

“Interacció entre pneumococ i altres virus respiratoris”

ML. Pedro-Botet

Unitat de Malalties Infeccioses

H. Germans Trias i Pujol Badalona

Universitat Autònoma de Barcelona

Membre Investigadora Grup 30 CIBERes. Insitute de Salut Carlos III

Streptococcus pneumoniae

Causa importante y universal de enfermedad en niños y adultos (edades extremas de la vida!!!!!!)

- En niños < 5 a en 2.000
 - 14,5 millones de ENI grave
 - 826.000 muertes relacionadas

O'Brien KL et al. Lancet 2009

- Es la causa más importante de NAC en el adulto
 - Incidencia 10-100 casos/10⁵/año

Wkly Epidemiol 2007

Neumococo interactúa con los virus respiratorios

- **Individual**

- Estudios experimentales

- Estudios in vitro
- Modelos animales

- Estudios en el hombre

- **Poblacional**

- Estudios epidemiológicos

- Estudios randomizados sobre eficacia cruzada de las vacunas antigripal y antineumocócica

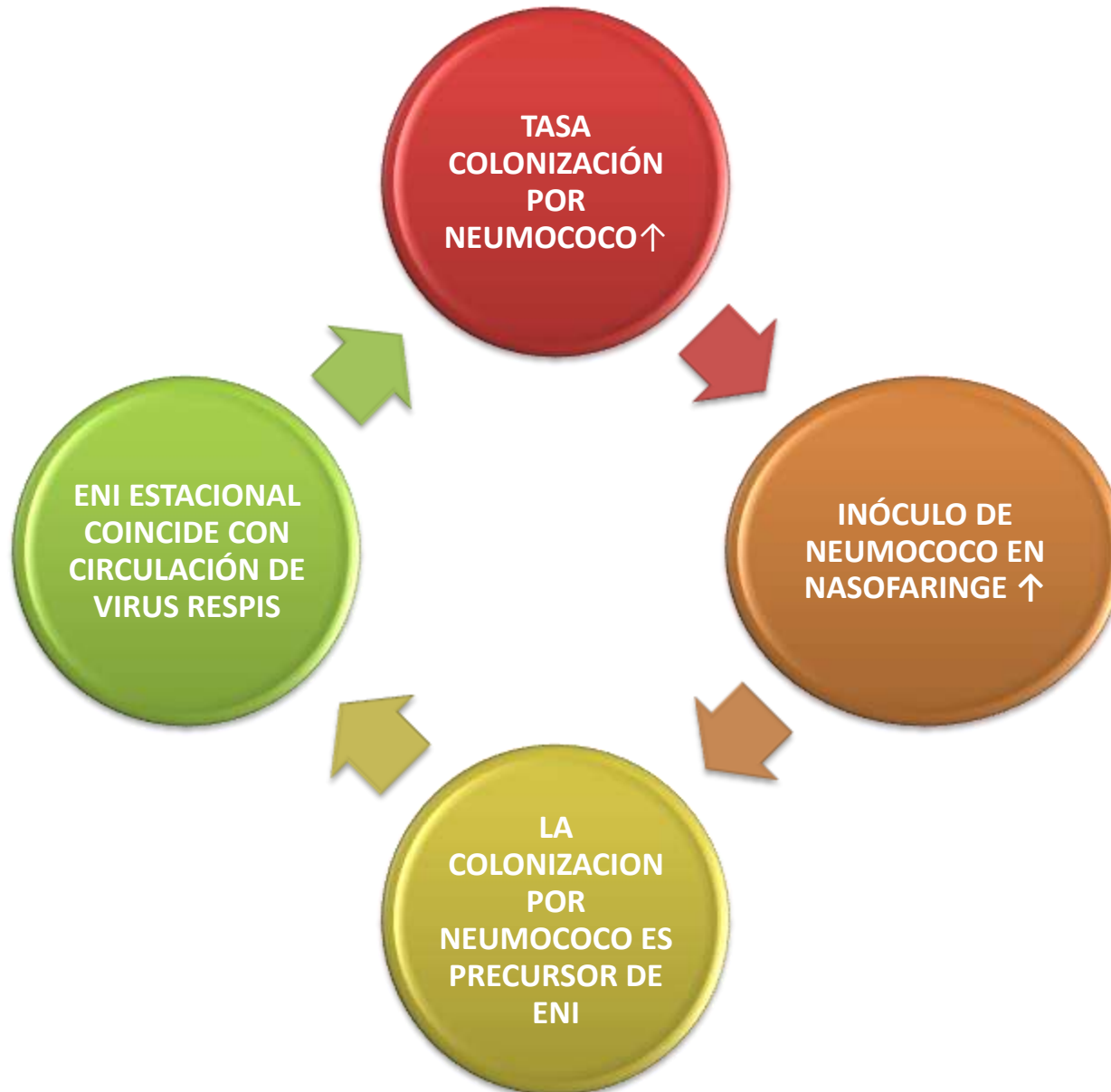
- Estudios clínicos

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

	Gripe	VRS	Adenovirus Metapneumovirus humanos, V.parainfluenza
Favorece la neumonía neumocócica	++++		++++
Favorece colonización OF por neumococo en ratas convivientes	++++		
Densidad bacteriana neumococo ↑ en otitis media	++++		
La Neuraminidasa viral estimula neuraminidasa neumocócica (adherencia ↑ a epitelio bronquial)	++++	++++	++++
Actividad TLR ↓ ↓	++++	++++	
Producción de IFN-I ↑ ↑ (alfa y beta)	++++	++++	
Producción de IFN-II ↑ ↑ (gamma)	++++	++++	
Riesgo de bacteriemia x neumococo		++++	

ESTUDIOS POBLACIONALES

Estudios epidemiológicos y ecológicos sobre la coinfección por virus respiratorios y neumococo



“Estudios etiológicos de neumonía”

- Era pre-vacunal

- 13-49% de los niños con neumonía neumocócica tuvieron co-infección viral

Claesson BA et al. Infect Dis J 1989

- 11-48% de los adultos con neumonía neumocócica tuvieron co-infección viral

Maxwell ES. J Clin Invest 1949

- Inóculo nasofaríngeo de neumococo superior en niños con neumonía y co-infección por virus respis (gripe, VRS o rinovirus)

Vu HT et al. Pediatr Infect Dis J 2011

Infección bacteriana del tracto respiratorio en el contexto de infección por Virus respiratorio sincitial

Interacción entre
neumo y VRS en
otitis media en
niños

Coinfección neumo-
VRS en niños
correlaciona con
gravedad

16-35% de pac hospi
por VRS tuvieron
coinfección por
neumococo

La ENI aumentó 7
veces en niños < 2a si
antec. previo de
hospi por VRS

Gripes pandémicas

Estudios premortem

- Neumo causa más prevalente de NAC en la pandemia de gripe (H3N2) (1968/69)
Schwarzman SW Ann Inter Med 1971
- *S.aureus* 28% en gripe estacional vs.8% en 12 meses previos
Schwarzman SW Ann Inter Med 1971
- La gripe estacional (H1N1) es factor predisponente de N. neumocócica en niños
O'Brien KL. CID 2000
- La colonización NF por neumococo comporta mayor mortalidad de la gripe pandémica H1N1 (2009) incluso en pac de bajo riesgo (5-65)
Palacios G et al. PlosOne 2009
- ↑ hospitalización por NAC neumocócica entre 5 y 65 a durante el otoño que circuló la gripe A (H1N1) 2009.
Weinberger DM et al. J Infect Dis 2012

Estudios postmortem

- Neumococo es la 1ª causa de neumonía bacteriana 2ª en pandemia de gripe H1N1 (1918/1919)
Brundage JF et al. Emerging Infect Dis 2008
- *S.aureus* en NAC 2ª en pandemia de gripe A (H2N2) (1857/1958)
Mores DM et al. J Infect Dis 2008.
- Gripe A (H3N2) (1968/69)??
Mores DM et al. J Infect Dis 2008
- Coinfección bacteriana jugó un papel en los casos mortales de Gripe A (H1N1)(2009). Neumococo 13-42%
CDC and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009



Germans Trias i Pujol
Hospital
Institut Català de la Salut



Vall d'Hebron
Hospital

Corporació

Parc Taulí



IMPACTO DE LA GRIPE A PANDÉMICA (H1N1) 2009 (GAP) EN LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA (ENI)

Acrónimo: IANEU

M.L.Pedro-Botet, J.Burgos¹, M.Luján², M.Gimenez, J.Rello¹,
A.Planes¹, D. Fontanals², I.Casas, L.Mateu, P. Zuluaga, C.
Ardanuy³, M. Sabrià Leal.

H. Germans Trias i Pujol Badalona

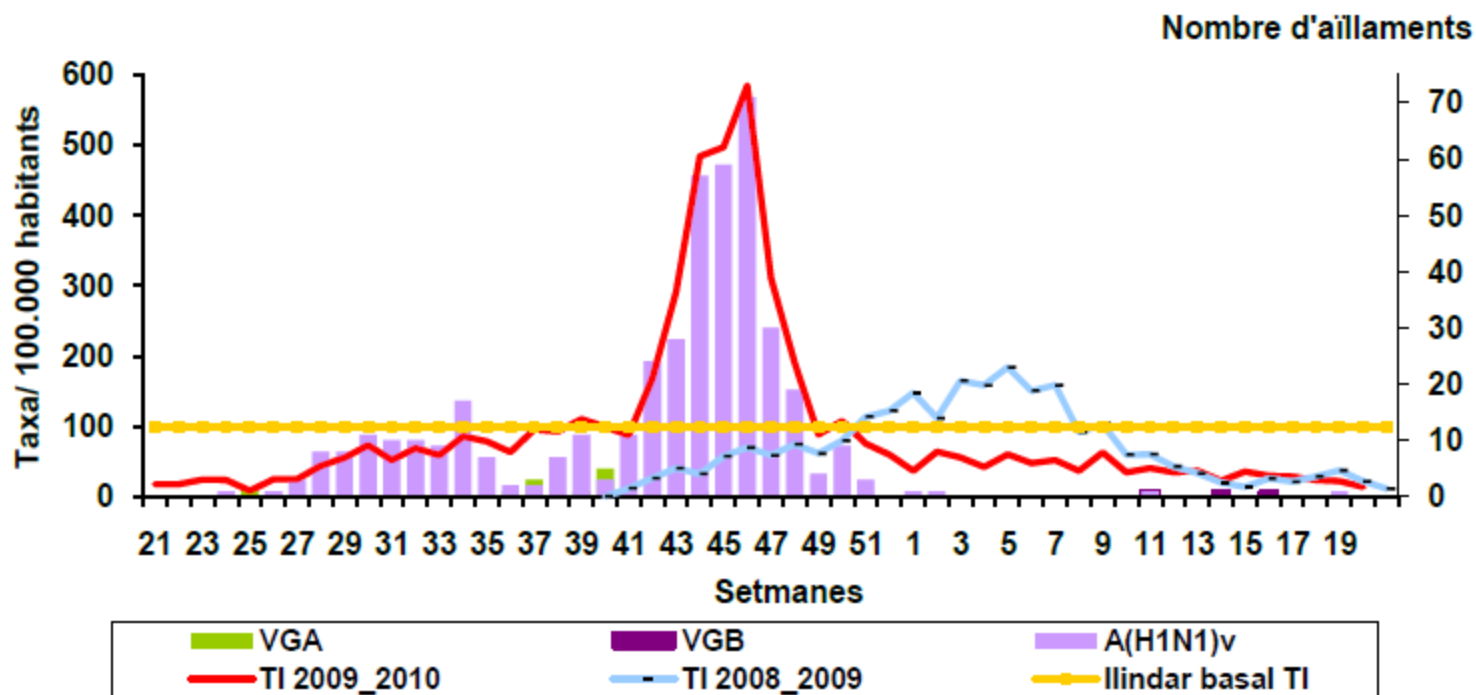
¹ Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

² Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí

³ H. de Bellvitge

Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERES.

Figura 6a. Taxa d'incidència de síndrome gripal i nombre d'aïllaments de virus de la grip A i B. Dades procedents de la xarxa sentinella. Setmanes 21(2009)-20 (2010)*



<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir3157/plapidirac.pdf>. Accessed 26 April 2010.

Hipótesis

- La distribución así como las características epidemiológicas y demográficas de la ENI durante el periodo epidémico de la gripe A en 2009 fueron distintas a las observadas durante el mismo periodo en 2008 y 2010.

OBJETIVOS

- 1. Describir las características epidemiológicas y demográficas de la ENI durante el periodo epidémico de la Gripe A (H1N1) del 2009 y compararlas con los mismos periodos de los años 2008 y 2010.**
- 2. Analizar la tendencia en la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* durante el periodo epidémico de la Gripe A (H1N1) del 2009 y compararla con la registrada durante los mismos periodos de los años 2008 y 2010.**

PACIENTES Y MÉTODO

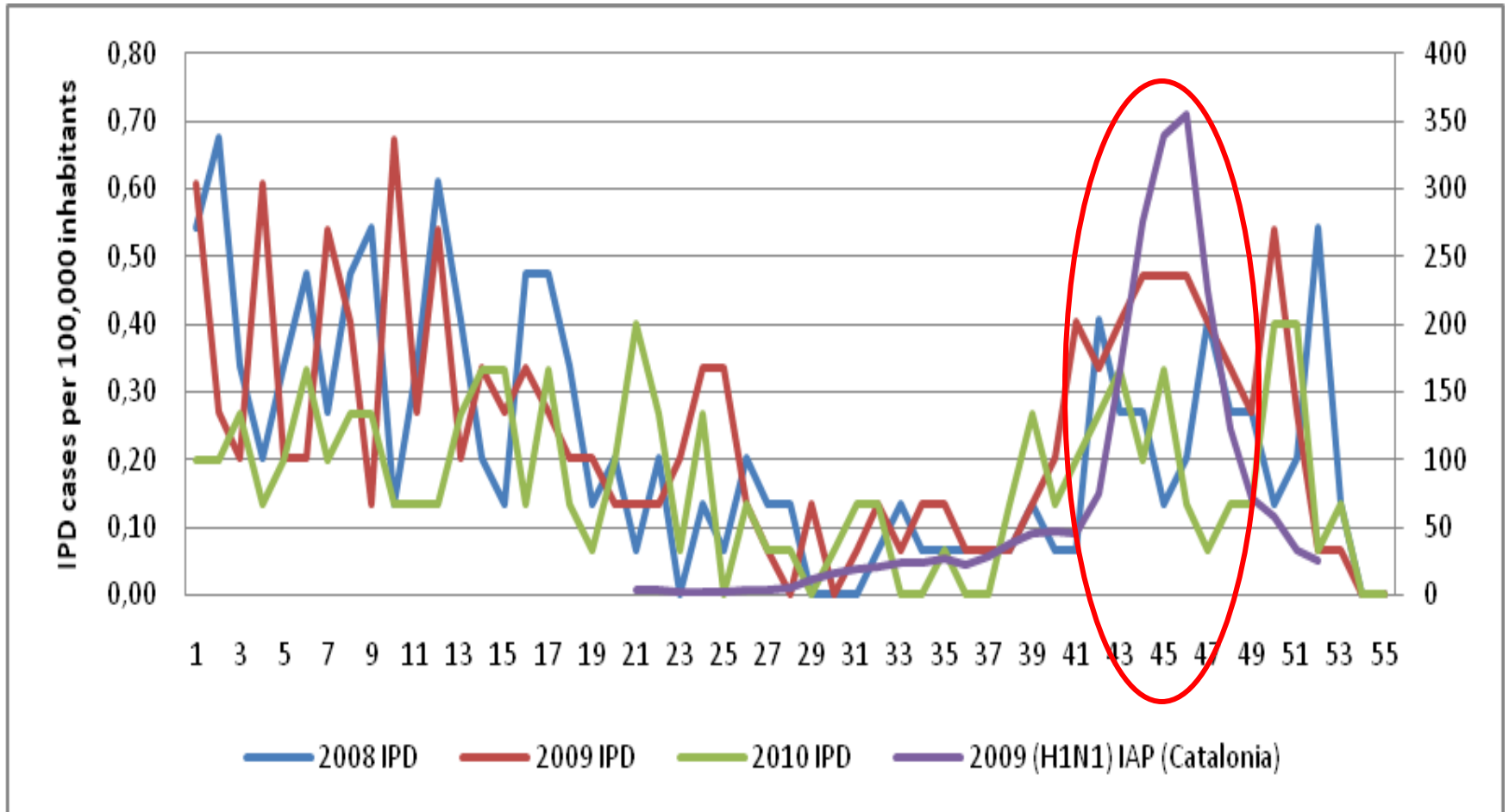
- **Diseño:** Estudio prospectivo, observacional, comparativo y multicéntrico
- **Lugar:** Hospital *Germans Trias i Pujol* (HGTiP) de Badalona, H. *Vall d Hebrón* (HVH) de Barcelona y H. *Corporació Parc Taulí* de Barcelona.
- **Periodo del estudio:** semanas 42 a 48 de los años 2008 (12.10.09-29.11.09), 2009 y 2010.
- **Pacientes:** >18 años con ENI; aislamiento de *S. pneumoniae* en muestras estériles; como sangre, LCR, liquido pleural, líquido ascítico o articular y humor acuoso.
- **Método:** casos de ENI detectados en cada hospital y comunicados por el microbiólogo durante la semana 42 a 48 de 2009. Estos datos fueron comparados con los obtenidos entre el 12 de octubre y el 29 de noviembre de 2008 y 2010, respectivamente.
- Las cepas de *S. pneumoniae* fueron serotipadas por la técnica de Quellung.
- Las cepas de *S. pneumoniae* ATCC 6303 y *S. pneumoniae* ATCC 49619 fueron utilizadas como cepas control.
- La distribución de los serotipos identificados durante las 7 semanas del 2009 fue comparada con la correspondiente a los mismos periodos de 2008 y de 2010, con especial énfasis en los serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente.
- Periodo epidémico de la Gripe A (H1N1): semanas con incidencia de GAP > 100 casos/10⁵.
- **Análisis estadístico:** programa estadístico SPSS para Windows, versión 14.0 (SPSS), EpiInfo, versión 6.0 y SAS, version 9.2. Cualitativas x Fisher y Chi square, cuantitativas por ANOVA y Kruskal-Wallis. Casos e incidencia de ENI por regresión de Poisson (PROC GLIMMIX) durante periodo de estudio (7 sems).

RESULTADOS

Incidencia anual y periodo de estudio (7 sems) de la ENI en 2008, 2009 y 2010

	2008	2009	2010	p
Población área de estudio	1.476.293	1.483.781	1.500.000	NS
Casos ENI/año	182	203	139	
Casos ENI Sems 42 a 48	29 (15,9%)	43 (21,1%)	22 (15,8%)	0.3
Incidencia ENI/año	12,32	13,68	9,26	
Incidencia ENI Sems 42 a 48	1,96	2,89	1,46	0.02

Incidencia de ENI por semana y año en adultos mayores de 18 años



Características epidemiológicas y demográficas de la ENI durante el periodo de estudio (sems 42-48) de 2008, 2009 y 2010.

	2008	2009	2010	P
Número de casos	29	43	22	
Edad	59,5(27-78)	53,5(17-95)	68(42-88)	0,004
Sexo (varones)	22(75,9)	23(53,5)	13(59,1)	NS
Vacunación previa antineumocócica	7/25(28)	14/32(43,8)	6/18(33,3)	NS
Indicación de vacunación	20(68,9)	28(65,1)	21(95,4)	0,03
Adquisición de la Infección				
Comunidad	25/29(86,2)	36/43(83,7)	18/22(81,8)	
Nosohusial	4/29(13,8)	6/43(14)	3/22(13,6)	
Nosocomial	0	1/43(2,3)	1/22(4,5)	NS
Síndrome clínico				
Neumonía	27/29(93,1)	34/43(79,1)	20/22(90,9)	NS
Meningitis	1/29(3,4)	4/43(9,3)	2/22(9,1)	NS
Sepsis 1 ^a	0	2/43(4,7)	0	NS
Empiema pleural	6/29(20,7)	5/43(11,6)	1/22(4,5)	NS
Peritonitis	1/29(3,4)	1/43(3,4)	0	NS
Endocarditis	0	1/43(3,4)	0	NS

Factores de riesgo y enfermedades de base de la ENI durante el periodo de estudio (sems 42-48) de 2008, 2009 y 2010.

	2008	2009	2010	P
Tabaquismo	18/29(62,1)	25/43(58,1)	11/22(50)	NS
Enolismo Crónico	6/29(20,7)	8/43(18,6)	3/22(13,6)	NS
Al menos una de los siguientes	19/29(65,5)	27/43(62,8)	20/22(90,9)	0,05
Diabetes	4/21(19)	3/22(13,6)	3/10(30)	NS
Neoplasias hematológicas	0	3/43(7)	3/22(13,6)	0,06
Neoplasias Solidas	6/29(20,7)	7/43(16,3)	3/22(13,6)	NS
Neumopatía crónica	4/28(14,3)	12/43(27,9)	9/22(40,9)	NS
Enf. neurológica	3/22(13,6)	6/43(14)	3/22(13,6)	NS
Inmunosupresores	7/29(24,1)	7/42(16,3)	6/22(27,3)	NS
Insuficiencia cardiaca	4/28(14,3)	4/43(9,3)	8/22(36,4)	0,02
Cirrosis hepática	2/28(7,1)	8/43(18,6)	4/22(18,2)	NS
Insuficiencia renal crónica	0	1/43(2,3)	5/22(22,7)	0,002
Infección por VIH	2/29(6,9)	6/43(14)	1/22(4,5)	NS
Transplante de órgano sólido	0	1/43(2,3)	1/22(4,5)	NS
Transplante de progenitores hematopoyéticos	1/29(3,4)	1/43(2,3)	0	NS

Evolución de la ENI durante el periodo de estudio (sems 42-48) de 2008, 2009 y 2010

	2008	2009	2010	P
FINE (>3) (en caso de neumonía)	6/13(40,6)	7/13(40,6)	5/15(33,3)	NS
Al menos una de las siguientes complicaciones	20/29(69)	26/43(60,5)	17/22(77,3)	NS
Shock séptico	6/29(20,7)	9/43(20,9)	6/22(27,3)	NS
Ingreso en UCI	5/29(17,2)	11/43(25,6)	7/22(31,8)	NS
Insuficiencia respiratoria	14/29(48,3)	22/43(51,2)	11/22(50)	NS
Ventilación mecánica	1//29(3,4)	6/43(14)	5/22(22,7)	NS
Infiltrados bilobares en caso de neumonía	12/27(44,4)	12/34(35,3)	6/20(30)	NS
Derrame pleural en caso de neumonía	8/27(29,6)	8/34(23,5)	4/20(20)	NS
Muerte relacionada a los 30 días	1/29(3,4)	8/43(18,6)	3/22(13,6)	NS
Días al exitus desde diagnóstico (rango)+/-DE	29	3,5 (1-15)	3,6 (2-7)	NS

DATOS MICROBIOLÓGICOS (sems 42-48) 2008, 2009 y 2010

	2008	2009	2010	Global
Hemocultivo	29/29(100)	38/43(88,3)	21/22(95,4)	88/94(93,6)
Otros	5/29(17,2)	9/43(20,9)	5/22(22,7)	19/94(20,2)
Antigenuria neumo serie global	18/23(78,2)	18/27(66,6)	9/15(60)	45/65(69,2)
Antigenuria neumo pac. con neumonía	18/23(78,2)	17/26(65,3)	8/14(57,1)	43/63(68,2)
Gripe A pandémica (H1N1) 2009	NA	3/30(10)	NA	3/30(10)

Distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* (periodo estudio 2008, 2009 y 2010)

Serotype	2008	2009	2010	Overall
1	7/28(25)	1/35(2.9)	0	8/84(9.5)
3	4/28(14.3)	2/35(5.7)	5/21(23.8)	11/84(13.1)
5	0	3/35(8.6)	0	3/84(3.6)
6C	0	0	1/21(4.8)	1/84(1.2)
7F	5/28(17.9)	2/35(5.7)	1/21(4.8)	8/84(9.5)
8	0	1/35(2.9)	0	1/84(1.2)
9V*	0	3/35(8.6)	0	3/84(3.6)
9N	1/28(3.6)	1/35(2.9)	1/21(4.8)	3/84(3.6)
10A	0	1/35(2.9)	0	1/84(1.2)
12F	0	1/35(2.9)	2/21(9.5)	3/84(3.6)
13	0	4/35(11.4)	0	4/84(4.8)
14*	3/28(10.7)	1/35(2.9)	0	4/84(4.8)
15A	0	1/35(2.9)	0	1/84(1.2)
16F	1/28(3.6)	2/35(5.7)	0	3/84(3.6)

17F	1/28(3.6)	0	1/21(4.8)	2/84(2.4)
19A	4/28(14.3)	3/35(8.6)	4/21(19)	11/84(13.1)
19F*	0	0	1/21(4.8)	1/84(1.2)
22F	0	1/35(2.9)	1/21(4.8)	2/84(2.4)
23B	1/28(3.6)	2/35(5.7)	1/21(4.8)	4/84(4.8)
23A	0	0	1/21(4.8)	1/84(1.2)
24F	0	0	1/21(4.8)	1/84(1.2)
29	0	0	1/21(4.8)	1/84(1.2)
33F	0	1/35(2.9)	0	1/84(1.2)
35B	1/28(3.6)	0	0	1/84(1.2)
36	0	4/35(11.4)	0	4/84(4.8)
49	0	1/35(2.9)	0	1/84(1.2)

Se serotiparon 84 cepas
 94%(79/84) no incluidos en PCV-7
 73,8%(62/84) incluidos en PPV-23

* Sts incluidos en PCV-7

LIMITACIONES

- Nº de casos limitado
- ANF para gripe A no se realizó en un nº significativo de pacientes
- No se registraron ni embarazo ni índice de masa corporal
- Los pacientes del área pudieron haber acudido a otros centros
- Asociación entre Gripe A y ENI no necesariamente implica causalidad ya que es posible que no se hayan determinado factores no conocidos en aquel momento

CONCLUSIONES

- **Coincidiendo con la pandemia de gripe A (H1N1, 2009), se observa un cambio en la distribución de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en adultos en 2009, en 3 hospitales situados en un área de Barcelona, lo que sugiere una relación estrecha entre gripe y ENI.**
- **Este estudio multicéntrico demuestra que una pandemia de gripe puede asociarse a cambios importantes en las características individuales de los pacientes susceptibles de desarrollar una ENI así como en el serotipo y tal vez en la virulencia de *S. pneumoniae* lo que sin duda trascendió en la evolución y la mortalidad de la enfermedad.**
- **En el caso de que se produjera una nueva pandemia de gripe, se debería considerar ampliar la cobertura de la sanidad pública en las indicaciones de la vacunación antineumocócica y antigripal así como extremar el cumplimiento de las mismas.**