.

5. DISCUSIÓN

Tras la introducción de la vacuna VNC13 en el calendario vacunal infantil de Galicia en 2011 se ha observado un cambio en los serotipos responsables de la EISP y en las formas de presentación clínica. Analizaremos a continuación los cambios más destacables.

Diferentes trabajos han comunicado una disminución importante en la incidencia de EISP tras la implantación de la VNC13^{30, 25, 31}. Por las características de nuestro estudio, no hemos podido calcular la incidencia de infección en ambos periodos.

Características de los pacientes

La presencia de algunas comorbilidades, como la enfermedad pulmonar, la hepatopatía crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva y la inmunodepresión, aumentan el riesgo de EISP^{38, 39}. La tasa de comorbilidades es muy variable, siendo esta más prevalente en estudios de población adulta.

En nuestro trabajo, hemos observado que en el periodo post-VNC13 los pacientes presentaban un aumento significativo de la edad y de las comorbilidades, con mayor prevalencia de pacientes institucionalizados y de ingresos previos. Este hallazgo lo observamos tanto en la cohorte general, como en la población adulta¹⁷.

Se ha observado un notable descenso de consumo de tabaco (38% vs 20%, $p < 0,001$) en el periodo post-vacuna. Esto puede ser debido, por un lado, al mayor conocimiento de los efectos nocivos del tabaco en la salud; y por otro lado, a la implantación de la Ley antitabaco en España (28/2005, del 26 de diciembre), por la cual se prohíbe fumar en espacios públicos cerrados, en los que antes si estaba permitido. Por otra banda, los datos obtenidos sobre el consumo excesivo de alcohol indican una disminución en el periodo post-vacunal, pero posiblemente este dato esté sesgado debido a una inadecuada recogida de los datos obtenidos por los facultativos; y en gran medida, por la falta de sinceridad de los pacientes, debido a ser una costumbre socialmente aceptada.

En cuanto a la vacunación antineumocócica, se observa un notable incremento de la misma en el periodo post-vacunal⁸ (16% vs 29%, $p = 0,009$), aunque se debe indicar que fue elevado el número de datos desconocidos en el periodo pre-VNC13.

Los datos obtenidos muestran un significativo descenso en el número de pacientes con VIH (12% vs 1%, $p < 0,001$), lo cual puede deberse a un mayor conocimiento por parte de la población general de las enfermedades de transmisión sexual y parenteral, mejor control y seguimiento de los pacientes y a una buena adherencia al calendario vacunal.

Presentación clínica y gravedad

La forma de presentación clínica de la EISP varió en función de la edad de los pacientes. Al igual que en otros estudios^{12, 40}, la neumonía fue la manifestación más frecuente a nivel general, tanto en el periodo previo, como en el periodo posterior a la introducción de la VNC13. Aunque la prevalencia más elevada se observó en la población adulta (adultos 80% vs edad pediátrica 48%).

En cuanto a la población pediátrica, se redujo el número de casos de EISP registrados en un 75%, lo cual refuerza la importancia del calendario vacunal infantil, pero por otra parte este reducido número de casos en el periodo post-vacuna (12), podría en cierto modo sesgar algunos de los datos obtenidos.

En este grupo de edad en relación a la meningitis, se produjo un descenso en la prevalencia de casos (16% vs 8%, $p = 0,670$). Todos los aislamientos del periodo pre-vacuna estaban incluidos en la VNC13 (3, 6B, 19A, 19F), en cambio los casos de meningitis posteriores a la introducción de la vacuna fueron causados por el serotipo 15A, un serotipo no vacunal, lo cual es corroborado por otros estudios¹⁴. Este serotipo no está incluido en ninguna de las vacunas existentes en el momento y debido a la importante clínica que causa, debería ser incluido en vacunas posteriores.

En el periodo post-vacuna, la neumonía fue disminuyendo su incidencia en la población pediátrica, siendo sustituida por la bacteriemia primaria como la primera manifestación clínica, en el grupo de edad de 3 a 14 años. Este aumento de la bacteriemia primaria se podría explicar por un mayor número de cultivos y mayor número de serotipos aislados. Por otro lado, podría explicarse por los serotipos presentes en este rango de edad, todos ellos no VNC13 (8, 12F, 22F, 23B, 29); este dato corrobora lo hallado en un estudio previo realizado por Pérez-Rodríguez MT¹², en el cual el porcentaje de serotipos VNC13 identificados en los pacientes con bacteriemia primaria fue bajo, lo que hace suponer que esta vacuna podría no ser eficaz para disminuir la incidencia de esta forma grave de EISP.

Otro dato interesante es el descenso de los casos de empiema en el periodo post-VNC13 hasta la ausencia de los mismos (13% vs 0%, $p = 0,330$), lo cual puede deberse a la implementación de la VNC13, ya que los casos recogidos en nuestro estudio pertenecientes al periodo pre-vacuna, estaban todos causados por serotipos VNC13 (1, 7F, 9V, 14, 19A).

En los adultos, como se indicó previamente, la neumonía sigue siendo la manifestación clínica más prevalente, llegando a aumentar ligeramente (79% vs 80%, $p = 0,787$), siendo causados por serotipos vacunales y no vacunales. Esto sumado al aumento de los casos de EISP en >65 años nos hace incidir, una vez más, en la importancia de la vacunación sistemática en la población adulta.

La bacteriemia primaria aumentó en la población adulta, al igual que se registró en la población infantil, aunque no de forma tan acusada (10% vs 21%, $p = 0,004$), siendo causada esta manifestación clínica, principalmente, por serotipos no vacunales (8, 33F y 35F).

En cuanto a las manifestaciones clínicas atípicas, predominaron en la población adulta, principalmente en los mayores de 65 años. Al igual que en otros estudios^{17, 41}, la presentación clínica más común fue la infección osteoarticular (6 pacientes, 17,64%), compartiendo el primer puesto con la enfermedad gastrointestinal: 3 casos de PBE, 2 de colangitis y 1 peritonitis en un paciente de diálisis (6 pacientes, 17,64%).

En cuanto al riesgo de ingreso en UCI, se ha producido un cambio tras la implantación de la VNC13. Así, en la población incluida en el período pre-vacuna, no se observó diferencia entre los pacientes pediátricos y los adultos, lo cual podría estar relacionado con el elevado porcentaje de pacientes pediátricos con meningitis (el 100% de los pacientes pediátricos con meningitis ingresó en la UCI), lo cual reafirma lo obtenido en estudios previos¹². En el período post-vacuna, se produjo un descenso de los ingresos en UCI en la población global, aumentando el riesgo de ingreso en esta unidad en relación a un aumento de la edad de los pacientes, lo cual concuerda con los datos obtenidos por otros autores⁴².

Este hecho, difiere con el aumento de pacientes con sepsis (32%) y fallecimiento (30%) presentes en la población actual, frente a la práctica ausencia de los mismos factores en la población pre-vacuna (datos posiblemente sesgados por la elevada cifra de datos desconocidos en esta población concreta).

Mortalidad

Tras la implantación de la VNC13 no se observó modificación en la mortalidad de los pacientes con EISP. Al igual que en otros trabajos⁴³, la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes adultos, siendo más elevada en los pacientes mayores de 65 años. En otros trabajos, las comorbilidades, la bacteriemia primaria y la meningitis se asociaron también con una mayor mortalidad⁴⁴.

El aumento de la edad de los pacientes (incluido un menor número de casos pediátricos) y la mayor tasa de comorbilidad, pueden ser los dos pilares fundamentales que expliquen la ausencia de mejoría en la tasa de mortalidad, lo cual se corrobora con los datos obtenidos en el estudio, puesto que los pacientes que presentaban un índice de Charlson >3 doblaban la mortalidad frente al resto de los pacientes (11% vs 21%, $p = 0,013$).

Los resultados obtenidos concuerdan en este trabajo concuerdan con los obtenidos por Gutiérrez Rodríguez et al.⁴³ en los que la bacteriemia primaria es la presentación clínica con mayor mortalidad, a pesar de no ser estadísticamente significativa. Esto contrasta con la meningitis, la cual se relacionó con un descenso relativo de la mortalidad, lo cual puede estar sesgado debido al bajo número de casos presentes.

Se produjo un notable descenso de ingresos en UCI en el periodo post-vacuna en la población global, pero aquellos pacientes en UCI no presentaron un mayor índice de mortalidad que los no ingresados en esta estancia (16% vs 14%, $p = 0,857$), lo cual podría ser debido al elevado número de datos desconocidos en el periodo pre-VNC-13. Este descenso en los ingresos en UCI se acompañó de un aumento de la edad media en los pacientes y mayor carga de comorbilidades.

Por último, los casos de EISP producidos por serotipos presentes en la vacuna VNC13, y los provocados por serotipos no sensibles a penicilina se relacionan con un ligero aumento de la mortalidad, siendo en ningún caso significativa (13% vs 16%, $p = 0,590$) y (15% vs 16%, $p = 0,840$), respectivamente.

Cambio en los serotipos

La prevalencia de casos de EISP producida por los serotipos vacunales disminuyó significativamente en todos los grupos de edad⁸. Esto, coincide con lo observado en un estudio realizado en Cataluña⁴⁵. Cabe destacar una reducción drástica de los serotipos vacunales en la población pediátrica tras la implantación de la vacuna VNC13, objetivándose un sólo caso en el grupo 3-14 años. En cuanto a la población adulta se observaron 41 casos (22%) de EISP causadas por serotipos no vacunales, predominantemente los serotipos 3 y 8. Cabe destacar, que solo uno de los pacientes había sido vacunado previamente.

Se objetivó, además, un notable aumento de los casos causados por serotipos no vacunales (11% vs 48%), lo cual sostiene lo obtenido en otros estudios^{17, 26}. En este estudio, también se registro una disminución del serotipo 8, a diferencia del aumento observado en el presente estudio.

En cuanto a la población adulta, si bien es cierto que los casos debidos a serotipos VNC13 se han reducido notablemente a favor del aumento de serotipos no VNC13, aún hay un número importante de casos producidos por serotipos VNC13, lo cual, una vez más, reafirma la necesidad de la vacunación sistemática en la población adulta³⁰.

Así, en este trabajo, en el grupo pre-vacuna hemos obtenido los siguientes datos: en los pacientes menores de 2 años existe un predominio de los serotipos 14, 19A y 19 F, lo cual apoya los resultados obtenidos en estudios previos¹²; en los pacientes entre 3-14 años el serotipo 1 y el 9V; en los adultos de 15 a 64 años existe un predominio de los serotipos, 3, 14, 9V y 19A; y por último, en los mayores de 65 años destaca el serotipo 3.

Con todo esto, se confirma que la vacunación con VNC13 sigue siendo una opción efectiva para prevenir la EISP pediátrica. Por otro lado, la modesta protección indirecta contra los serotipos vacunales que causan EISP en los adultos, indican la importancia de aumentar la cobertura de VNC a través de la vacunación sistemática⁴⁵.

Sensibilidad a los antimicrobianos

En cuanto a la sensibilidad a antimicrobianos destaca una reducción significativa de las cepas no sensibles a penicilina entre los períodos pre y post-vacuna (27% vs 1%, respectivamente) y a cefotaxima (4% vs 0%, $p=0,003$). La resistencia a quinolonas no se modificó (1% vs 1%, $p = 1$). Estos resultados concuerdan con otro estudio realizado previamente en 6 hospitales españoles en el cuál se informa de una reducción de la prevalencia en la no sensibilidad a la penicilina y a la cefotaxima³⁰.

Actualmente, existe una mayor resistencia en los grupos de edad extremos, lo cual confirma los resultados obtenidos en un estudio realizado por Muñoz-Almagro et al.⁴⁶, en el cual detectaron una mayor tasa de cepas no sensibles a los antimicrobianos en pacientes menores de 2 años y en los mayores de 65 años.

6. CONCLUSIONES

Tras la implantación de la vacunación infantil universal con VNC13, la enfermedad neumocócica invasiva ha presentado unos cambios significativos.

La forma de presentación clínica más frecuente continuó siendo la neumonía, a pesar de que se observó un notable aumento de casos de bacteriemia primaria en la población infantil.

Los pacientes con enfermedad neumocócica invasiva fueron más añosos y con más comorbilidades, lo cual se explica por un aumento en la esperanza de vida, pero también debido a un descenso en el número de casos pediátricos.

La presentación clínica atípica predominó en el grupo de pacientes mayores de 65 años, destacando la infección osteoarticular y la enfermedad gastrointestinal.

La prevalencia de los casos producidos por los serotipos vacunales disminuyó significativamente en todos los grupos de edad. A pesar de ello, indican la importancia de aumentar la cobertura de VNC a través de la vacunación sistemática.

Se observó una mejoría significativa en el perfil de resistencias, con una reducción de las cepas no sensible a penicilina y a cefotaxima.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Manual para la vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. 2004 Jun [consultado 30 dic. 2019]; Versión 4: 177. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LABS-manual-vigilancia-serotipos.pdf>. Accessed December 30, 2019.
2. Prado VJ. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chill Infect* 2001; 18 (Supl. 1): 6-9.
3. Paton J, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectrum* 2019; 7(2):GPP3-0019-2018.
4. Albadalejo Tasso L. Proteínas de la superficie de *Streptococcus pneumoniae*: diseño de nuevas moléculas inactivantes y ensayo con nuevos antimicrobianos. [Tesis doctoral]. Alicante, 2016.
5. Aguinagalde Salazar L. Mecanismo de patogenicidad de *Streptococcus pneumoniae* asociados a enfermedad invasiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [Tesis doctoral]. Madrid; 2017.
6. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjaergaard RS. Visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiology Reviews*, fux037, 71, 2017; 854-879.
7. López C. *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. 2012 Mar. [Consultado 11 Abr. 2020]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/clcclc/streptococcus-pneumoniae-11876690>
8. Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. *Aging Dis*. 2019 Apr;10(2):404–18.
9. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1133–61.
10. Ardanuy C. *Streptococcus pneumoniae* (Serotipos no vacunales) [Internet]. 2018 Nov. [Consultado 2 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.academia.cat/files/425-14608-DOCUMENT/Ardanuy2315.11.2018.pdf>

11. Asociación Española de Pediatría. Infección por neumococo.pdf [Internet]. 2011. [Consultado 4 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neumococo.pdf>
12. Pérez-Rodríguez MT, Sopena B, Méndez-Lage S, Casares M de los A, Constenla L, Argibay A, et al. Influence of age on the clinical manifestations of invasive pneumococcal disease and antibiotic resistance rates. *Med Clin (Barc)*. 2014 Oct 7;143(7):287–92.
13. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Neumococo [Internet]. 2019 Nov. [Consultado 16 Dic 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/neumococo>
14. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, van Alphen L, Veenhoven RH, Spanjaard L, Sanders EA, Hak E. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 15;49(2):e23-9.
15. Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes E, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Conjugate vaccine serotypes persist as major causes of non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal despite declines in serotypes 3 and 19A (2012-2015). *PloS One*. 2018;13(11):e0206912.
16. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Vacuna 13-valente antineumocócica conjugada (Prevenar13/Pfizer S.L.U.). [Internet]. 2012 Jun. [Consultado 13 Dic 2019]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/VACUNA13_VALENTE_HULF_06_2012.pdf. Accessed December 13, 2019
17. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Nodar A, Martínez-Lamas L, Vasallo FJ, Álvarez-Fernández M, et al. Clinical and microbiological characteristics of unusual manifestations of invasive pneumococcal disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):284–9.
18. J. Ruiz Contreras. Vacunas conjugadas frente a neumococo. *Pediatr Integral* 2015; XIX (10): 676-683.
19. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933–44.
20. Lynch SS. Manual MSD: Tolerancia y resistencia a los fármacos. [Internet]. 2019 Ago. [Consultado 4 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/f%C3%A1rmacos/factores-que-influyen-en-la-respuesta-del-organismo-a-los-f%C3%A1rmacos/tolerancia-y-resistencia-a-los-f%C3%A1rmacos>
21. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009 Jan 6;180(1):48–58.

22. Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, Schaffner W, Lynfield R, Nyquist A-C, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e9-17.
23. Gervás J. Vacunación obligatoria y protección de rebaño. [Internet]. 2019 Jun. [Consultado 4 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/vacunacion-obligatoria-y-proteccion-de-rebano-cinco-preguntas-de-un-juez-sobre-la-vacuna-del-sarampion/>
24. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.
25. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Journal of Immunology Research* 2015; Article ID 591580, 6 pages.
26. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301–9.
27. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacuna antineumocócica. [Internet]. 2019 Nov. [Consultado 26 Feb 2020]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-una/vacuna-neumococo>
28. Consellería de Sanidade. Vacinación antipneumocócica en adultos. [Internet]. 2017 Jul. [Consultado 2 Ene 2020]. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4536/Nota_informativa_vacinacion_antipneumococica_2017.pdf
29. 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*. 2015 May;15(5):535–43.
30. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PloS One*. 2017;12(4):e0175224.
31. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301–9.
32. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).
33. Jacobs DM, Yung F, Hart E, Nguyen MNH, Shaver A. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine*. 2017 27;35(45):6160–5.

34. Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):782–7.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
36. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):322–32.
37. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2018 07;392(10141):75–87.
38. Jover F, Cuadrado J-M, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, de la Tabla VO, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2008 Jan 1;19(1):15–21.
39. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, et al. Association of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with Disease Severity and Outcome in Adults: An International Study. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):46–51.
40. Byinton CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, Firth S, Glover D, Jensen J, Mason EO, Shutt SK, Pavia AT. Temporal Trends of Invasive Disease Due to *Streptococcus pneumoniae* among Children in the Intermountain West: Emergence of Nonvaccine Serogroups | *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:21-9.
41. Dernoncourt A, El Samad Y, Schmidt J, Emond JP, Gouraud C, Brocard A, et al. Case Studies and Literature Review of Pneumococcal Septic Arthritis in Adults. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(10).
42. Renko M, Kukkola H-L, Kauma H, Tapiainen T, Kaijalainen T, Uhari M. Comparison of the Severity and Outcome of Invasive Pneumococcal Infections in Children and Adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):785–788.
43. Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, Martínez FM, Marín NG, Blázquez BR, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011 Aug 5;29(34):5740–6.
44. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, et al. Association of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with Disease Severity and Outcome in Adults: An International Study. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):46–51.
45. Ludwig G, Garcia-Garcia S, Lanaspá M, Ciruela P, Esteva C, Fernandez de Sevilla M, et al. Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): Surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain. *PLoS ONE* 2020 Feb 6; 15(2):e0228612.

46. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):174–82.