"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. Insituto de Salud 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

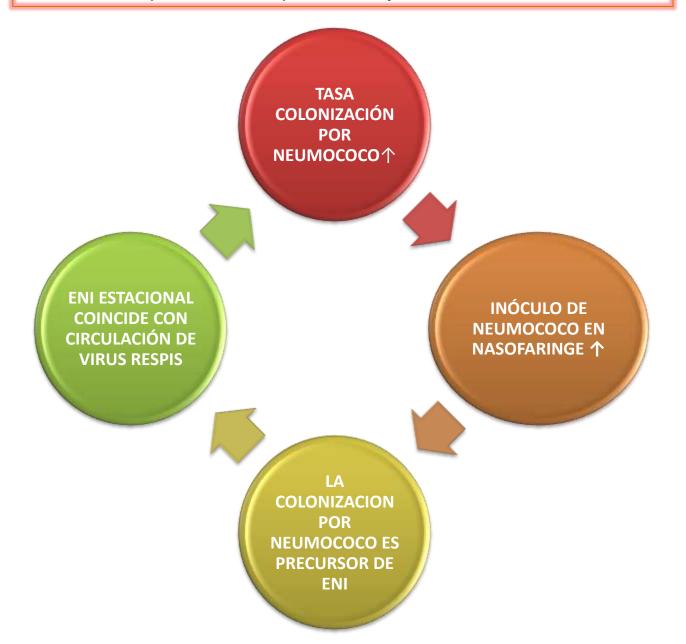
- Estudios epidemiológicos
- Estudios randomizados sobre eficacia cruzada de las vacunas antigripal y antineumocócica
- Estudios clínicos

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

	Gripe	VRS	Adenovirus Metapneumovirus humanos, V.parainfluenza
Favorece la neumonía neumocócica	++++		++++
Favorece colonización OF por neumo en ratas conviventes	++++		
Densidad bacteriana neumo 个 en otitis media	++++		
La Neuraminidasa viral estimula neuraminidasa neumocócica (adherencia 个a epitelio bronquial)	++++	++++	++++
Actividad TLR↓↓	++++	++++	
Producción de IFN-I个个 (alfa y beta)	++++	++++	
Producción de IFN-II 个个 (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 FS. J Clin Invest 1949

 Inóculo nasofaríngeo de neumococo superior en niños con neumonía y co-infección por virus respis (gripe, VRS o rinovirus) 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 neumococica entre 5 y 65 a durante el otoño que circuló la gripe A (H1N1) 2009.

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



Parc Taulí

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

Acrónimo: IANEU

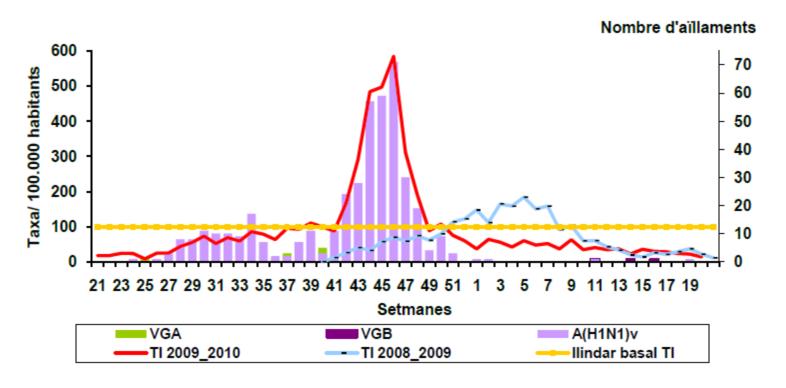
M.L.Pedro-Botet, J.Burgos¹, M.Luján², M.Gimenez, J.Rello¹, A.Planes¹, D. Fontanals², I.Casas, L.Mateu, P. Zuluaga, C. Ardanuy³, M. Sabrià Leal.

> 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.



de Barcelona

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/htlm/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

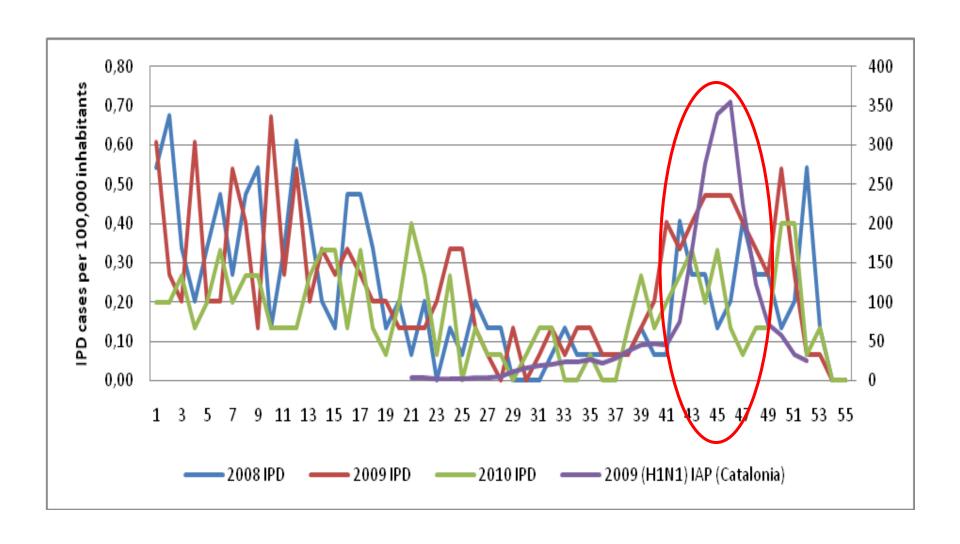
- **Diseño:** Estudio prospectivo, observacional, comparativo y multicéntrico
- Lugar: Hospital Germans Trias i Pujol (HGTiP) de Badalona, H. Vall d Hebrón (HVH) de Barcelona y H. Corporació Parc Taulí de Barcelona.
- Periodo del estudio: semanas 42 a 48 de los años 2008 (12.10.09-29.11.09), 2009 y 2010.
- **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>100casos/10⁵.
- Análisis estadístico: programa estadístico SPSS para Windows, versión 14.0 (SPSS), Epilnfo, 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	р
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	Р
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 Nosohusial Nosocomial	25/29(86,2) 4/29(13,8) 0	36/43(83,7) 6/43(14) 1/43(2,3)	18/22(81,8) 3/22(13,6) 1/22(4,5)	NS
Síndrome clínico				
Neumonía Meningitis Sepsis 1 ^a Empiema pleural Peritonitis Endocarditis	27/29(93,1) 1/29(3,4) 0 6/29(20,7) 1/29(3,4) 0	34/43(79,1) 4/43(9,3) 2/43(4,7) 5/43(11,6) 1/43(3,4) 1/43(3,4)	20/22(90,9) 2/22(9,1) 0 1/22(4,5) 0	NS NS NS NS NS 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	Р
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	Р
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.