

Enfermedad Neumocócica Invasora en la era de las Nuevas Vacunas Conjugadas

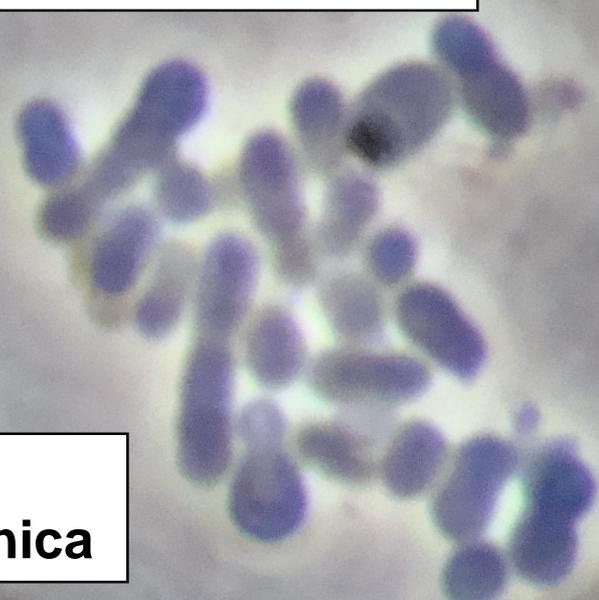
XXVII Curso de Avances en Antibioterapia
Hospital de la Princesa 4 de Marzo de 2014

Juan Carlos Sanz
Unidad de Microbiología Clínica

Comunidad de Madrid



LABORATORIO REGIONAL DE SALUD PÚBLICA



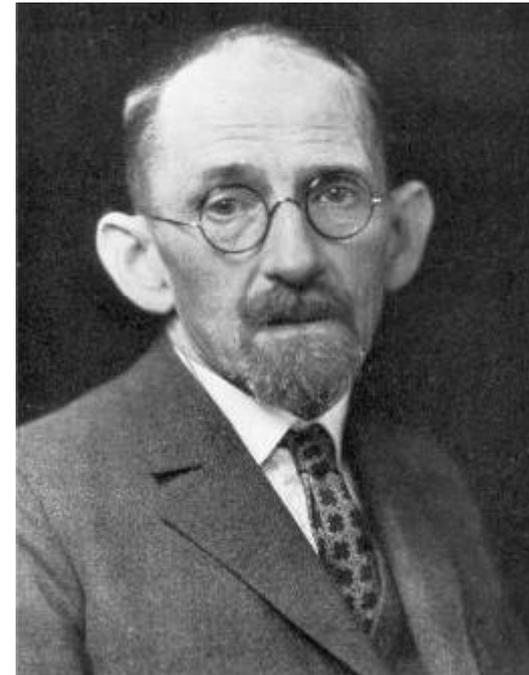
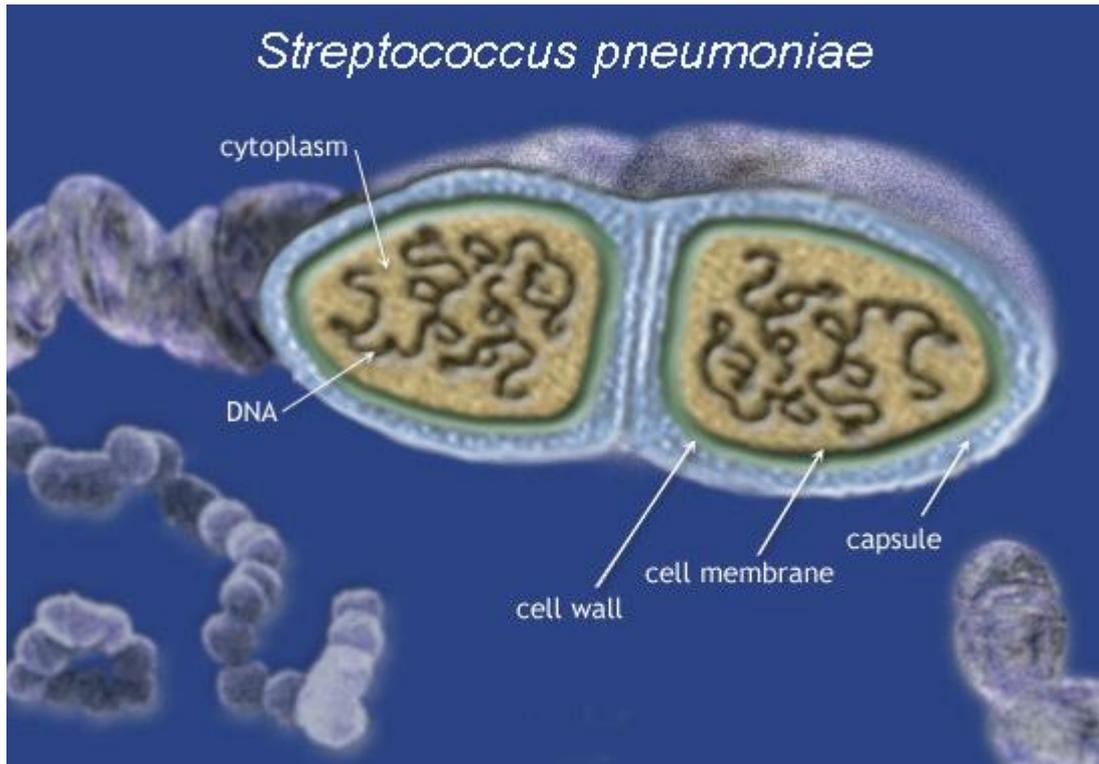
Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo **capsulado*

Según las características antigénicas del **polisacárido capsular los neumococos se clasifican en serotipos**

1µm



La primera descripción de serotipos de neumococo fue publicada por **Fred Neufeld en 1902**

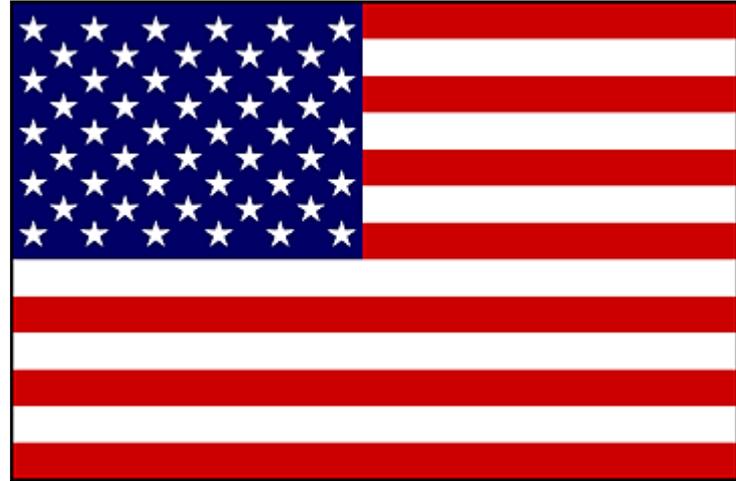


Fred Neufeld
1869 (Danzig) 1945 (Berlin)

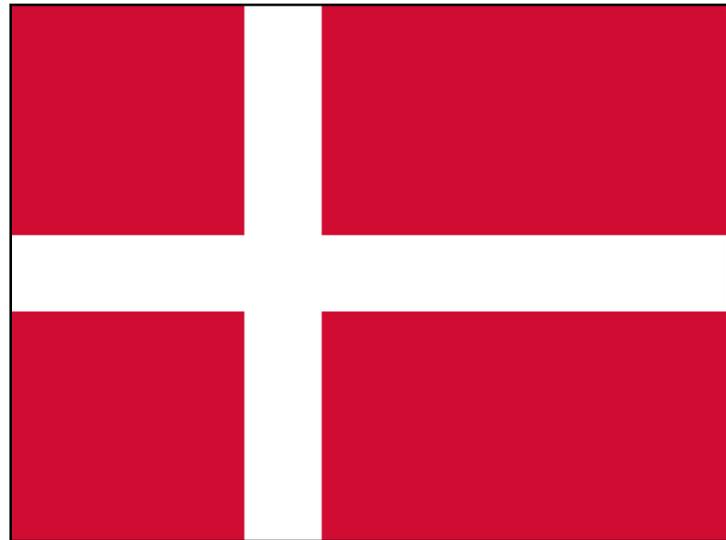
Neufeld, F (1902). Ueber die agglutination der pneumokokken und uber die theorien der agglutination. Zeitschrift fur Hygiene Infektionskrankheiten: 54–72.

Existen dos sistemas de **nomenclatura** para designar estos serotipos: el **sistema Danés** y el sistema **Americano**

En el sistema Americano los serotipos se designan con un **número correlativo según el orden de su descripción**

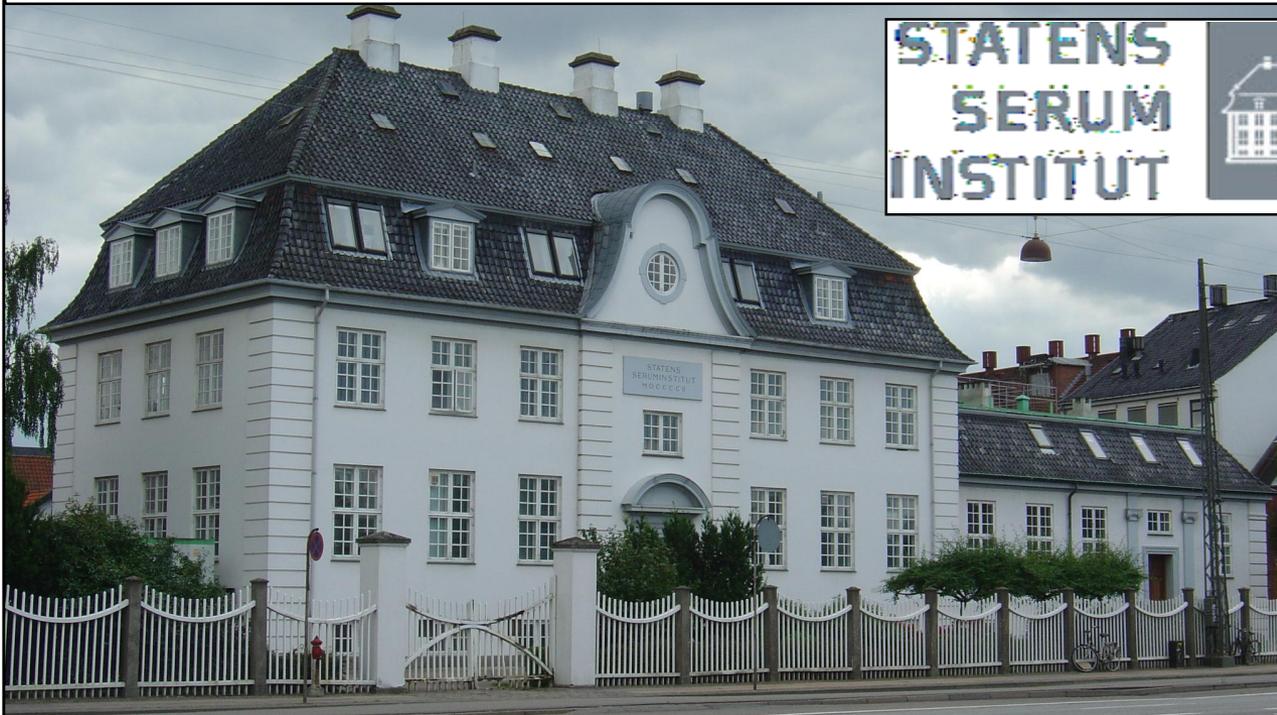


Este sistema ha quedado en desuso y ha sido **relegado por el sistema Danés**



El Sistema Danés se ha beneficiado de la producción y distribución de reactivos de tipado de neumococo

Statens Serum Institut (Copenhague) se creó en 1902 con el propósito de producir sueros con fines diagnósticos y terapéuticos

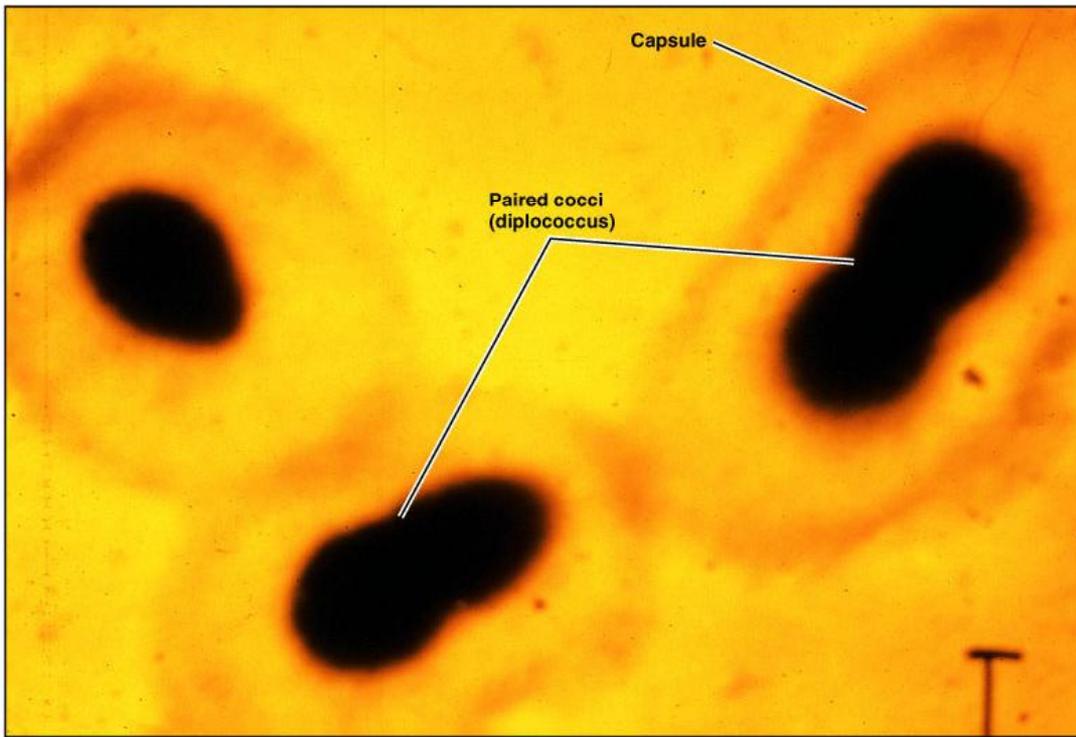


Los sueros de esta institución han sido (y continúan siendo) los más empleados a nivel mundial para tipado de neumococo

Este hecho ha determinado que habitualmente se siga el esquema danés de tipado

El sistema Danés se basa en la reactividad cruzada de los antígenos capsulares entre diferentes serotipos

Según este sistema los serotipos que presentan reactividad cruzada entre sí (similaridad antigénica) son asignados a un mismo serogrupo



En el sistema Danés los actuales 94 serotipos se encuadran en un total de 46 serogrupos

Designados con un número del 1 al 48

Los números 26 y 30 quedan vacantes sin ningún serogrupo asignado

Sistema Danés

La **nomenclatura** para la clasificación de serotipos viene definida por:

Un **número** que designa el serogrupo (y el serotipo para serogrupos con un solo serotipo)

Serogrupo 8 y Serotipo 8

Y, en ocasiones, por **una letra MAYUSCULA** (para serogrupos con varios serotipos)

Serogrupo 7 y Serotipo 7F

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

No existen los serogrupos 26 ni 30

En aquellos **serogrupos con un único serotipo** (como por ejemplo e 8) la **nomenclatura danesa de serogrupo y serotipo coincide**

8

7F

En aquellos **serogrupos con varios serotipos** (como el 7) cada serotipo se denomina con el **número de serogrupo acompañado de una letra mayúscula**

La **primera letra suele ser la F** (del inglés *first*) y a continuación **A, B, etc.** (ejemplo 7F, 7A, 7B, 7C)

Como **excepciones a esta regla general en los serogrupos 6, 9 y 20 no existe el serotipo F** (serotipos 6A, 6B, 6C y 6 y 20A y 20B respectivamente)

6A, 9A, 20A

A new pneumococcal serotype, 11E, has variably inactivated *wcjE* gene

Juan J. Calix² and Moon H. Nahm, MD^{1,2}

¹ Department of Pathology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294

² Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294

Abstract

Recently two serologically and biochemically distinct subtypes, designated 11A α and 11A β , were discovered among serotype 11A isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Sequence comparison of the capsular polysaccharide synthesis (*cps*) loci of the two subtypes identified disruption of the *wcjE* gene, a putative O-acetyltransferase, as the genetic hallmark of the 11A β phenotype. Directed disruption of *wcjE* in vitro in an 11A α strain switched the strain to the 11A β phenotype, confirming the role of the gene in the divergence between the subtypes. Furthermore, sequences from seven 11A β clinical strains each contained unrelated disruptive mutations in the *wcjE* gene, displaying an unprecedented degree of genetic heterogeneity in a pneumococcal serotype. We propose to name the 11A α subtype as serotype 11A and the 11A β subtype as 11E, a new serotype. Our findings also suggest that the diversity of pneumococcal capsule is much greater than it was previously recognized.

El serogrupo con un mayor número de serotipos es el 11 (seis: 11F,11A,11B,11C,11D,11E) el único con un serotipo E

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

El serogrupo 33 cuenta con 5 serotipos (33F,33A,33B,33C,33D)

En el resto de serogrupos el Número de serotipos varía en tre 1 y 4)

La **nomenclatura del serogrupo 9** es especial y difiere completamente con el resto de serogrupos



Prince Valdemar of Denmark (1858-1939)

En este serogrupo se siguió un **léxico basado en un criterio histórico**

Los serotipos de este serogrupo se denominan:

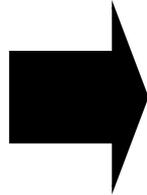
9A

9L (en homenaje a Lederle)

9N (en homenaje a Neufeld)

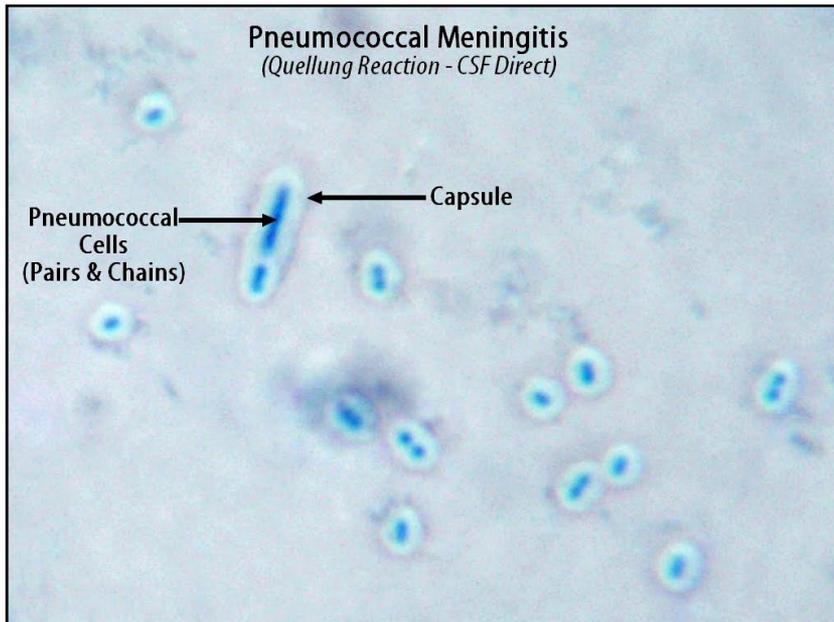
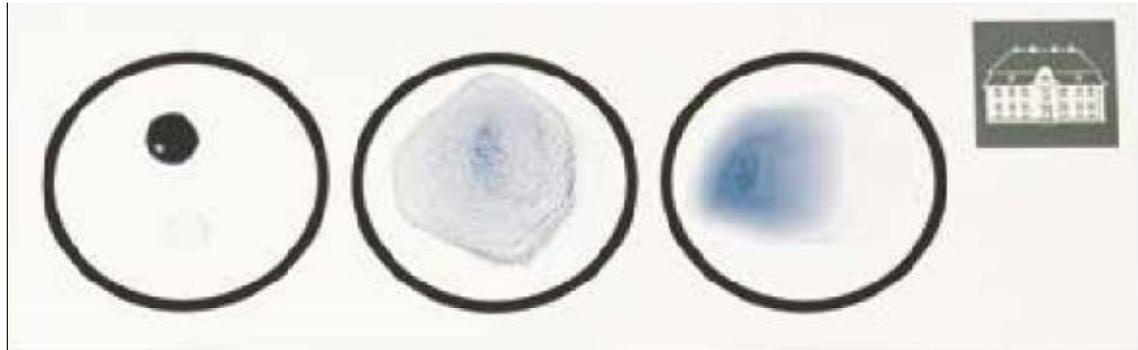
9V (en memoria del príncipe danés Valdemar, fallecido por una neumonía bacteriémica y en quien se aisló la primera cepa perteneciente a este serotipo)

Identificación
de serotipos



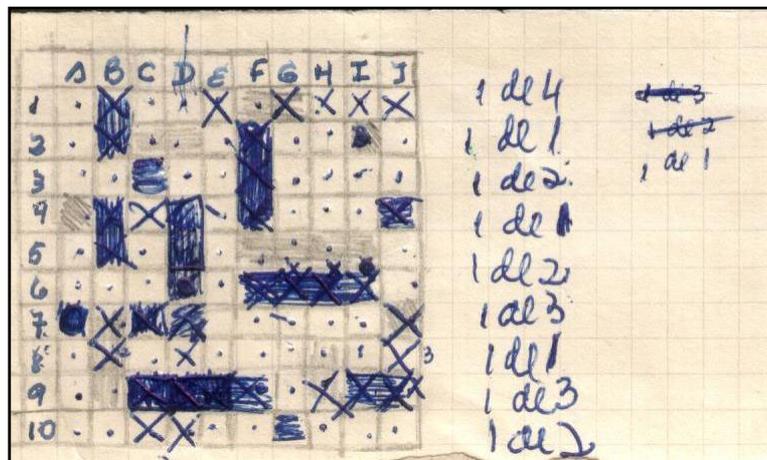
Antisueros de “**pool**” (combinados serogrupo)
Antisueros de **serogrupo** (Ej. 11)
Antisueros de **serotipo** (Ej. 1)
Antisueros de **factor** (su combinación determina la letra mayúscula del serotipo: Ej 19A)

Los antisueros de “**pool**” están disponibles para su uso como reactivos de **aglutinación por partículas de látex sensibilizadas**: **pooles** de suero

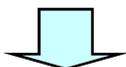


Otros antisueros (grupo, tipo y factor) están disponibles para su uso en el **test de Quellung** (método de referencia para el serotipado de neumococo)

Pooles de suero: combinaciones en tablero (juego de “los barquitos”)



Pool C+ y P+: serogrupo 7

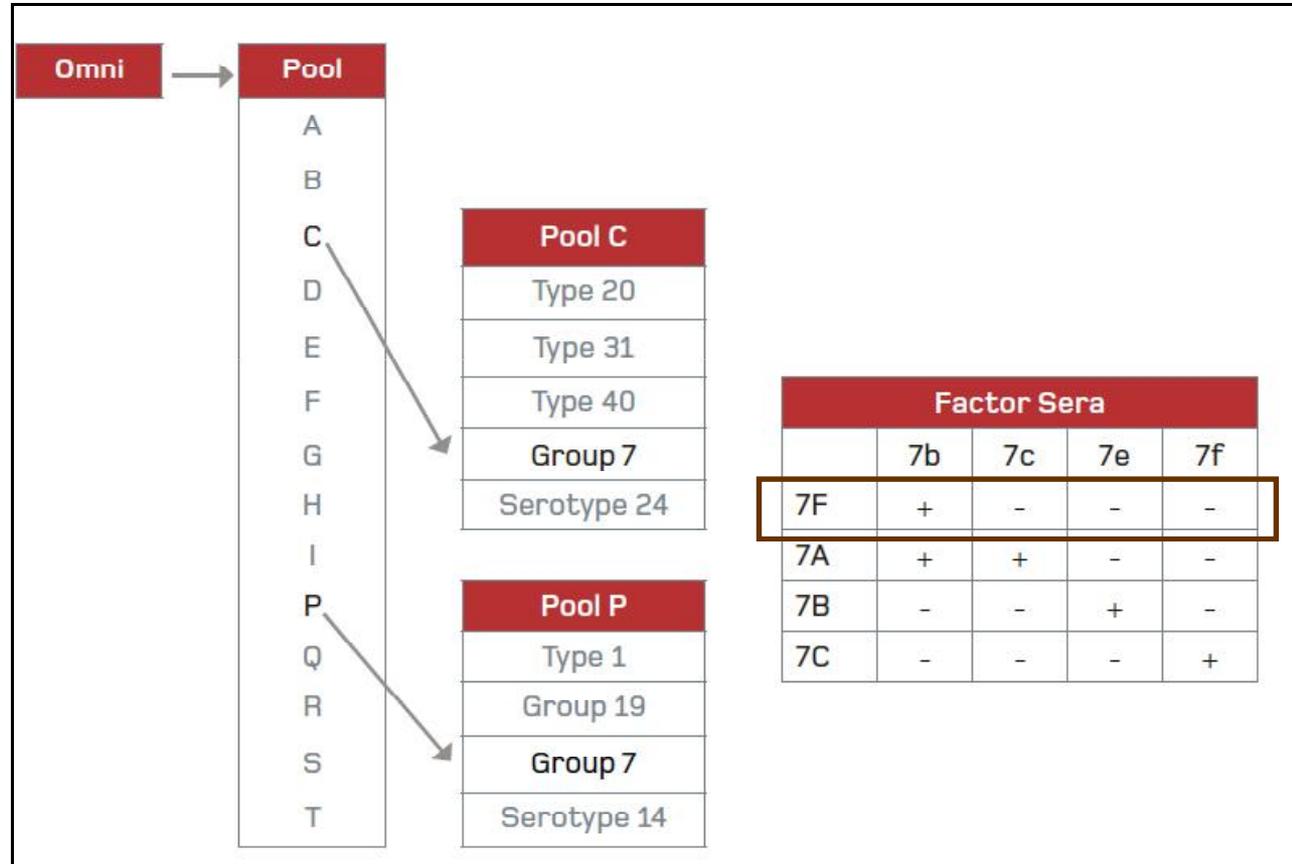


Serogrupos (serotipos)						
	P	Q	R	S	T	Otros no incluidos en vacunas
A	1	18 (18F,18A, 18B,18C)	4	5	2	
B	19 (19F,19A, 19B,19C)	6 (6A, 6B)	3	8		
C	7 (7F,7A,7B, 7C)				20	24 (24F,24A,24B), 31, 40
D			9 (9A,9L, 9N,9V)		11 (11F,11A, 11B,11C, 11D)	16 (16F,16A), 36, 37
E			12 (12F,12A, 12B)	10 (10F,10A, 10B,10C)	33 (33F,33A, 33B,33C, 33D)	21, 39
F				17 (17F,17A)	22 (22F,22A)	27, 32 (32F,32A), 41 (41F,41A)
G						29, 34, 35 (35F, 35A, 35B, 35C), 42, 47
H	14	23 (23F,23A, 23B)		15 (15F,15A, 15B,15C)		13, 28 (28F,28A)
I						25 (25F, 25A), 38, 43, 44, 46, 48



Como ejemplo, el serogrupo 7 reacciona con los *pooles* C y P

En serogrupos con varios serotipos como el 7, el test de Quellung se lleva a cabo con **antisueros de “factor” (factores)**



Factor 7b+ y 7c-, 7e-, 7f-: serotipo 7F

Estos factores se denominan con un número y una letra minúscula

La letra minúscula no necesariamente corresponde con la letra mayúscula de ese serotipo

Un mismo factor puede reaccionar con varios serotipos (por ejemplo el factor 7b da resultados positivos para los serotipos 7F y 7A)

Suero de factor	Reacciona con serotipos	Suero de factor	Reacciona con serotipos
6a	33D	18e	18F,18B,18C
6b	6A	18f	18F
6c	6B	19b	19F
7b	7F,7A	19c	19A
7c	7A	19f	19C
7e	7B	20b	33A
7f	7C	22b	22F
7h	19B,19C	22c	22A
9b	9L,9N	23b	23F
9d	9A,9V	23c	23A
9e	9N	23d	23B
9g	9V	24c	24A
10b	10F,10B,10C	24d	24F,24A
10d	10A,10B	24e	24B
10f	10C	25b	25F
11b	11F,11B,11C,11D	25c	25A
11c	11A,11C,11D	28b	28F
11f	11B,11C	28c	28A
11g	11F,11B	29b	35B
12b	12F,12B	32a	32F,32A
12c	12A,12B	32b	32A
12e	12B	33b	33F,33A
15b	15F,15B	33e	(33F),(33A),33C
15c	15F,15A	33f	33B,(33C),33D
15e	15B,15C	35a	35F,35A,35B,35C
15h	15B	35b	35F
16b	16F	35c	35A,35B,35C
16c	16A	41a	41F,41A
17b	17F	41b	41F
17c	17A	42a	35C
18c	18F,18C	43b	47A
18d	18A	47a	47F,47A

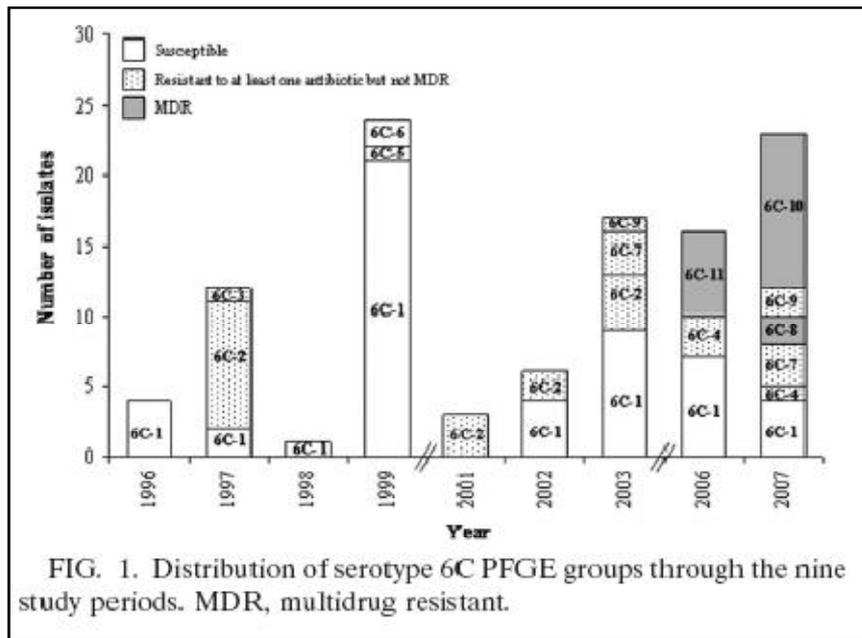
Un serotipo puede reaccionar con varios factores:

Factor	SEROTIPO																											
	6A	6B	7A	7F	9N	9V	10A	10B	10C	10F	11A	11B	11C	11D	11F	12A	12B	12F	15A	15B	15C	15F	16A	16F	17A	17F	18C	18F
6b	■																											
6c		■																										
7b			■	■																								
7c			■																									
9e					■																							
9g						■																						
10b							■	■	■																			
10d							■	■	■	■																		
11b												■	■	■	■													
11c												■																
11f												■	■	■														
11g												■		■														
12b																	■	■	■									
12c																■												
12e																	■											
15b																				■			■					
15c																				■				■				
15e																					■	■						
15h																					■							
16b																									■			
16c																								■				
17b																										■		
17c																										■		
18c																											■	■
18f																												■

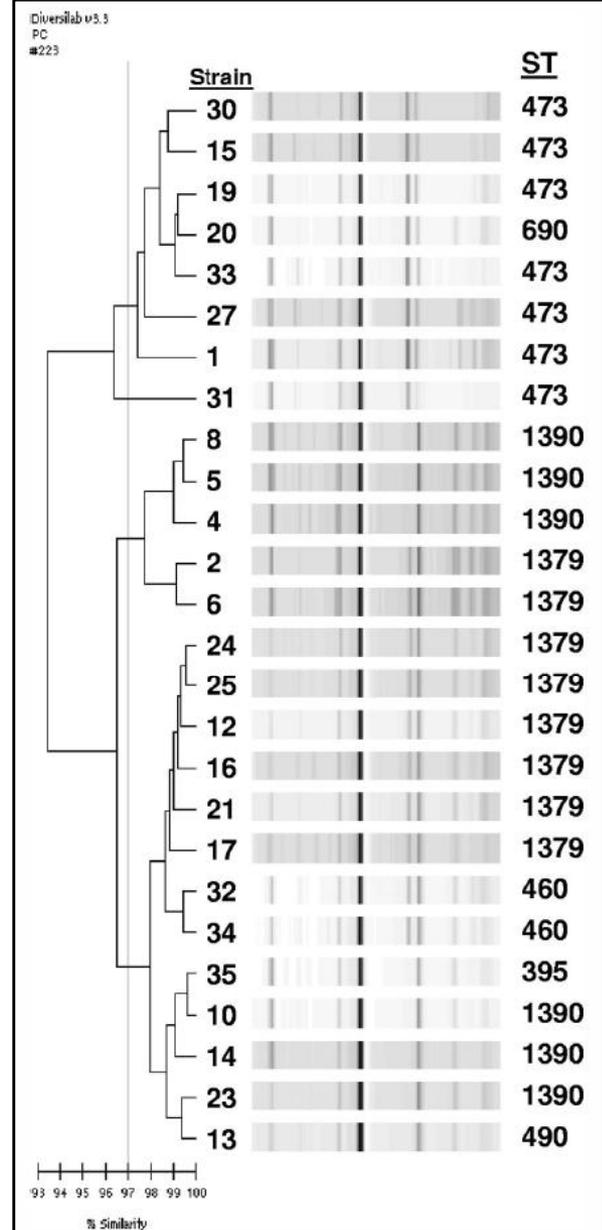
Los resultados combinados para varios factores definen la letra mayúscula del serotipo (por ejemplo el serotipo 11B es positivo a los factores 11b, 11f y 11g pero negativo a 11c)

Inicialmente, los nuevos serotipos 6C y 6D sólo eran identificables mediante el uso de métodos moleculares

El serotipo 6C está estrechamente relacionado con el 6A



- Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2007 Apr;45(4):1225-33. Epub 2007 Jan 31.
- Jin P, Kong F, Xiao M, Oftadeh S, Zhou F, Liu C, Russell F, Gilbert GL. First report of putative *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D among nasopharyngeal isolates from Fijian children. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200(9):1375-80.
- Nunes S, Valente C, Sá-Leão R, de Lencastre H. Temporal trends and molecular epidemiology of recently described serotype 6C of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2009 Feb;47(2):472-4.



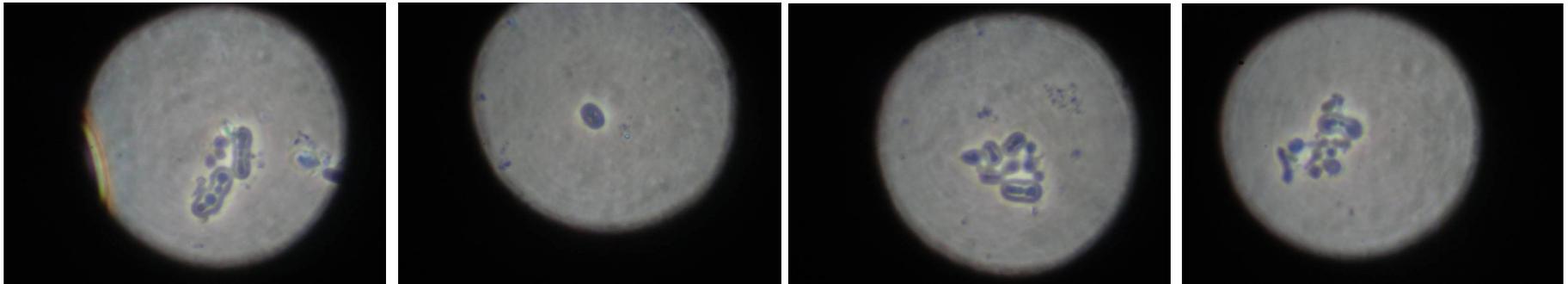
Sin embargo, **se han desarrollado nuevos antisueros (factores) que permiten la identificación mediante el test de Quellung** (referencia de serotipado)



Factor 6d

Serotipo	Factor 6b (antes de 2009)	Factor 6b (a partir de 2009)	Factor 6c	Factor 6d
6A	+	+	-	-
6B	-	-	+	-
6C	+	-	-	+
6D	-	-	+	+

Serotipo 6C: test de Quellung positivo para el factor 6d



- Lambertsen L, Kerrn MB. Test of a novel *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C type specific polyclonal antiserum (factor antiserum 6d) and characterisation of serotype 6C isolates in Denmark. *BMC Infect Dis.* 2010 Sep 24;10:282.

- Oftadeh S, Satzke C, Gilbert GL. Identification of newly described *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D by use of the Quellung reaction and PCR. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep;48(9):3378-9.

En el caso de Serogrupo 20, por el momento **no existen antisueros (factores)** que permitan la diferenciación de los serotipos 20A y 20B

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 287, NO. 33, pp. 27885–27894, August 10, 2012
© 2012 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Published in the U.S.A.

Biochemical, Genetic, and Serological Characterization of Two Capsule Subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 Strains

DISCOVERY OF A NEW PNEUMOCOCCAL SEROTYPE[®]⁵

Received for publication, May 10, 2012, and in revised form, June 18, 2012. Published, JBC Papers in Press, June 26, 2012, DOI 10.1074/jbc.M112.380451

Juan J. Calix[†], Richard J. Porambo⁵, Allison M. Brady[†], Thomas R. Larson[‡], Janet Yother[‡], Chitrananda Abeygunwardana^{5¶}, and Moon H. Nahm^{†||1}

Background: Structural and molecular investigations of *Streptococcus pneumoniae* serotype 20 have revealed inconsistencies.

Results: We discovered structurally divergent capsule structures that antigenically behave like serotype 20.

Conclusion: Serotype 20 strains can be segregated into serotypes 20A and 20B based on their distinct capsule structures.

Significance: Discovery and characterization of subtypes within this historically significant serogroup are essential for vaccine efficacy studies.

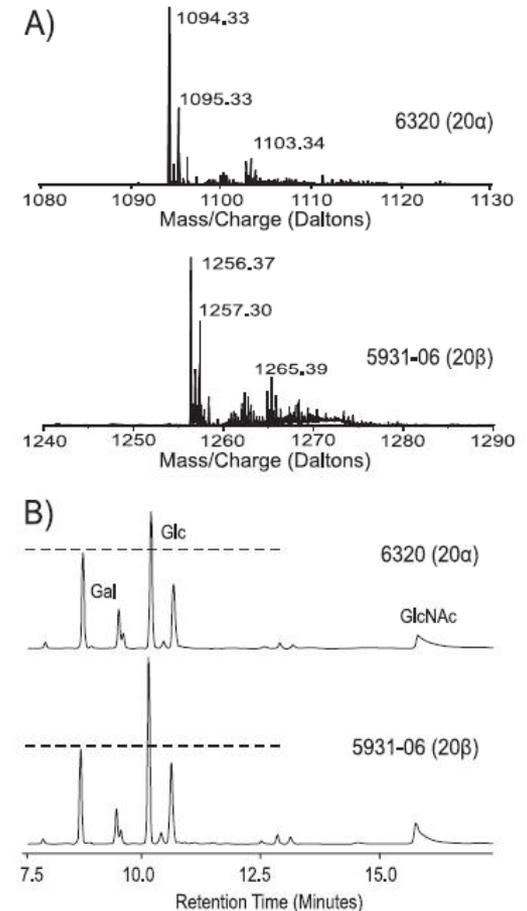
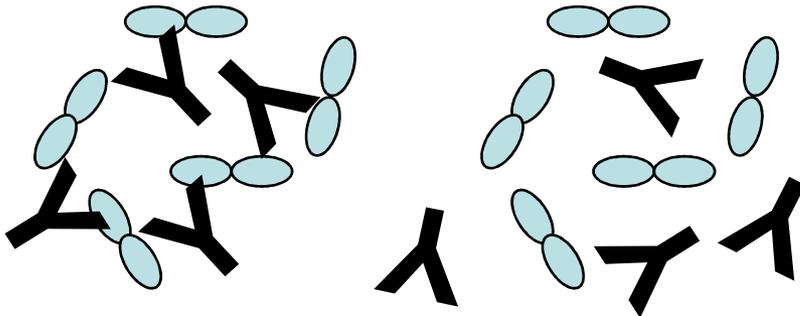


FIGURE 2. Differences in glycosidic content between 20 α and 20 β . The mass spectrometry spectra (A) and GC chromatograms (B) of PS purified from strains 6320 (top panels) and 5931-06 (bottom panels) are shown. The mass/charge values of the three most intense signals are listed in each spectrum in A. In B, signals corresponding to Gal, Glc, and GlcNAc are labeled in the top chromatogram. Dashed lines are drawn at the highest intensity values of Gal in each sample, for comparison.

La identificación de serotipos de *S. pneumoniae* en el Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid (LRSP) se basa en el uso combinado y secuencial de **aglutinación por látex y test de Quellung**)

Agglutination por látex: muy útil como método inicial de identificación de serogrupo



Serogrupos (serotipos)						
	P	Q	R	S	T	Otros incluidos no en vacunas
A	1	18 (18F,18A, 18B,18C)	4	5	2	
B	19 (19F,19A, 19B,19C)	6 (6A, 6B)	3	8		
C	7 (7F,7A,7B, 7C)				20	24 (24F,24A,24B), 31, 40
D			9 (9A,9L, 9N,9V)		11 (11F,11A, 11B,11C, 11D)	16 (16F,16A), 36, 37
E			12 (12F,12A, 12B)	10 (10F,10A, 10B,10C)	33 (33F,33A, 33B,33C, 33D)	21, 39
F				17 (17F,17A)	22 (22F,22A)	27, 32 (32F,32A), 41 (41F,41A)
G						29, 34, 35 (35F, 35A, 35B, 35C), 42, 47
H	14	23 (23F,23A, 23B)		15 (15F,15A, 15B,15C)		13, 28 (28F,28A)
I						25 (25F, 25A), 38, 43, 44, 46, 48



Identificación a nivel de serotipo: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 14 y 20

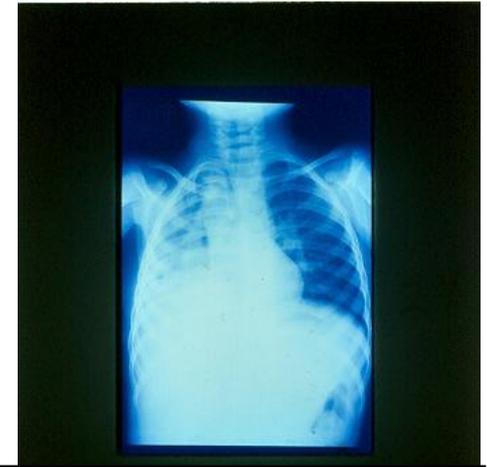
Identificación a nivel de serogrupo (6, 7, 9, 11, 12, 10, 15, 17, 18, 19, 22, 23, y 33) requieren el test de Quellung

Direct Serogrouping of *Streptococcus pneumoniae* Strains in Clinical Samples by Use of a Latex Agglutination Test[▽]

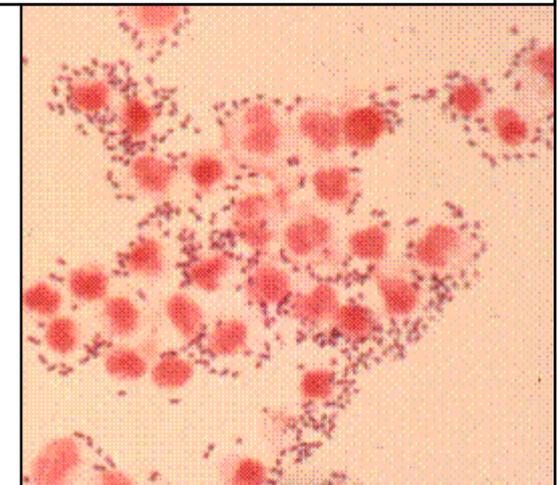
Juan Carlos Sanz,^{1,2*} Esther Culebras,³ Esther Ríos,³ Iciar Rodríguez-Avial,³ Isabel Wilhelmi,⁴ Belén Ramos,¹ María Ordobás,⁵ and Juan José Picazo³

Unidad de Microbiología Clínica, Laboratorio Regional de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Madrid, Spain¹; CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP),² Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid,³ and Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés,⁴ Spain; and Servicio de Epidemiología, Comunidad de Madrid, Madrid, Spain⁵

La técnica de aglutinación por látex es aplicable al serotipado parcial (serogrupo) realizado directamente en muestras clínicas normalmente estériles



Sospecha clínica de infección neumocócica



Con cultivo negativo (diplococos Gram+ sin crecimiento)

TABLE 2. Distribution of results from reference and agglutination methods

Serogroup determined by latex agglutination test applied directly to clinical sample(s) (no. of samples)	Type of clinical sample (no. of samples)	Serotype(s) of isolated strain(s) (no. of strains)	Serotype determined by PCR analysis of clinical sample(s) (no. of samples)
1 (13)	Blood (6) Pleural fluid (7)	1 (6)	1 (7)
3 (6)	Blood (3) Pleural fluid (3)	3 (3)	3 (3)
5 (2)	Blood (2) Pleural fluid (1)	5 (2)	5 (1)
6 (2)	Blood (1) Pleural fluid (2)	6B (1)	6A/B/C ^a (2)
7 (4)	Blood (3) Pleural fluid (1)	7F (3)	7F (1)
8 (5)	Blood (5)	8 (5)	
9 (2)	Blood (3)	9N (1), 9V (2)	
10 (1)	Blood (1)	10A (1)	
11 (1)	Blood (1)	11A (1)	
12 (2)	Blood (2)	12F (2)	
14 (2)	Pleural fluid (1) CSF (1)	14 (1)	14 (1)
15 (3)	Blood (2) CSF (1)	15B (2) 15C (1)	
19 (11)	Blood (7) Pleural fluid (4)	19A (7)	19A (4)
20 (1)	Blood (1)	20 (1)	
22 (1)	Blood (1)	22F (1)	
23 (3)	Blood (1) Pleural fluid (1) CSF (1)	23B (1) 23B (1) 23B (1)	Not determined ^b (1)
33 (1)	Blood (1)	33 ^c (1)	
13 or 28 ^c (1)	Blood (1)	13 (1)	
24, 31, or 40 ^c (1)	Blood (1)	24F (1)	
25, 38, 43, 44, 45, 46, or 48 ^c (2)	Blood (2)	25A (2)	

^a Strains were not classified at the serotype level.

^b Serotypes 1, 3, 5, 6A/B, 7F, 14, 15A, and 15F were excluded.

^c Strain(s) was not classified at the serogroup level by the latex agglutination method.

Test de Quellung (método de referencia para la confirmación de serotipos)

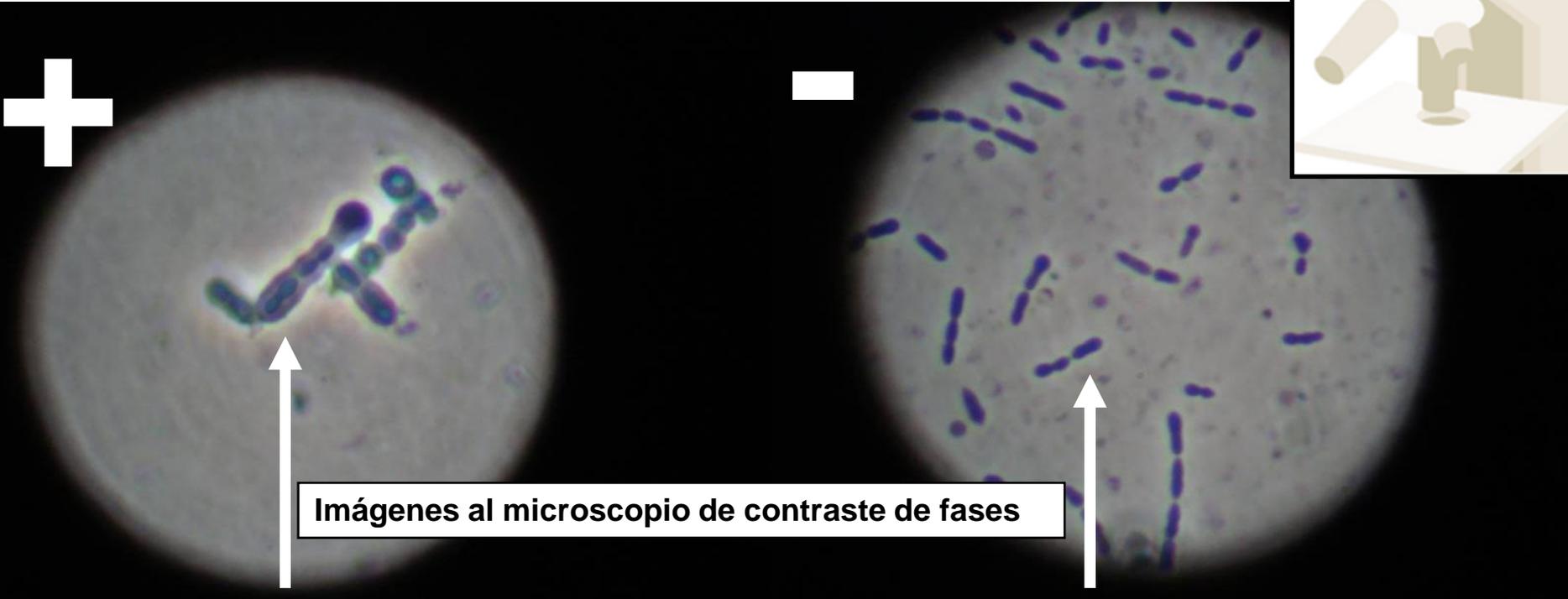
serotipos 6A, 6B, 7F, 7A, 7B, 7C, 9A, 9L, 9N, 9V, 11F, 11A, 11B, 11C, 11D, 12F, 12A, 12B, 10F, 10A, 10B, 10C, 15F, 15A, 15B, 15C, 17F, 17A, 18F, 18A, 18B, 18C, 19F, 19A, 19B, 19C, 22F, 22^a, 23F, 23A, 23B, y 33F, 33A, 33B, 33C, 33D)

Consiste en una **reacción de precipitación entre antisueros específicos y el antígeno polisacárido** de la bacteria que **hace visible la cápsula** cuando se observa al microscopio



+

-



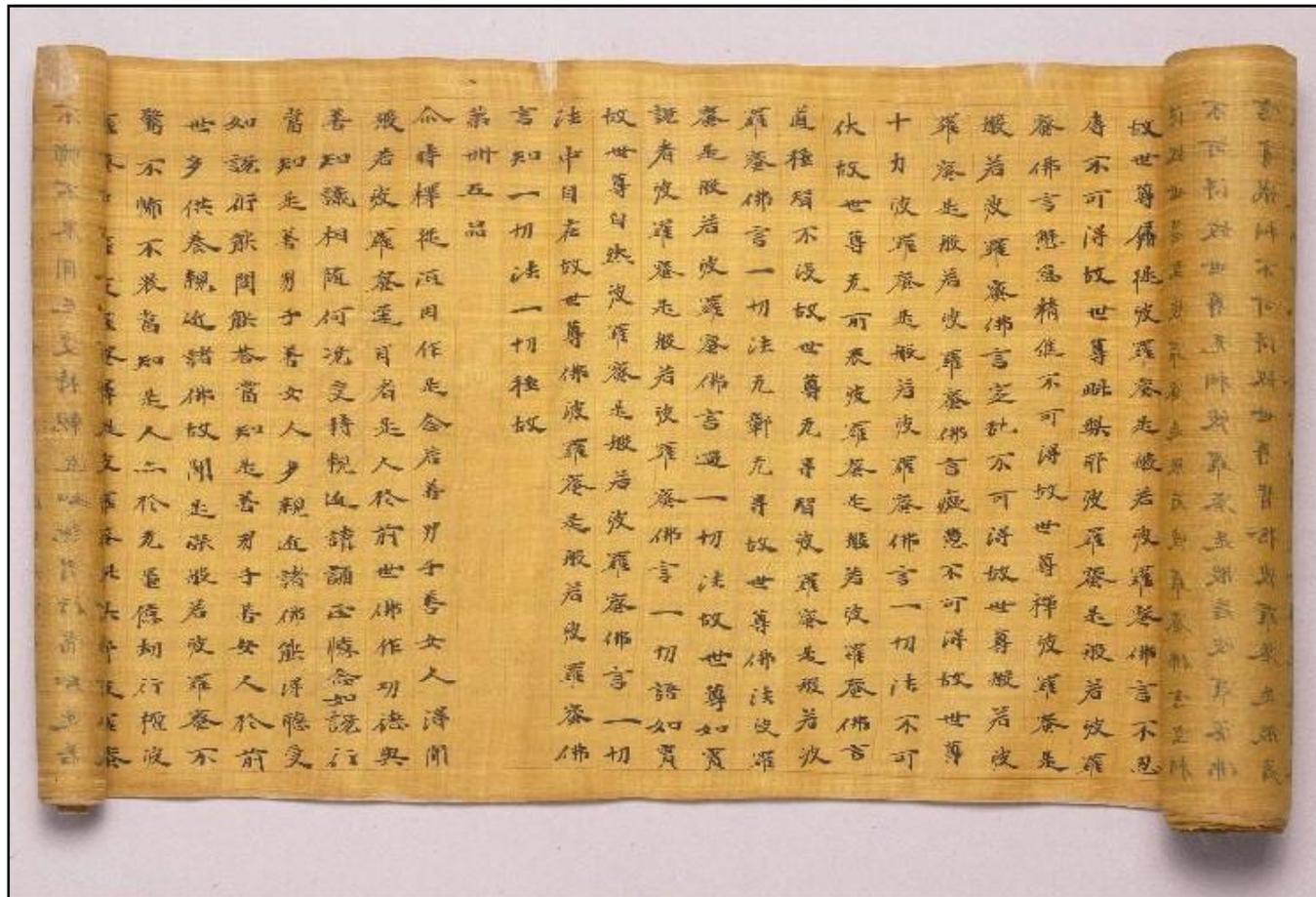
Imágenes al microscopio de contraste de fases

Reacción positiva:

"engrosamiento capsular" diplococos grandes (aspecto de vaina), aglutinados

Reacción negativa:

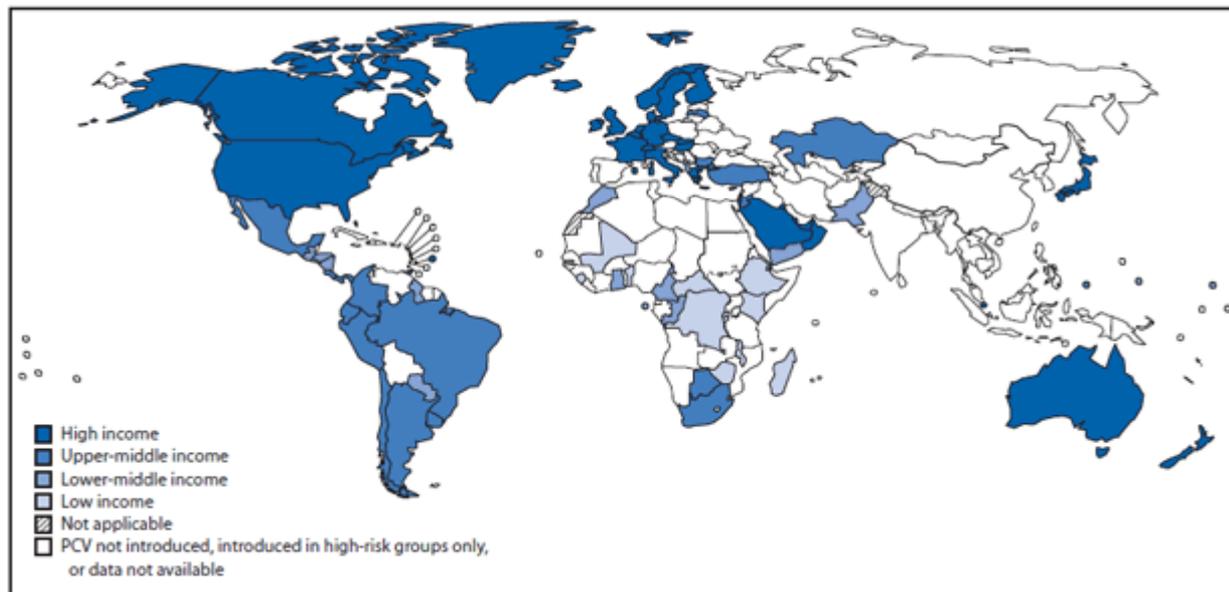
no hay "engrosamiento capsular", diplococos nítidos, pequeños y dispersos



¿Por qué serotipar
neumococos?

Porque la enfermedad neumocócica invasora (ENI) es una infección prevenible por vacunación

Countries that have introduced pneumococcal conjugate vaccines in their national Immunization programs, by income status* — worldwide, 2012

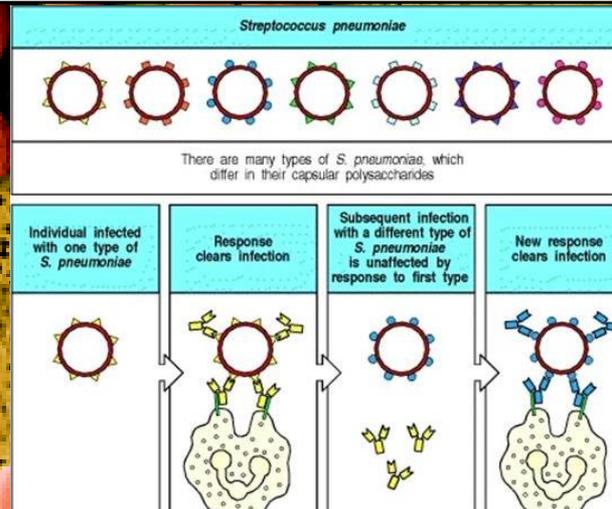
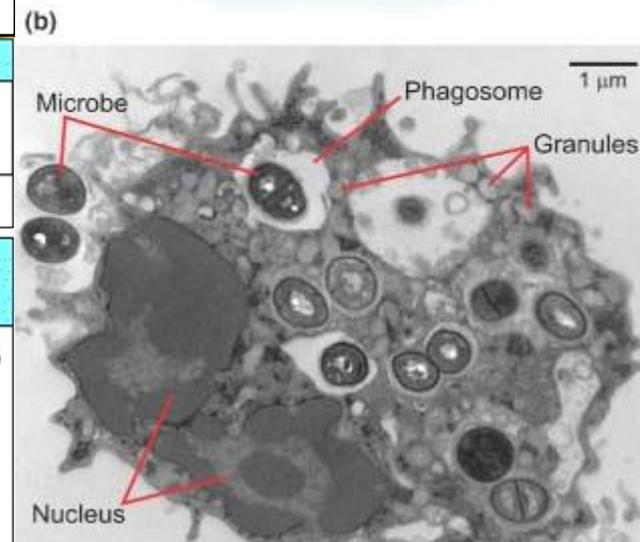
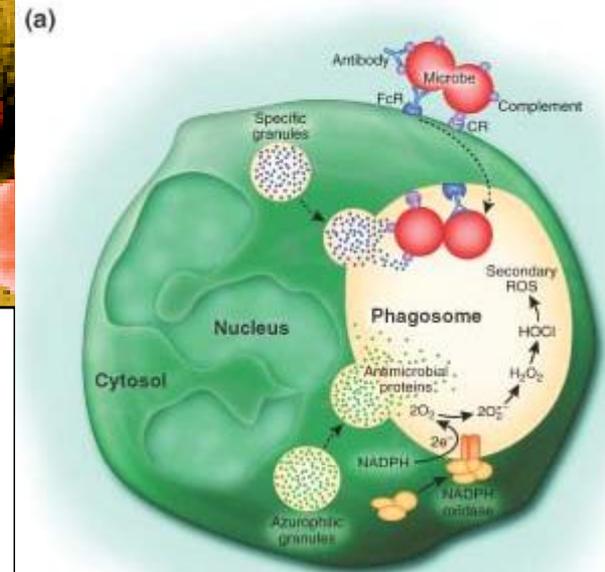


Data sources: World Health Organization/Immunization Vaccines and Biologicals/Expanded Programme on Immunization 2013 database, and World Bank list of economies (July 2012).

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). April 26, 2013 / 62(16);308-311.

La respuesta inmune es específica para el polisacárido capsular

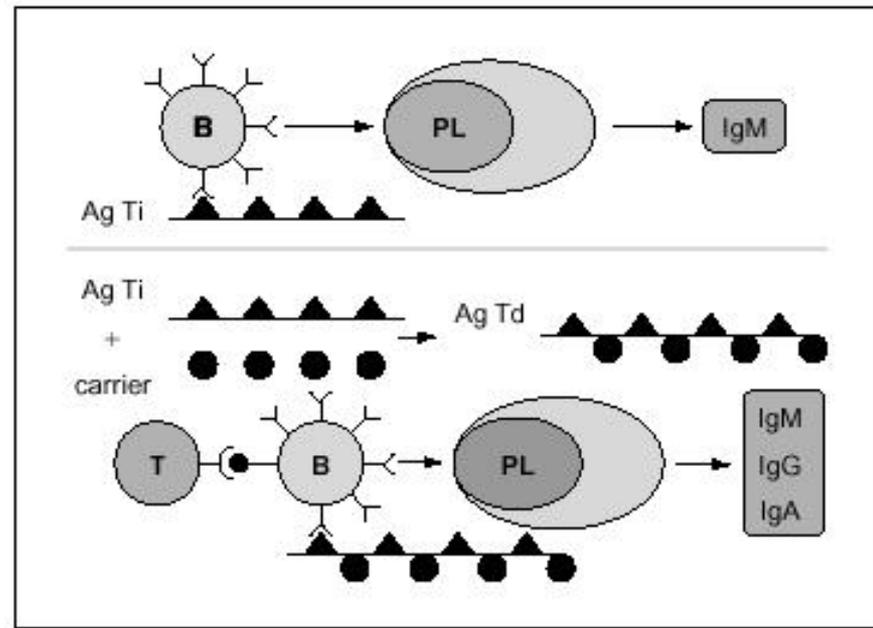
La protección es frente al serotipo no frente a la especie (*S. pneumoniae*)



Los antígenos **polisacáridos sólo son reconocidos por los linfocitos B (T-independientes)**

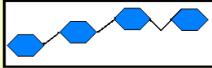
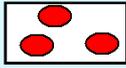
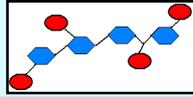
Desde el punto de vista **fisiológico**:

- No memoria inmunológica
- Mala respuesta en niños



Al **conjugar Ag polisacáridos con proteínas se consigue una respuesta T-dependiente**

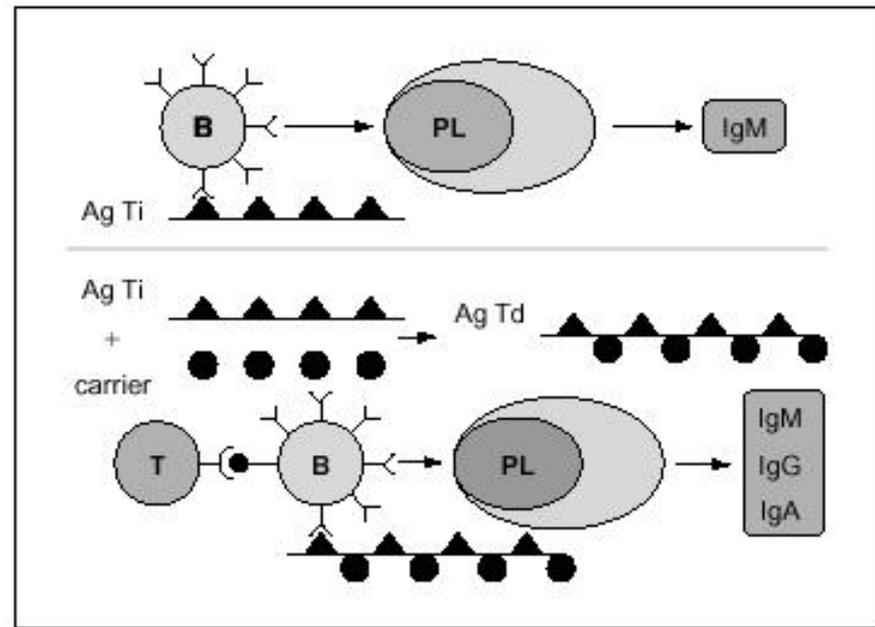
- Con memoria inmunológica
- Buena respuesta en niños

	Ag polisacárido	Ag proteico	Ag polisacárido conjugado con proteína
			
Categoría	T-independiente	T-dependiente	T-dependiente

Los antígenos **polisacáridos sólo son reconocidos por los linfocitos B** (T-independientes)

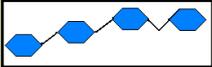
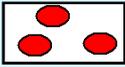
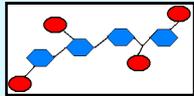
Desde el punto de vista **epidemiológico:**

- No Inmunidad de Grupo (No protección indirecta a población no vacunada)



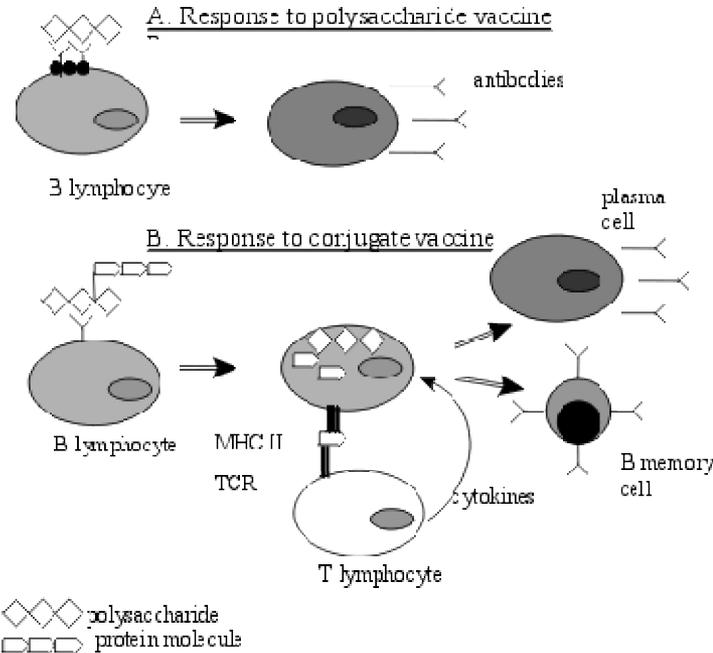
Al **conjugar Ag polisacáridos con proteínas** se consigue una respuesta **T-dependiente**

- Posibilidad de Inmunidad de Grupo (protección indirecta a población no vacunada)

	Ag polisacárido	Ag proteico	Ag polisacárido conjugado con proteína
			
Categoría	T-independiente	T-dependiente	T-dependiente

La infección neumocócica es una **enfermedad vacunable**

El desarrollo de vacunas antineumocócicas se basa en dos estrategias :



Vacunas polisacáridas

- Producción más fácil (incluyen muchos serotipos)
- Relativamente baratas

Vacunas conjugadas (polisacárido unido a una proteína transportadora)

- Producción más difícil (incluyen pocos serotipos)
- Caras



Vacuna polisacárida 23 valente (adultos)

1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F

Calendario de Vacunación para Adultos

Septiembre 2010

CALENDARIO DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS <i>Recomendaciones por vacuna y grupo de edad</i>				
Por edad	Nacidos desde 1985	Nacidos entre 1984 y 1966	Nacidos antes 1966 menores de 60 años	≥ 60 años
TÉTANOS Y DIFTERIA DE ADULTO (a)	5 dosis si primovacunación de adulto 1 dosis en torno a los 60 años si se documenta calendario infantil con 6 dosis			
SARAMPIÓN, PAPERAS Y RUBÉOLA (b)	2 dosis	1 dosis	—	
HEPATITIS B (c)	3 dosis (0, 1, 6 meses)	3 dosis (0, 1, 6 meses)		
MENINGOCOCO C (d)	1 dosis	1 dosis		
GRIPE (e)	1 dosis anual			1 dosis anual
NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA (f)	1 dosis			1 dosis

	Para todas las personas de esta categoría y de las edades indicadas, si no hay constancia de la inmunización / inmunidad.
	Recomendada si existe otro factor de riesgo.

En la Comunidad de Madrid se aconseja para personas de ≥ 60 años

Pneumovax® (Merck)
Pneumo 23® (Sanofi Pasteur)

Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23)

Indicaciones para adultos >19 y <60 años

TABLE. Underlying medical conditions or other indications for administration of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) among adults aged 19–64 years, by risk group — Advisory Committee on Immunization Practices, (ACIP) 2010

Risk group	Underlying medical condition or other indication
Immunocompetent persons	Chronic heart disease (excluding hypertension)* Chronic lung disease† Diabetes mellitus Cerebrospinal fluid leaks Cochlear implant Alcoholism Chronic liver disease, including cirrhosis Cigarette smoking
Persons with functional or anatomic asplenia [§]	Sickle cell disease and other hemoglobinopathies Congenital or acquired asplenia, splenic dysfunction, or splenectomy
Immunocompromised persons [¶]	Congenital or acquired immunodeficiencies [¶] HIV infection Chronic renal failure Nephrotic syndrome Leukemias Lymphomas Hodgkin disease Generalized malignancy Diseases requiring treatment with immunosuppressive drugs, including long-term systemic corticosteroids or radiation therapy Solid organ transplantation Multiple myeloma

Enfermedades crónicas

Asplenia

Inmunodeficiencias

* Including congestive heart failure and cardiomyopathies.

† Including chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, and asthma.

§ A second dose of PPSV23 is recommended 5 years after the first dose for persons with functional or anatomic asplenia and for immunocompromised persons.

¶ Includes B- (humoral) or T-lymphocyte deficiency, complement deficiencies (particularly C1, C2, C3, and C4 deficiencies), and phagocytic disorders (excluding chronic granulomatous disease).

2001



En 2001 se comercializó en España la vacuna conjugada 7 valente para su administración en niños

Serotipos:

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F

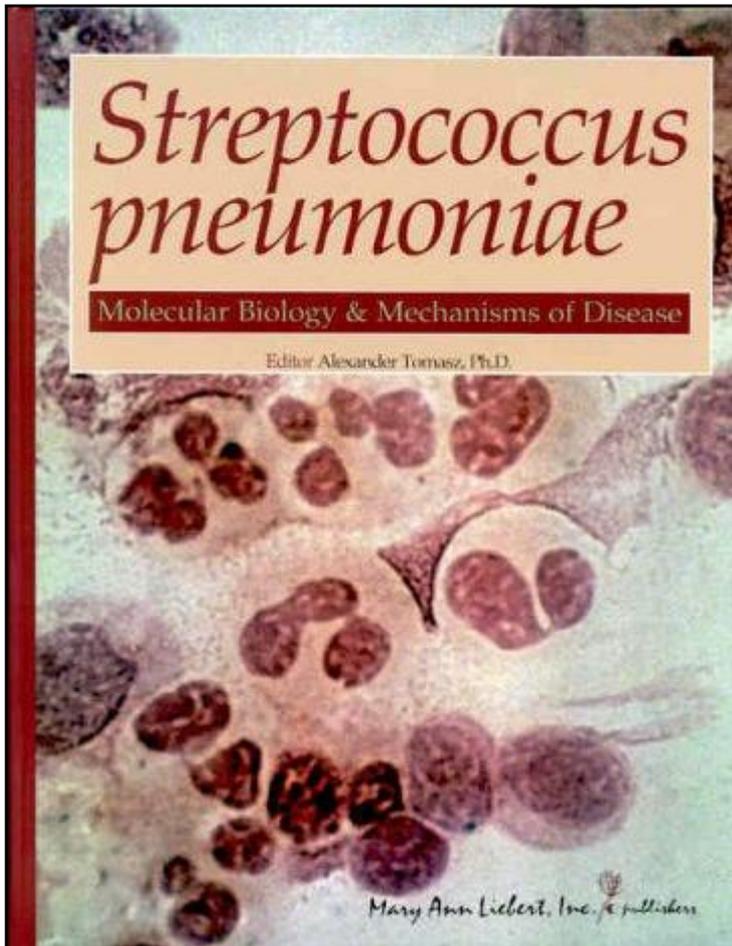
Los más frecuentes al final de los 90

No incluida en calendario vacunal pero sufragada individualmente según las recomendaciones del pediatra

2006

**Octavo calendario Comunidad de Madrid
(ORDEN 1869/2006 de 10 octubre)**

**Incluyó la vacunación
frente al neumococo con
vacuna conjugada 7V en
la Comunidad de Madrid**



Vacuna conjugada 7 valente

Comercializada en **Europa en 2001**

Calendario de sistemático de vacunación infantil Comunidad de Madrid, **Noviembre 2006**

(Orden 1869/2006, de 10 de octubre).



VACUNA	RN	2m	4m	6m	15m	18m	4a	11a	14a
Hepatitis B	HB ¹	HB		HB					
Difteria-Tétanos y Pertussis		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa		Td
Haemophilus influenzae b		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C		MenC	MenC		MenC				
Neumococo		Nc7v	Nc7v	Nc7v		Nc7v			
Sarampión rubéola y parotiditis					TV ²		TV		
Varicela					Var			Var ³	

En noviembre de 2006, la pauta de adoptada para la vacuna V7V fue de **4 dosis (pauta 3+1)**:

- las tres primeras en el primer año, a los 2, 4 y 6 meses de edad
- la última a los 18 meses de vida

Prevenar® (Wyeth)



Vacuna conjugada 10 valente

Aprobada su comercialización en **Europa en Marzo de 2009**

Tipos incluidos en la V7V **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**

+ 1, 5, y 7F

Fue autorizada por la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) el 6 de mayo de 2009

Se comercializó en España a partir del 1 de agosto de 2009



EUROPEAN COMMISSION

COMMISSION DECISION

of 9.12.2009

“granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Prevenar 13 – Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)", a medicinal product for human use”

**serotipos incluidos en la V7V:
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**

**+ serotipos incluidos en
la V10V: 1, 5, 7F**

+ serotipos 3, 6A, y 19A

**Vacuna conjugada
13 valente**

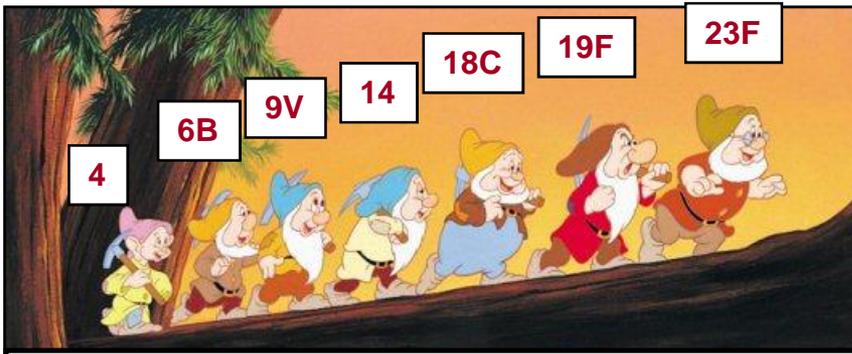
**Aprobada su comercialización en
Europa en Diciembre de 2009**

2 de Junio de 2010

**Prevenar 13® recibió la autorización
de comercialización en España para
su administración en lactantes y
niños entre 6 semanas de edad y 5
años**

2010

Calendario de vacunación infantil 2010

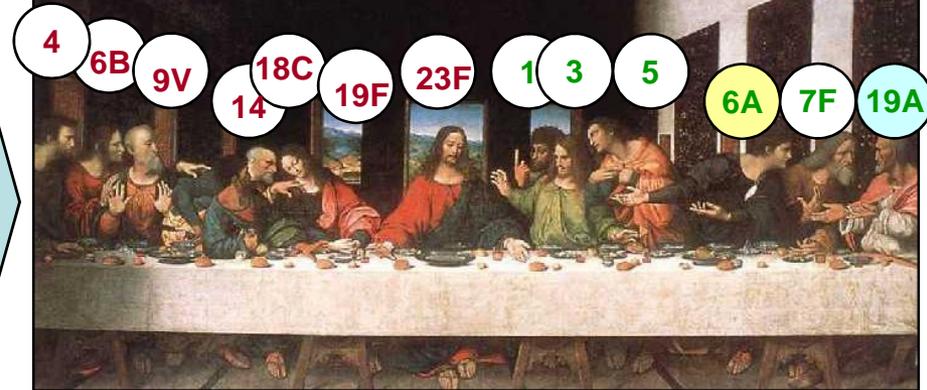


Vacuna 7 valente

Comercializada en Europa en 2001

Con el tiempo la 7V
se quedó “corta”

Vacuna 13 valente



Reemplazada por la última
versión de vacunas conjugadas

Sustitución de la vacuna neumocócica conjugada 7V por la 13V



Junio 2010

En el nuevo calendario de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid la VNC13 sustituyó a la VNC7

CALENDARIO DE VACUNACIONES

Recién Nacido	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	18 meses	4 años	11 años	14 años
Hepatitis B*	Difteria Tétanos Tos ferina (a) H. Influenzae b Polio Inactivada Hepatitis B Meningococo C Neumococo 13 v	Difteria Tétanos Tos ferina (a) H. Influenzae b Polio Inactivada Hepatitis B Meningococo C Neumococo 13 v	Difteria Tétanos Tos ferina (a) H. Influenzae b Polio Inactivada Hepatitis B	Sarampión** Rubéola Parotiditis Varicela Meningococo C Neumococo 13 v	Difteria Tétanos Tos ferina (a) H. Influenzae b Polio Inactivada	Difteria Tétanos Tos ferina (a) Sarampión Rubéola Parotiditis	Varicela***	Tétanos Difteria (tipo adulto) VPH****

Calendario vigente año 2010

El esquema de administración para la VNC 13 en Madrid es de **3 dosis (2+1) a los 2, 4 y 15 meses** (disminuye el número de pinchazos y favorece los criterios de eficiencia de la vacunación antineumocócica aminorando el coste)

Cambio de esquema de vacunación frente a neumococo

Calendario	Pauta	2m	4m	6m	15m	18m
Nov-2006	3+1	7v	7v	7v	-	7v
Jun-2010	2+1	13v	13v	-	13v	-

En los niños que ya hayan recibido alguna dosis de la vacuna VNC7, la vacuna VNC13 reemplazará a la anterior, dosis por dosis, adelantándose la dosis de refuerzo a los 15 meses de edad

Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010

Indicaciones para niños y adolescentes <18 años

TABLE 1. Underlying medical conditions that are indications for pneumococcal vaccination among children, by risk group — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), United States, 2010

Risk group	Condition
Immunocompetent children	Chronic heart disease* Chronic lung disease† Diabetes mellitus Cerebrospinal fluid leaks Cochlear implant
Children with functional or anatomic asplenia	Sickle cell disease and other hemoglobinopathies Congenital or acquired asplenia, or splenic dysfunction
Children with immunocompromising conditions	HIV infection Chronic renal failure and nephrotic syndrome Diseases associated with treatment with immunosuppressive drugs or radiation therapy, including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin disease; or solid organ transplantation Congenital immunodeficiency‡

Enfermedades crónicas

Asplenia

Inmunodeficiencias

* Particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure.

† Including asthma if treated with prolonged high-dose oral corticosteroids.

‡ Includes B- (humoral) or T-lymphocyte deficiency; complement deficiencies, particularly C1, C2, C3, and C4 deficiency; and phagocytic disorders (excluding chronic granulomatous disease).

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for prevention of invasive pneumococcal disease (IPD)

Octubre 2011

Autorización en adultos \geq 50 años

- Prevenar 13 is the first and only pneumococcal conjugate vaccine approved for use in adults in the European Union –

27/10/2011: La vacuna antineumocócica conjugada trecevalente, recibe la autorización de la Comisión Europea para la ampliación de la indicación a los adultos

La nueva indicación es: inmunización activa para la prevención de enfermedad invasora causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de 50 o más años de edad



Julio 2012



Servicio Madrileño de Salud
Dirección General de Atención Primaria

Comunidad de Madrid

Se anuncia la retirada de la vacuna neumocócica conjugada del calendario sistemático de vacunación infantil

Estimado compañero:

Con fecha de hoy entra en vigor la aplicación de la Ley 4/2012, de 4 de julio, de Modificación de la Ley de Presupuesto Generales de la Comunidad de Madrid para el año 2012, y de medidas urgentes de racionalización del gasto público e impulso y agilización de la actividad económica, que contempla en su artículo 21, entre otros aspectos, el ajuste del Calendario vacunal de la Comunidad de Madrid al calendario vacunal básico establecido para todas las Comunidades Autónomas y aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Por este motivo a partir de hoy deja de estar incluida la vacuna conjugada frente al neumococo para su administración sistemática en el calendario vacunal de la Comunidad de Madrid.

Esto significa que todos los niños nacidos a partir del 10 de mayo de 2012 no se les administrará la vacuna frente al neumococo con cargo al calendario de vacunaciones de la Comunidad de Madrid y únicamente se administrará esta vacuna para completar la pauta vacunal en los nacidos con anterioridad a esa fecha, es decir, para administración de segundas y terceras dosis.

La vacuna se continúa distribuyendo en las farmacias a demanda de los padres según recomendación del pediatra

Madrid, 10 de julio de 2012
EL DIRECTOR GENERAL DE ATENCIÓN PRIMARIA,


Antonio Alemany López

SE
Servicio Madrileño de Salud
Comunidad de Madrid
CONSEJERÍA DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL
DE ATENCIÓN PRIMARIA

Julio 2013



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Autorización en
adultos \geq 18 años**

EMA/CHMP/327906/2013
Committee for Medicinal
Products for Human Use
(CHMP)

La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse desde lactantes hasta la edad adulta (la indicación en mayores de 18 años ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento en julio de 2013)

Documento de consenso

Juan José Picazo¹
 Fernando González-Romo¹
 Amós García Rojas²
 Emilio Pérez-Trallero³
 Pedro Gil Gregorio⁴
 Rafael de la Cámara⁵
 María Luisa Morató⁶
 Alejandro Rodríguez⁷
 José Barberán⁸
 Vicente Domínguez Hernández⁹
 Manuel Linares Rufo¹⁰
 Isabel Jimeno Sanz¹¹
 José María Portolés¹²
 Francisco Sanz Herrero¹³
 Javier Espinosa Arranz¹⁴
 Valle García-Sánchez¹⁵
 María Galindo Izquierdo¹⁶

Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base^{ó, Δ}

¹Sociedad Española de Quimioterapia, Infección y Vacunas (SEQ)
²Asociación Española de Vacunología (AEV)
³Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
⁴Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)
⁵Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
⁶Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)
⁷Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)
⁸Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
⁹Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)
¹⁰Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
¹¹Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGE)
¹²Sociedad Española de Nefrología (SEN)
¹³Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
¹⁴Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
¹⁵Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)
¹⁶Sociedad Española de Reumatología (SER)

16 Sociedades Científicas Españolas



Pacientes adultos ≥ 18 años con factores de riesgo

Inmunosupresión o inmunodeprimidos

- Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma.
- Mieloma múltiple.
- Enfermedad renal crónica estadio 4-51
- Enfermedad renal crónica estadio 32 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores)
- Transplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas
- Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor
- Infección por VIH
- Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune
- Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo

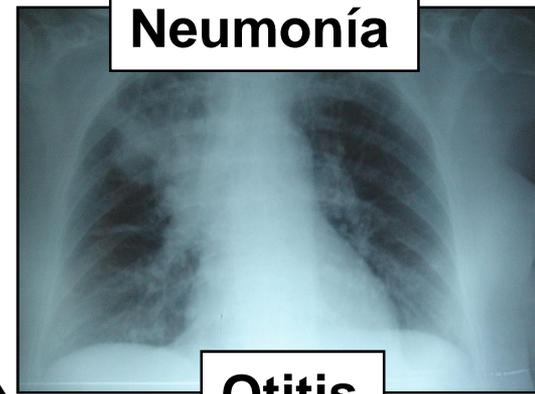
- Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar)
- Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis)
- Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular)
- Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulino dependientes
- Tabaquismo
- Abuso del alcohol

Las Indicaciones terapéuticas actuales de VC13V (Ficha Técnica Prevenar 13) ya abarcan todas las edades

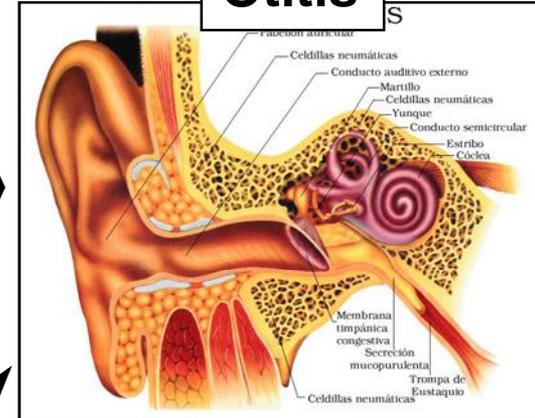
- Inmunización activa para la prevención de la **enfermedad invasiva, neumonía y otitis** media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, **niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años de edad**

- Inmunización activa para la prevención de la **enfermedad invasiva** causada por *Streptococcus pneumoniae* en **adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada.**

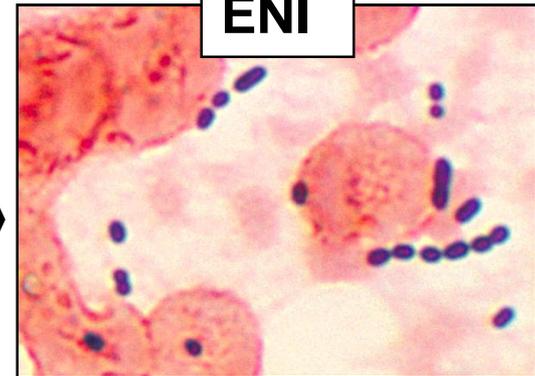
Neumonía



Otitis



ENI





ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014



D. Moreno-Pérez*, F.J. Álvarez García, J. Aristegui Fernández, M.J. Cilleruelo Ortega, J.M. Corretger Rauet, N. García Sánchez, A. Hernández Merino, T. Hernández-Sampelayo Matos, M. Merino Moína, L. Ortigosa del Castillo y J. Ruiz-Contreras, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría[©]

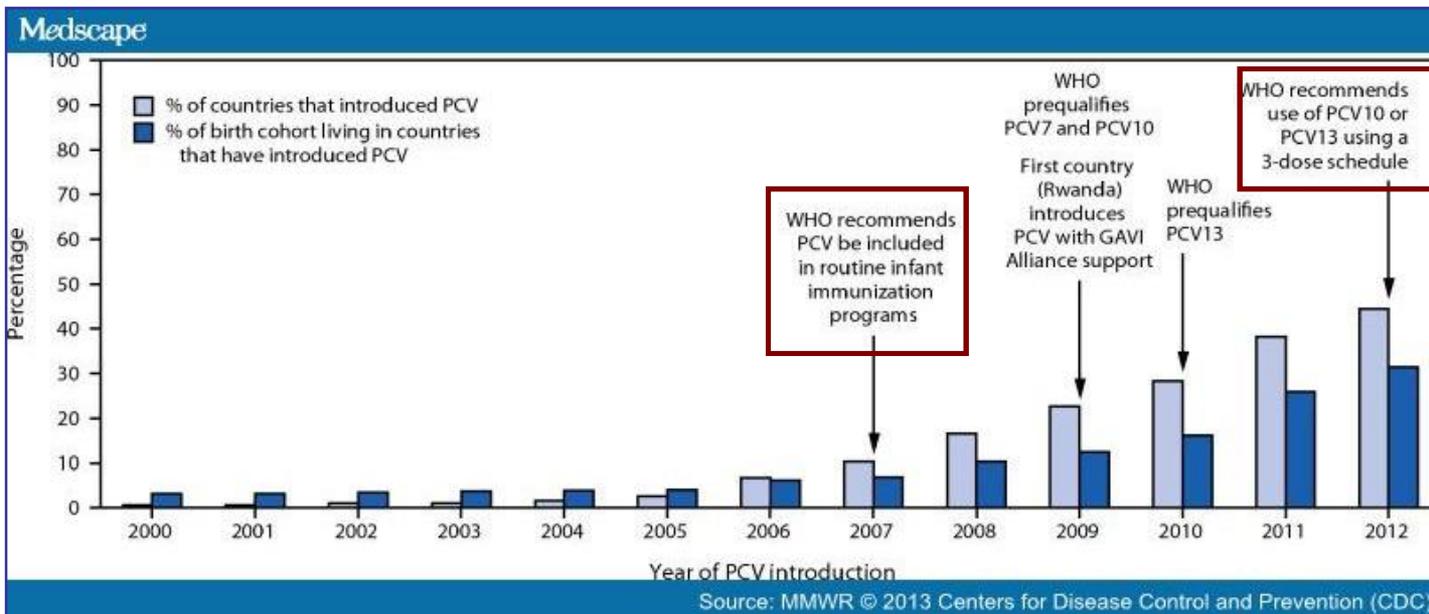
“Recomendación CAV-AEP 2014: el CAV-AEP mantiene la recomendación de 2013 de vacunar frente al neumococo de forma sistemática a todos los niños menores de 5 años como la mejor medida para la prevención de la enfermedad neumocócica en la infancia, siendo la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) la que mejor cobertura proporciona frente a los serotipos neumocócicos circulantes en España”

Pese a las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Sociedad Española de Pediatría que aconsejan la inclusión de inmunización sistemática en niños

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2014 Comité Asesor de Vacunas									
VACUNA	Edad en meses					Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C ⁵		MenC			MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH 3d
Rotavirus ⁹		RV 3 dosis							
Varicela ¹⁰					Var		Var		
Gripe ¹¹					Gripe				
Hepatitis A ¹²					HA 2 dosis				

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

(6) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC).- 4 dosis: las 3 primeras a los 2, 4, 6 meses con un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad.



**2007: La OMS
Recomienda
VC7V**

**2012: La OMS
Recomienda
VC10V o VC13V**



España es uno de los pocos países europeos que no incluyen vacunas conjugadas en su calendario infantil

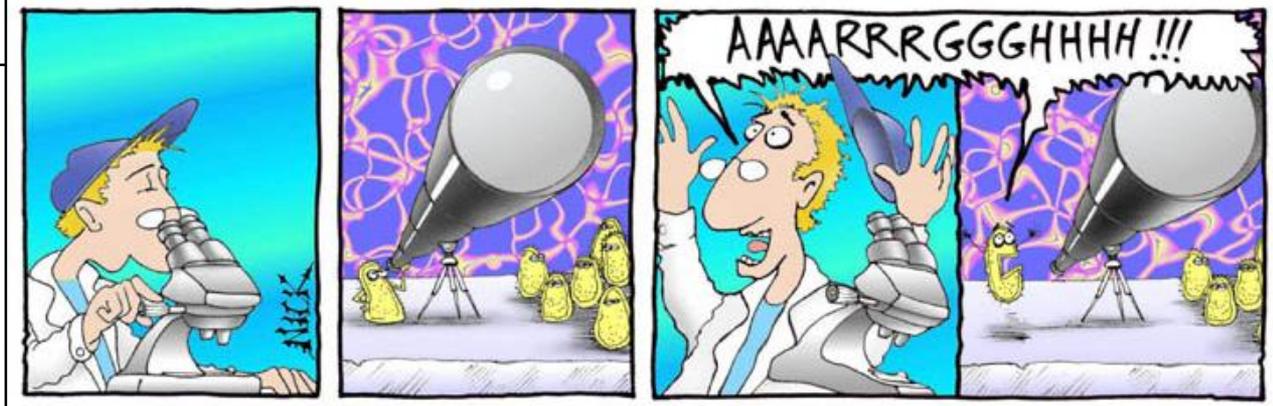
Countries that have introduced pneumococcal conjugate vaccines in their national Immunization programs, by income status worldwide, 2012



L'ORIGINE DE LA VACCINE.

La introducción de vacunas conjugadas frente a neumococo

Ha provocado cambios en la ecología de esta bacteria



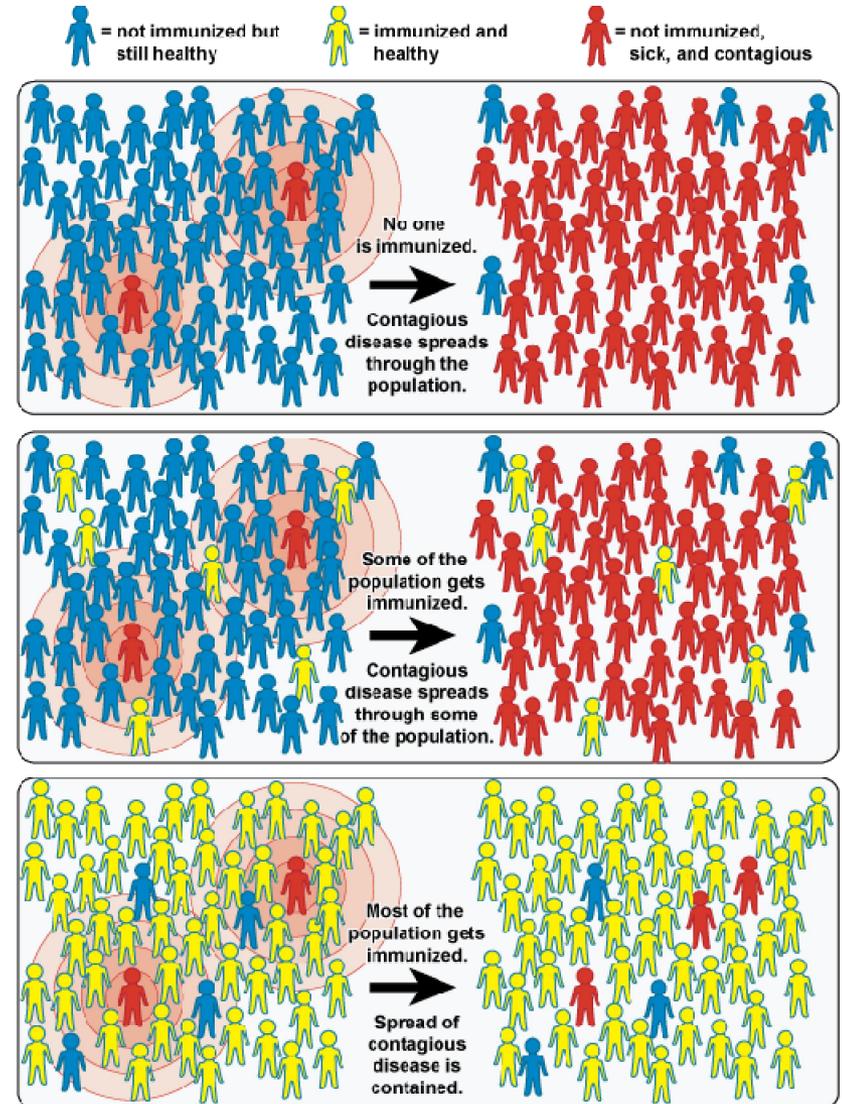
Inmunidad de Grupo (rebaño)

1ª Premisa: La vacuna origina un descenso de infección por serotipos vacunales en pacientes inmunizados

2ª Premisa: Si la vacuna disminuye la circulación de serotipos vacunales, la infección por estos serotipos también descenderá en sujetos no vacunados

Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. Clin Infect Dis. 2008 Nov 15;47(10):1328-38

Protección que ejercen los individuos inmunes sobre los susceptibles al dificultar la transmisión de la infección



Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

**Pneumococcal conjugate
vaccine for childhood
immunization – WHO
position paper**

23 MARCH 2007, 82nd YEAR / 23 MARS 2007, 82^e ANNÉE

No. 12, 2007, 82, 93–104

<http://www.who.int/wer>



**La OMS recomienda instaurar sistemas específicos de
vigilancia de la Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI)
para valorar el impacto de la inmunización**

MIÉRCOLES 7 DE FEBRERO DE 2007

B.O.C.M. Núm. 32

A) Disposiciones Generales

Consejería de Sanidad y Consumo

ORDEN 74/2007, de 22 de enero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se modifica la Orden 9/1997, de 15 de enero, para el desarrollo del Decreto 184/1996, de 19 de diciembre, en lo que se refiere a las enfermedades de declaración obligatoria, a las situaciones epidémicas y brotes, y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

**Desde Febrero de 2007, la ENI es
una enfermedad de declaración
obligatoria (EDO) en Madrid**

EU network of active IPD surveillance

Desde 2012 LRSP Laboratorio Colaborador del ECDC en la Vigilancia de la Enfermedad Neumocócica Invasora en Europa



Czech Republic: Pavla Krizova, Jana Kozakova, Marek Maly, Hana Orlikova, Helena Sebestova



France: Agnes Lepoutre, Corinne Levy, Robert Cohen, Emmanuelle Varon, Daniel Levy-Bruhl



Ireland: Suzanne Cotter, Margaret A Fitzgerald



Norway: Didrik Vestrheim, Dominique Caugant, Elmira Flem, Marianne Bergsaker, Brita Winje



Romania: Anca Sirbu, Lavinia Zota, Marina Pana, Adriana Pistol



Scotland, UK: Alison Smith Palmer, Claire Cameron, Jim McMenamin



Sweden: Birgitta Henriques Normark, Eva Morfeldt, Jessica Darenberg, Tiia Lepp, Ingrid Uhnöo



Spain: Rosa Cano (national level)



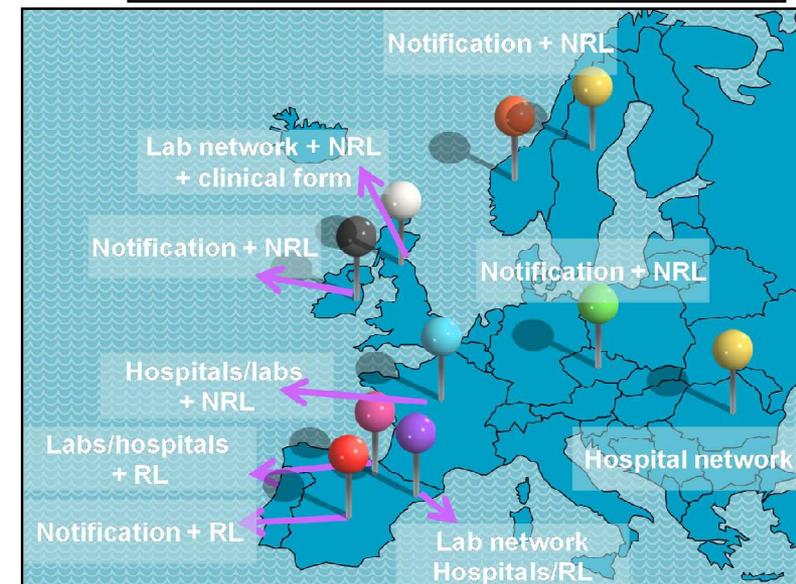
Catalonia: Pilar Ciruela, Conchita Izquierdo, Carmen Muñoz-Almagro, Roman Pallarés



Navarre: Jesús Castilla, Marcela Guevara



Madrid: María Ordobás, Angeles Gutiérrez, Araceli Arce, Luis García, Belén Ramos, Juan Carlos Sanz



Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI)

Definida microbiológicamente por el **la detección de *Streptococcus pneumoniae* en una muestra clínica normalmente estéril:**
sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, articular, etc.

Meningitis

Bacteriemia sin foco, artritis, peritonitis

Neumonía bacteriémica

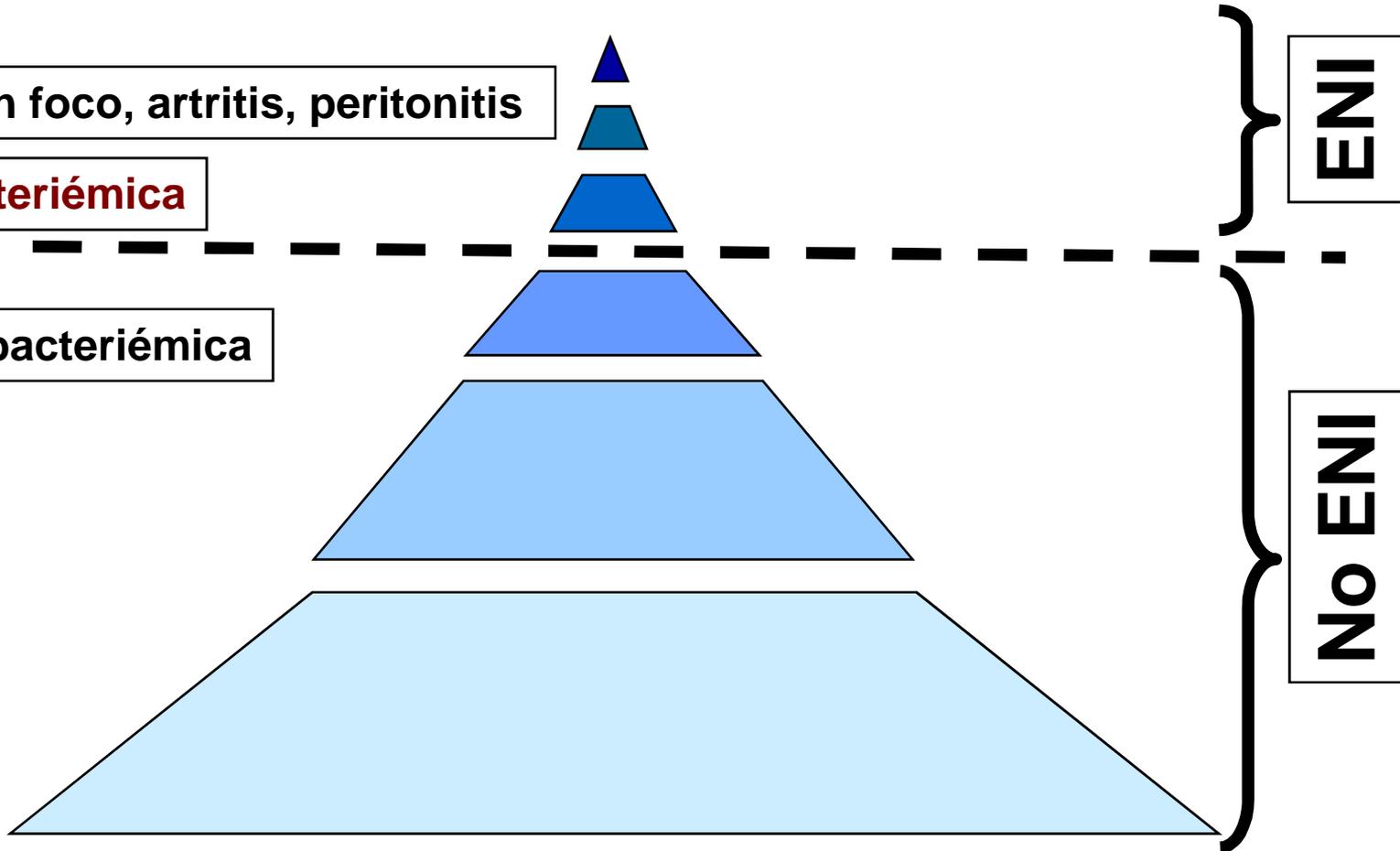
Neumonía no bacteriémica

Otitis media

Rinosinusitis

ENI

No ENI



Desde el punto de vista microbiológico

ENI

Muestras clínicas habitualmente estériles: sin solución de continuidad con el exterior

NO ENI

Muestras clínicas no estériles: solución de continuidad con el exterior

Sangre

Líquido cefalorraquídeo

Líquido pleural

Líquido peritoneal

Líquido articular

Líquido pericárdico

Médula ósea

Muestras de órganos internos obtenidas por punción aspiración

Muestras de órganos internos obtenidas intra-quirúrgicamente

Etc.

Espujo

Broncoaspirado

Exudado ótico

Exudado conjuntival

Drenaje quirúrgico

Exudado de heridas

Abscesos abiertos

Piel

Orina

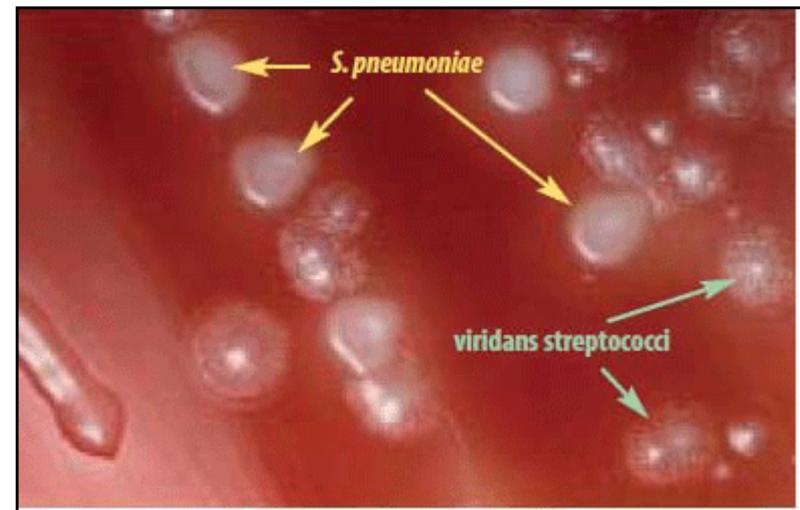
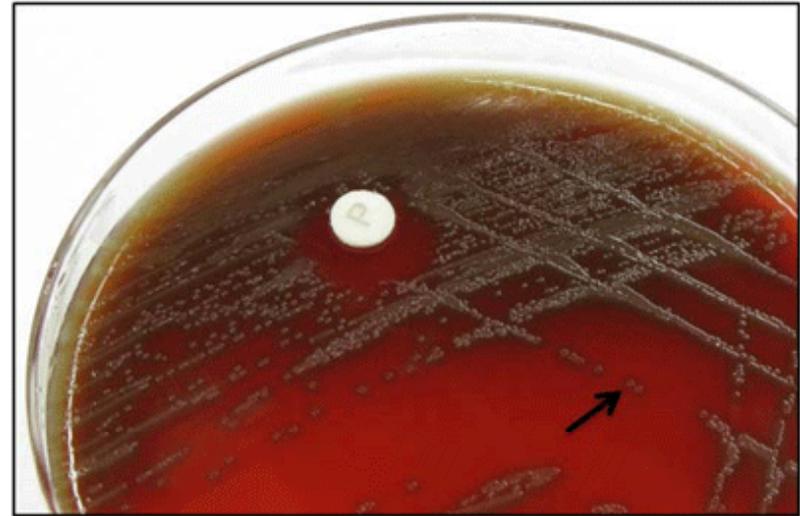
Etc.

Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI)

Definida microbiológicamente por el **la detección de *Streptococcus pneumoniae*** en una muestra clínica normalmente estéril:



En la mayoría de los casos por aislamiento en **cultivo**



Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI)

Definida microbiológicamente por el la **detección de *Streptococcus pneumoniae* en una muestra clínica normalmente estéril:**

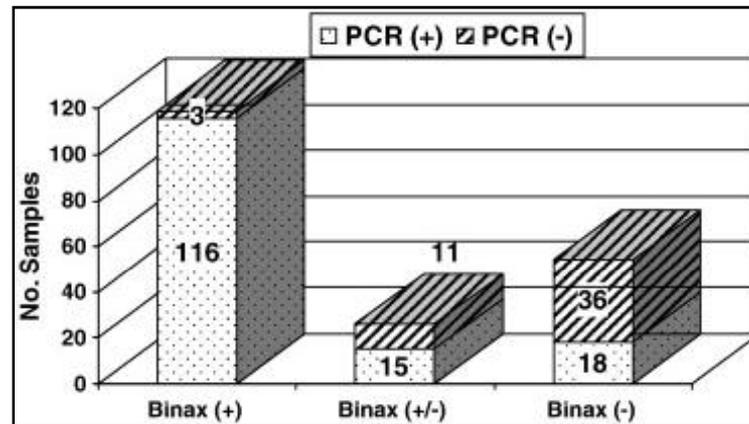


Ocasionalmente por:

PCR

Detección antigénica

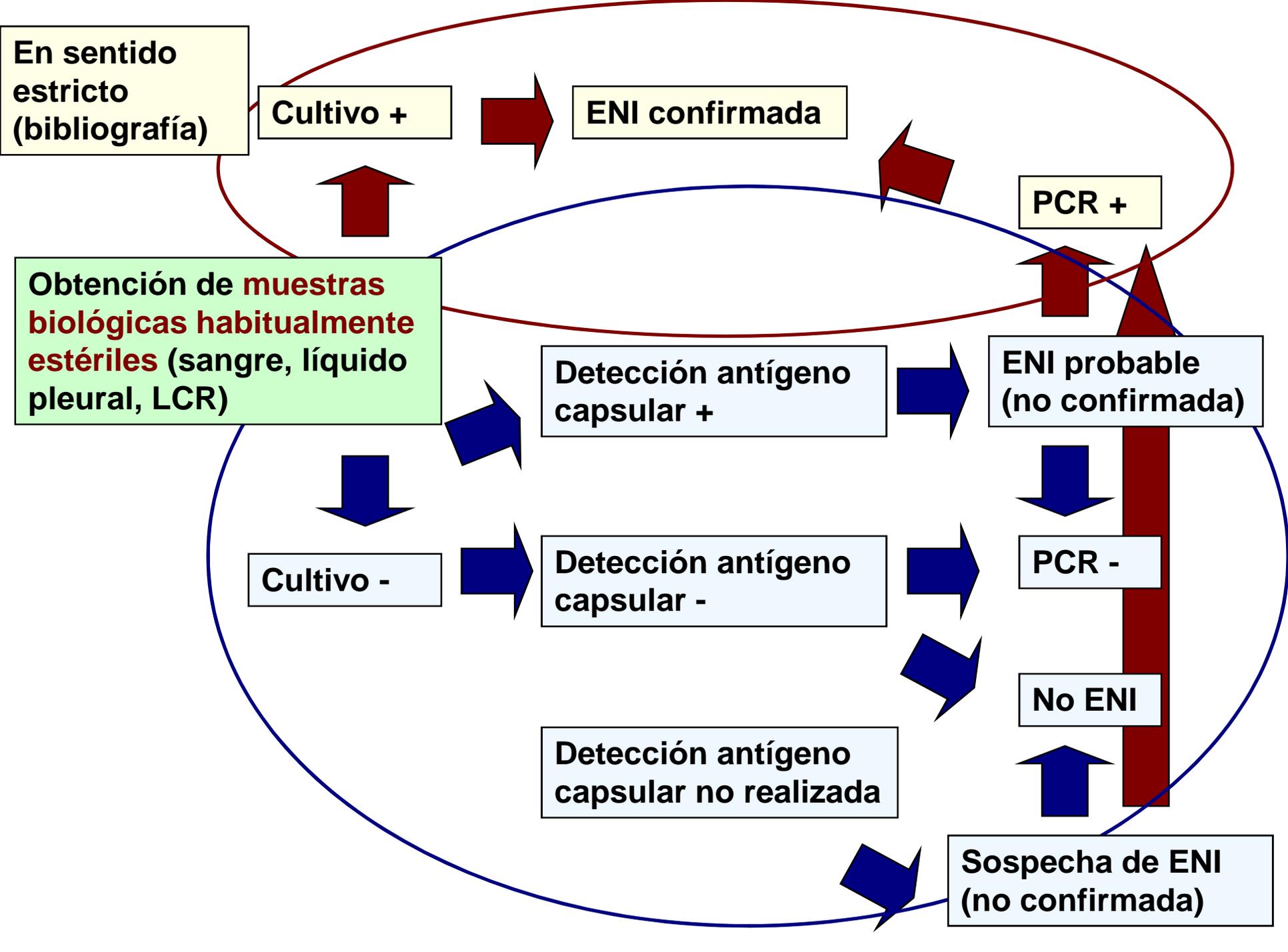
Comparison of intensity of Binax NOW with *lytA* PCR results in the 199 clinical samples.



Detection of *S. pneumoniae* by Binax NOW and PCR in the 199 clinical samples.

Binax NOW	Culture and/or <i>lytA</i> PCR		Total
	Positive	Negative	
Positive	131	14	145
Negative	18	36	54
Total	149	50	199

Sensitivity, 88%; specificity, 72.5%.



En sentido estricto (bibliografía)

Cultivo +

ENI confirmada

PCR +

Obtención de **muestras biológicas habitualmente estériles** (sangre, líquido pleural, LCR)

Detección antígeno capsular +

ENI probable (no confirmada)

Cultivo -

Detección antígeno capsular -

PCR -

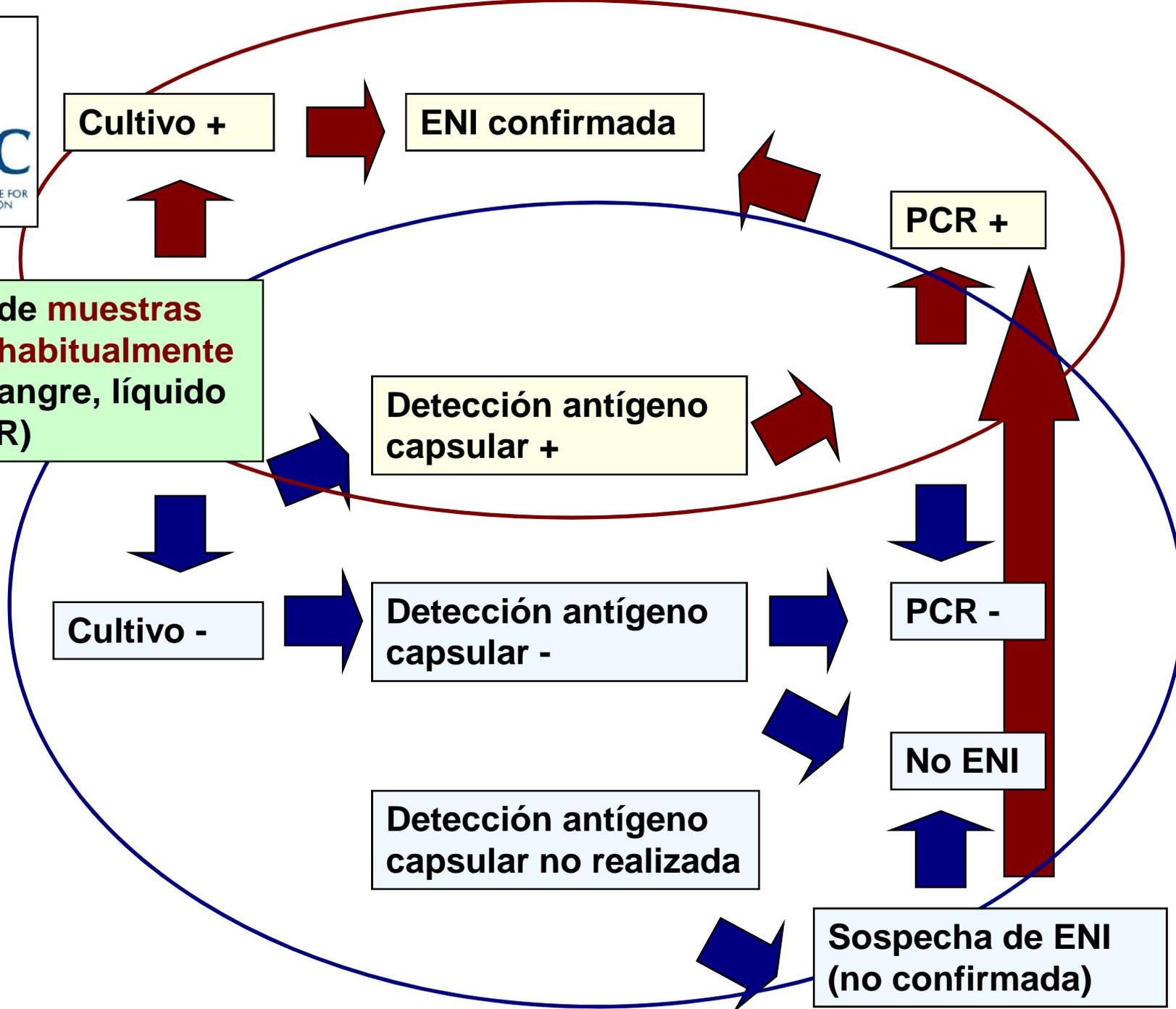
Detección antígeno capsular no realizada

No ENI

Sospecha de ENI (no confirmada)



Obtención de **muestras biológicas habitualmente estériles** (sangre, líquido pleural, LCR)



Cultivo +

ENI confirmada

PCR +

Detección antígeno capsular +

Cultivo -

Detección antígeno capsular -

PCR -

Detección antígeno capsular no realizada

No ENI

Sospecha de ENI (no confirmada)



ENI es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en pacientes de todas las edades



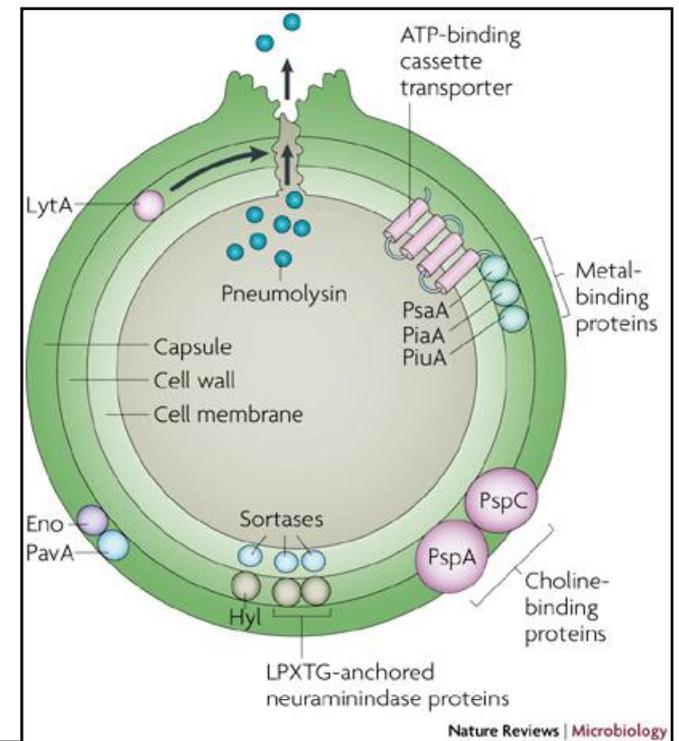


EDO

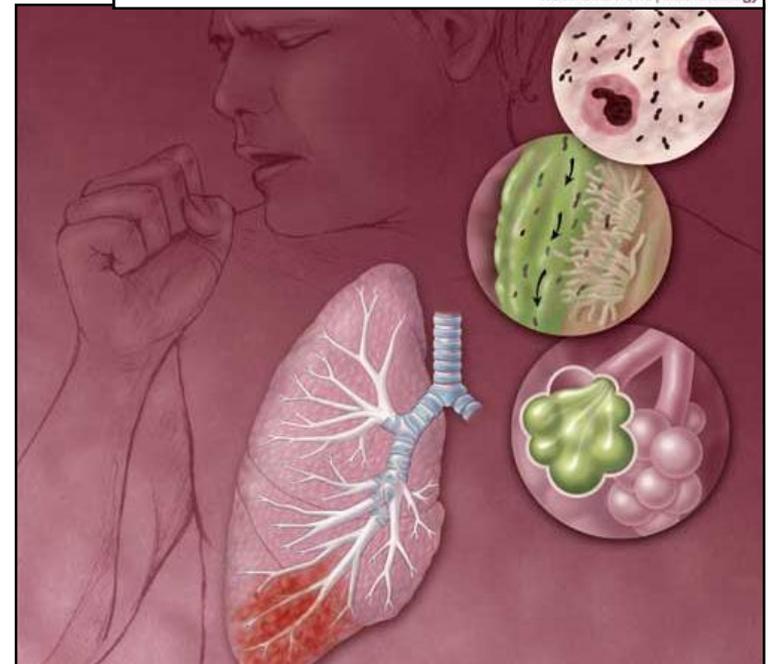
“peculiar”

En esta EDO la mayoría de los casos se notifican mediante la remisión de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en hospitales al Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid

Dado que la inmunidad generada por la vacunación es serotipo-específica, la distinción entre serotipo y serogrupo es crucial



Nature Reviews | Microbiology





Servicios de Microbiología Hospitalarios

Gregorio Marañón	Príncipe Asturias	Fuenlabrada	Infanta Elena
12 de Octubre	Niño Jesús	Norte Sanchinarro	Nuestra Señora del Rosario
Ramón y Cajal	La Paz	Hospital del Tajo	Carlos III
Clínico	Infanta Leonor	San Rafael	La Fuensanta
Alcorcón	Infanta Sofía	La Zarzuela	Los Madroños
Puerta Hierro	Infanta Cristina	El Escorial	Rey Juan Carlos
Getafe	Hospital del Sureste	Torrelodones	Torrejón
Jiménez Díaz	Hospital del Henares	Moncloa	Gómez Ulla
La Princesa	Montepríncipe	La Moraleja	
Severo Ochoa	Móstoles	Hospital de Madrid	

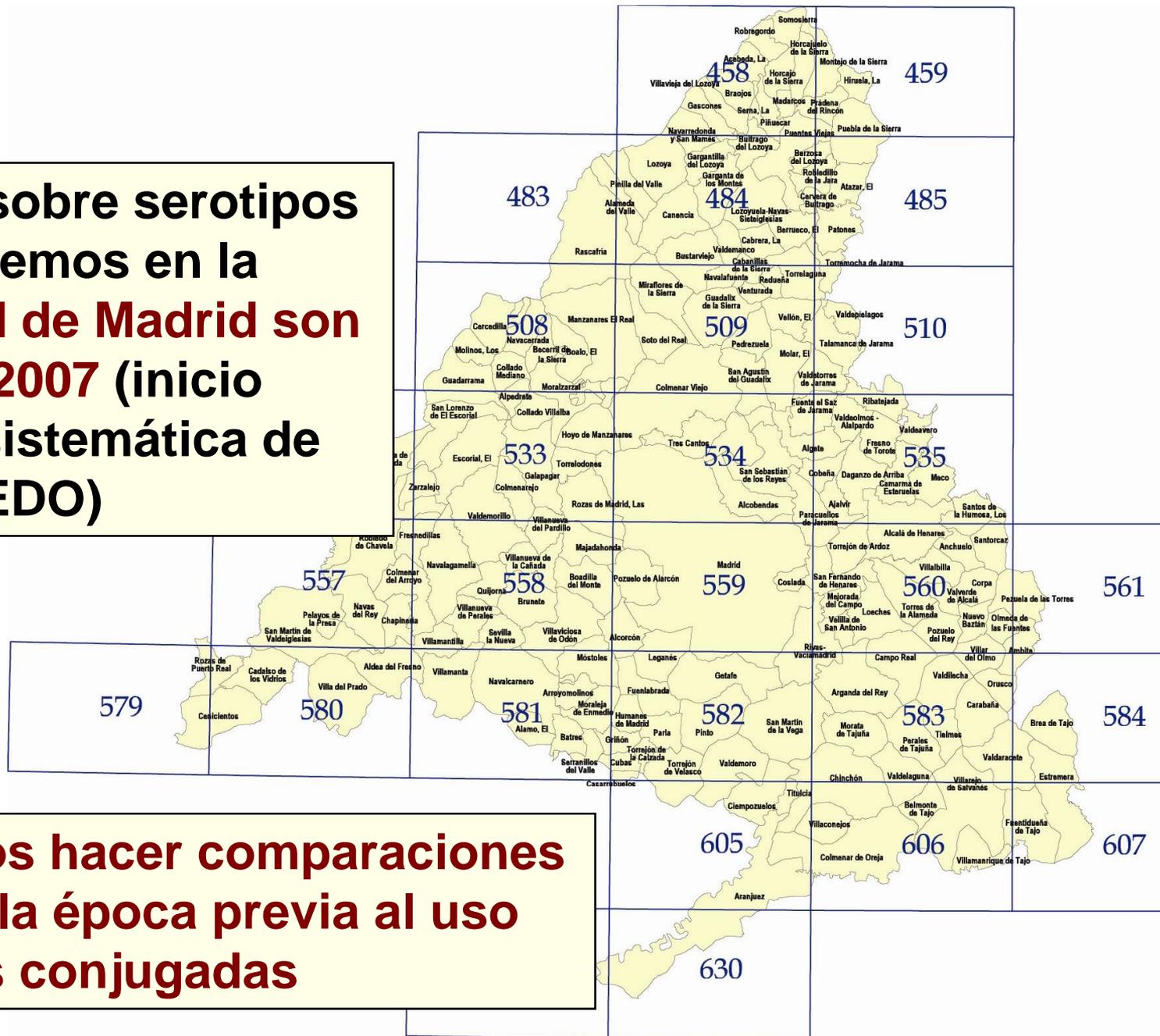
38 hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid



Comunidad de Madrid
LABORATORIO REGIONAL DE SALUD PÚBLICA



Los datos sobre serotipos que disponemos en la Comunidad de Madrid son a partir de 2007 (inicio vigilancia sistemática de ENI como EDO)



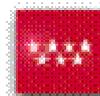
No podemos hacer comparaciones respecto a la época previa al uso de vacunas conjugadas



Influencia del empleo de vacunas conjugadas en niños en la distribución de serotipos causantes de ENI en Toda la Población

Comunidad de Madrid 2007-2013

Comunidad de Madrid



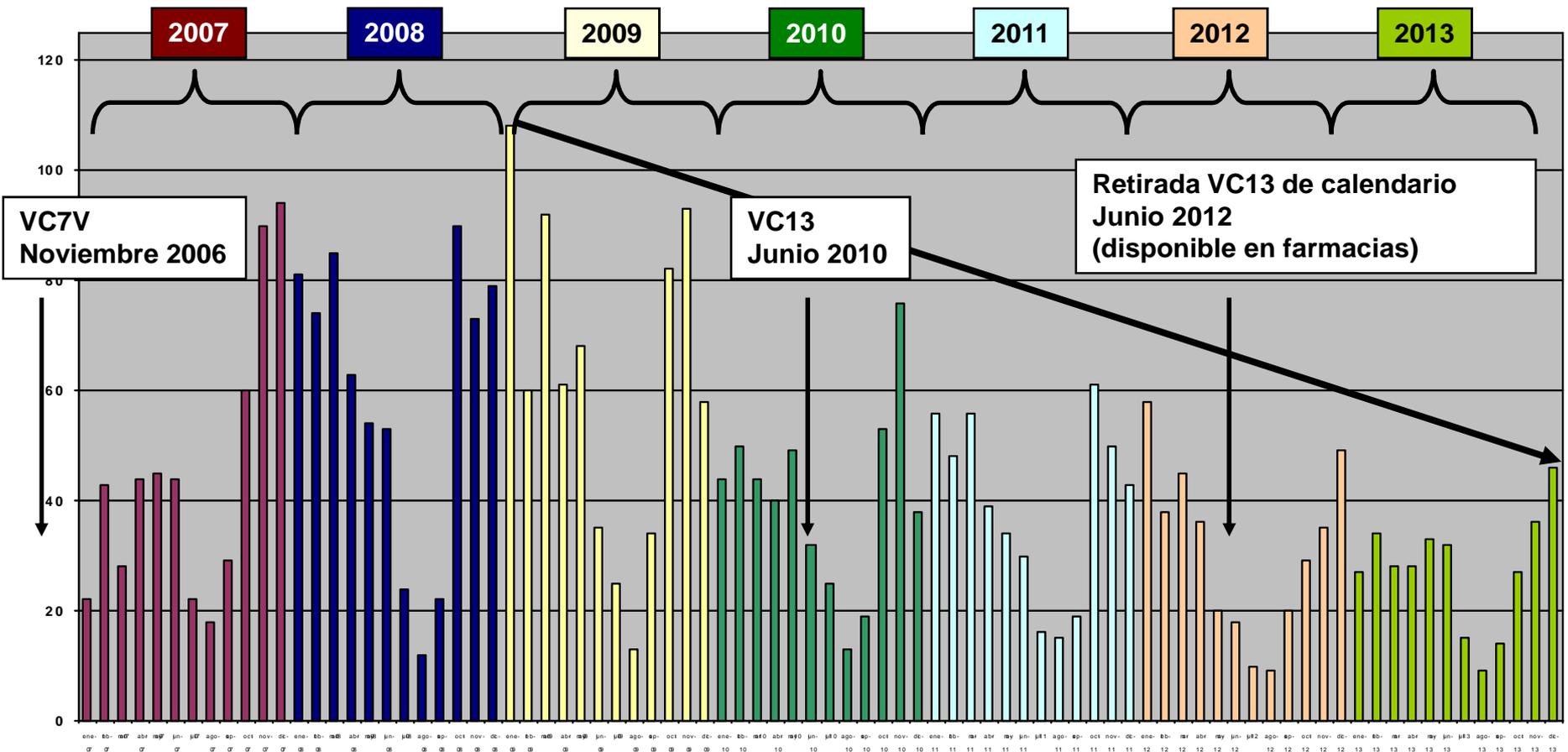
LABORATORIO REGIONAL DE SALUD PÚBLICA

Periodos 2007-2013: 3.624 cepas causantes de ENI en pacientes de todas las edades

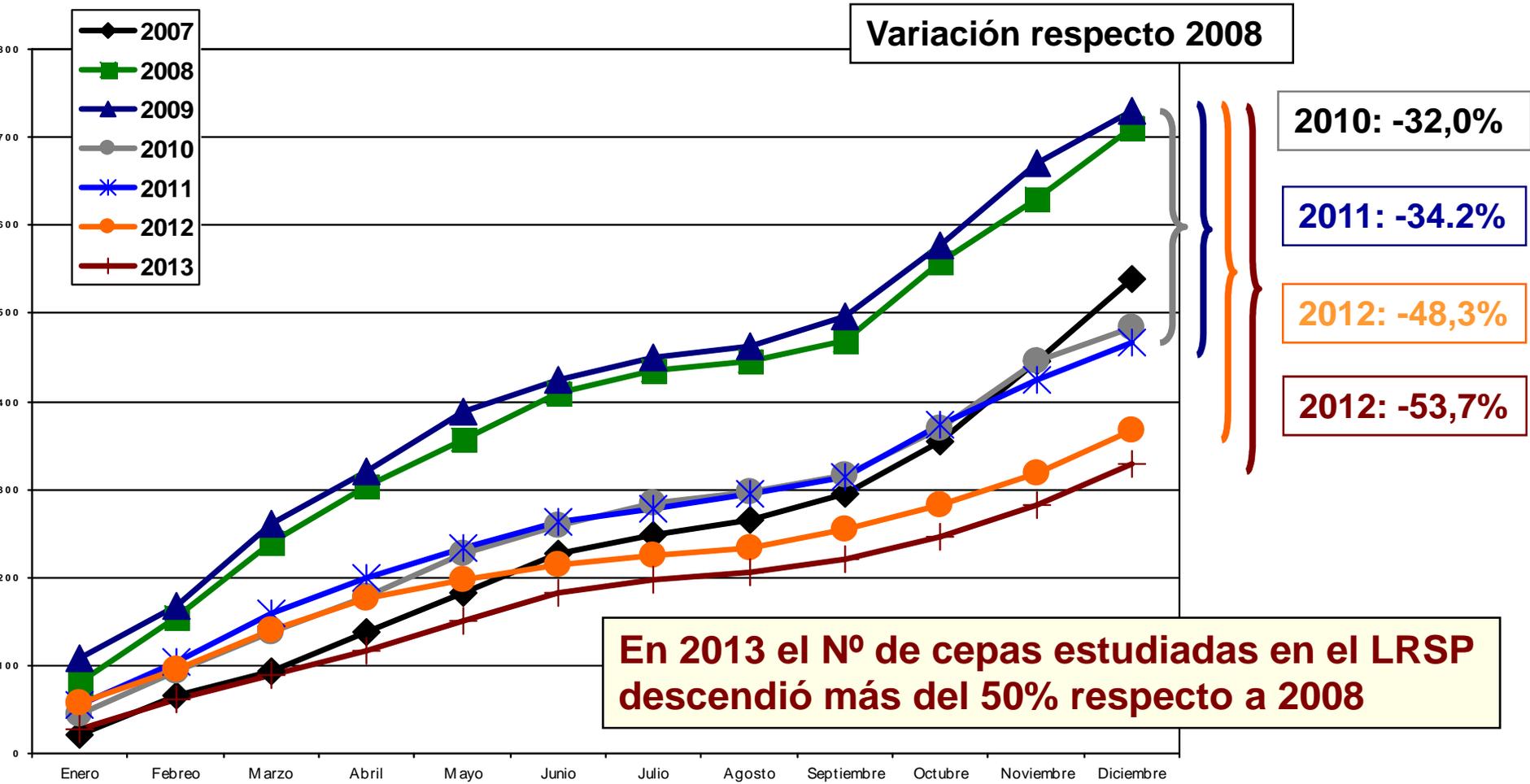


Año	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Cepas	539	710	729	483	467	367	329	3.624

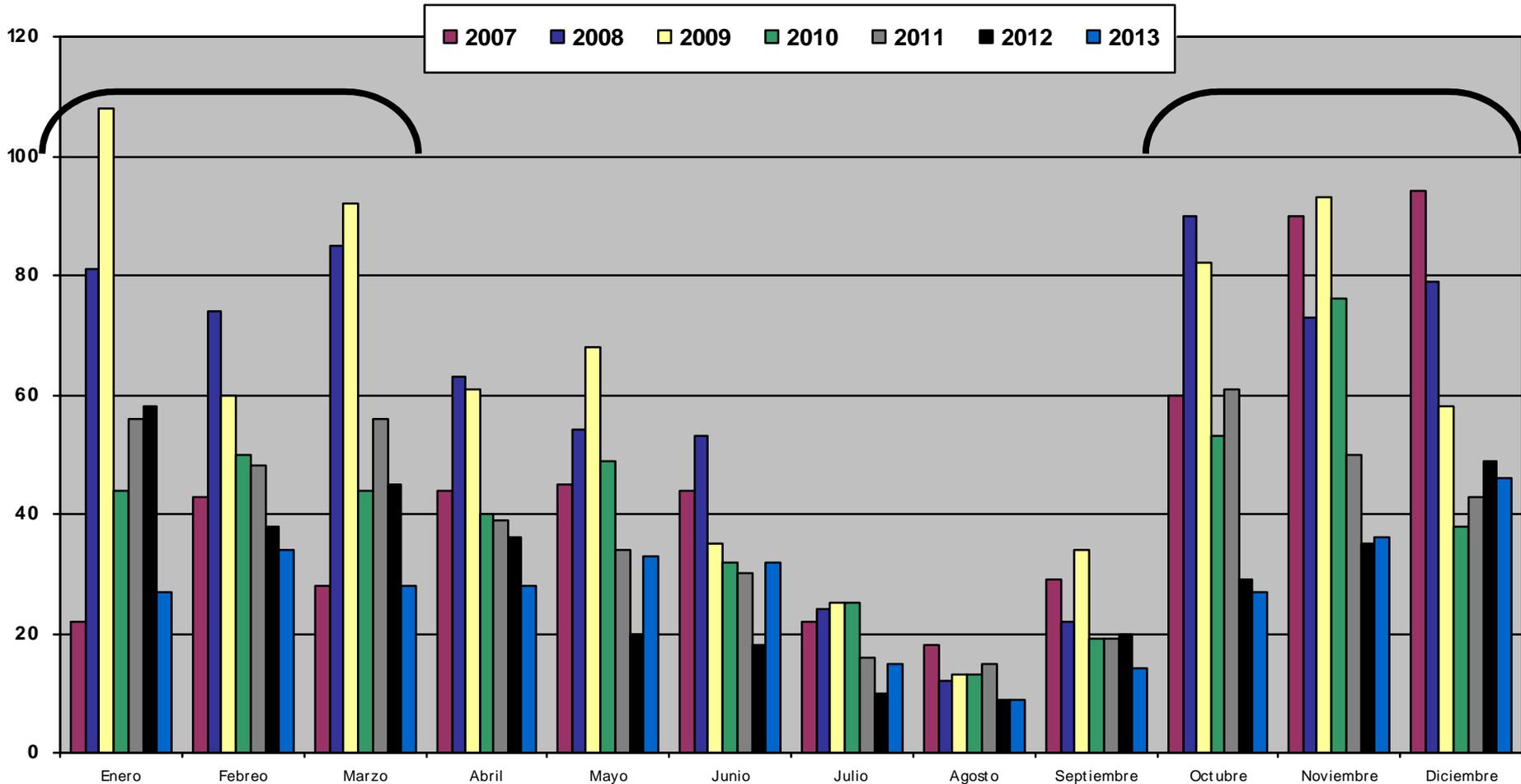
Distribución mensual por fecha de aislamiento de cepas recibidas en el LRSP (una cepa por episodio de ENI)



Evolución del N° acumulado de cepas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* por temporada y mes de aislamiento en pacientes de todas las edades



Marcada estacionalidad: >2/3 de las cepas de cada temporada aisladas en meses fríos (octubre-marzo)

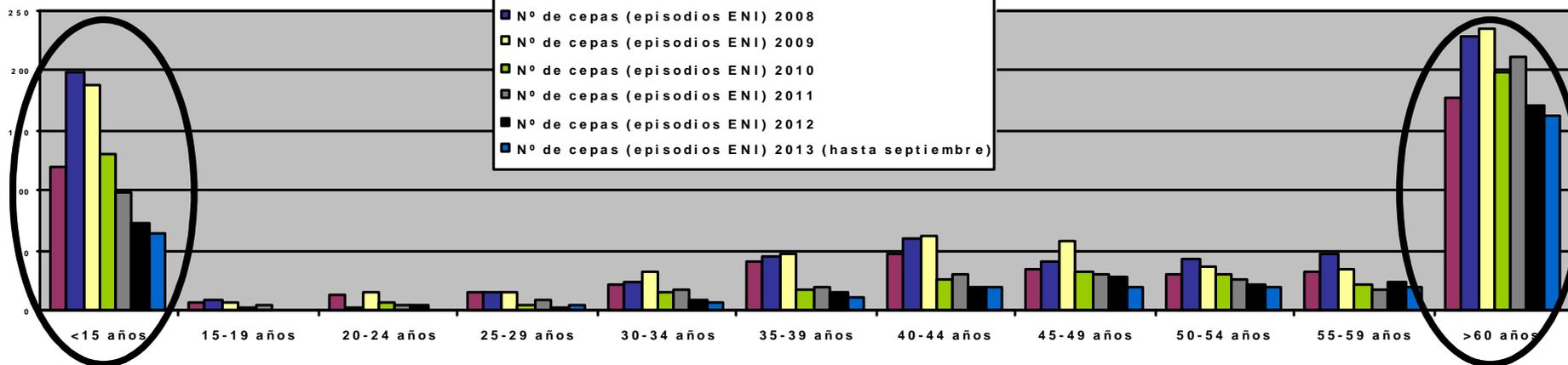


Distribución por edad muy similar en cada año

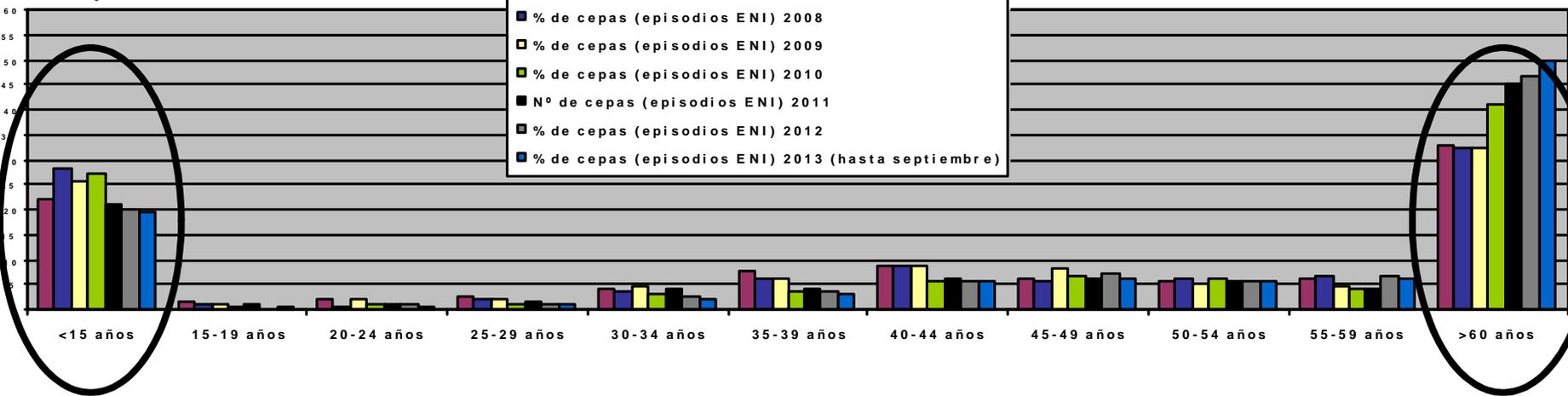
Picos en edades extremas (<15 y ≥60 años)

Grupos de edad: incremento 5 años

Nº cepas

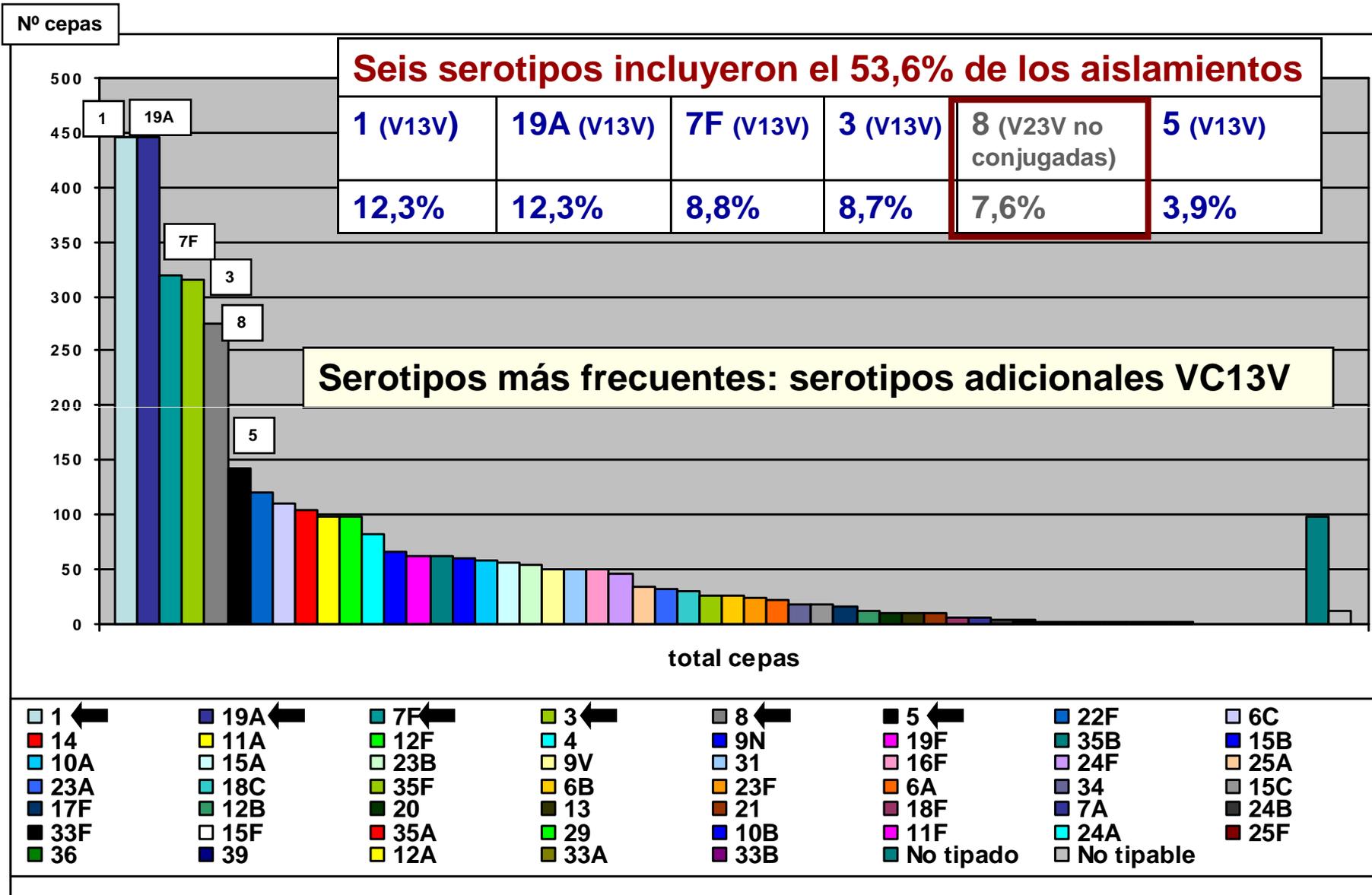


% cepas



2007-2013

Pacientes de todas las edades: 3.624 episodios de ENI



2007

Pacientes de todas las edades: 539 episodios de ENI

Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 54,5% de los aislamientos

19A (V13V)

5 (V13V)

1 (V13V)

7F (V13V)

3 (V13V)

8 (V23V no conjugadas)

11,3%

11,1%

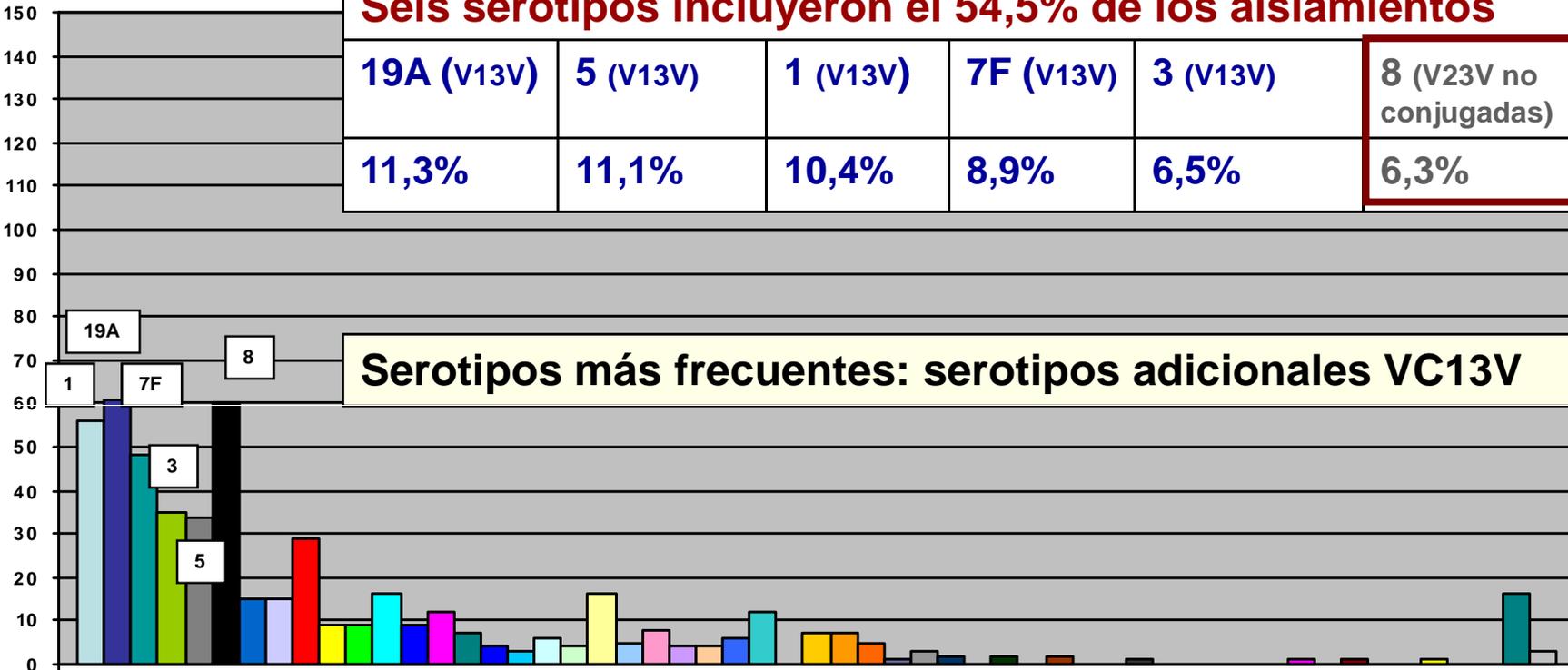
10,4%

8,9%

6,5%

6,3%

Serotipos más frecuentes: serotipos adicionales VC13V



2007

- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|------------|-----|
| 1 | 19A | 7F | 3 | 8 | 5 | 22F | 6C |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 24B |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | 25F |

2008

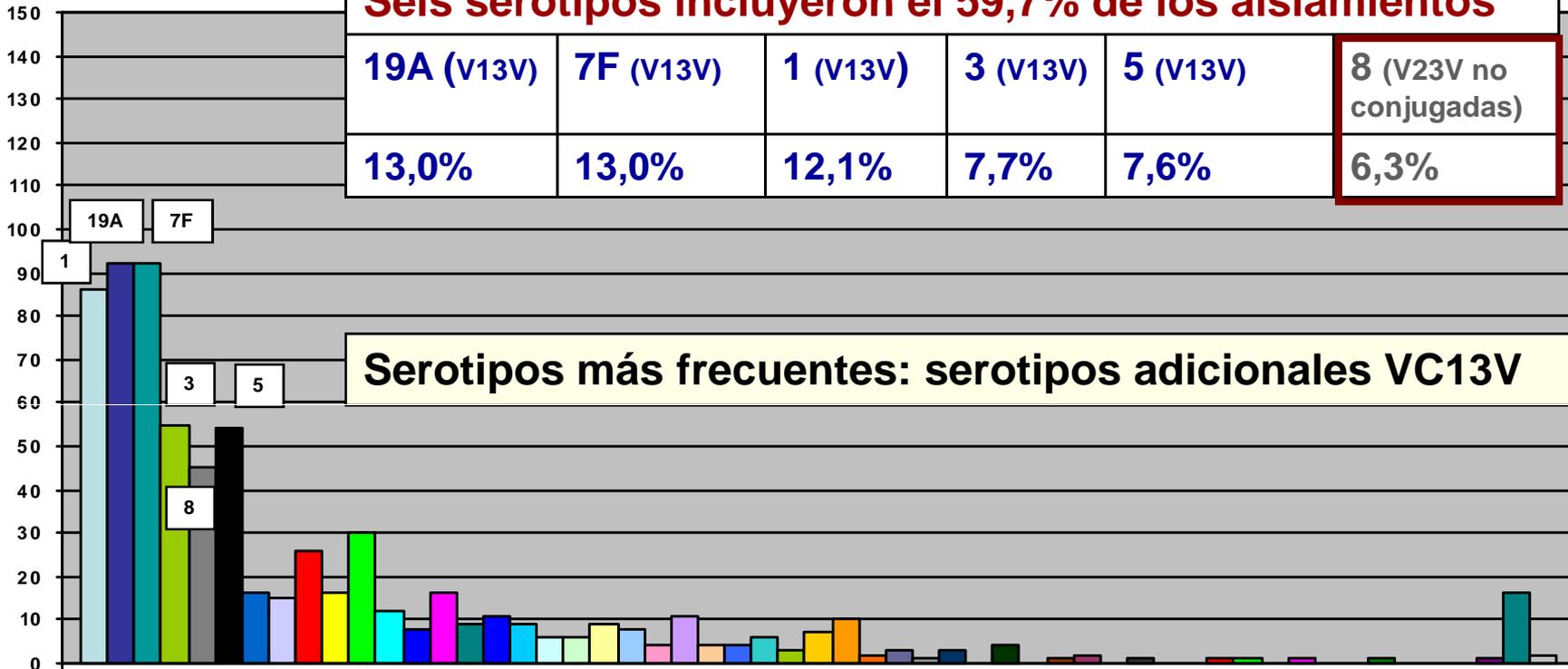
Pacientes de todas las edades: 710 episodios de ENI

Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 59,7% de los aislamientos

19A (v13v)	7F (v13v)	1 (v13v)	3 (v13v)	5 (v13v)	8 (V23V no conjugadas)
13,0%	13,0%	12,1%	7,7%	7,6%	6,3%

Serotipos más frecuentes: serotipos adicionales VC13V



2008

- | | | | | | | | |
|-----|-------|------|-----|-----|-----------|------------|-----|
| 1 ← | 19A ← | 7F ← | 3 ← | 8 ← | 5 ← | 22F | 6C |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

2009

Pacientes de todas las edades: 729 episodios de ENI

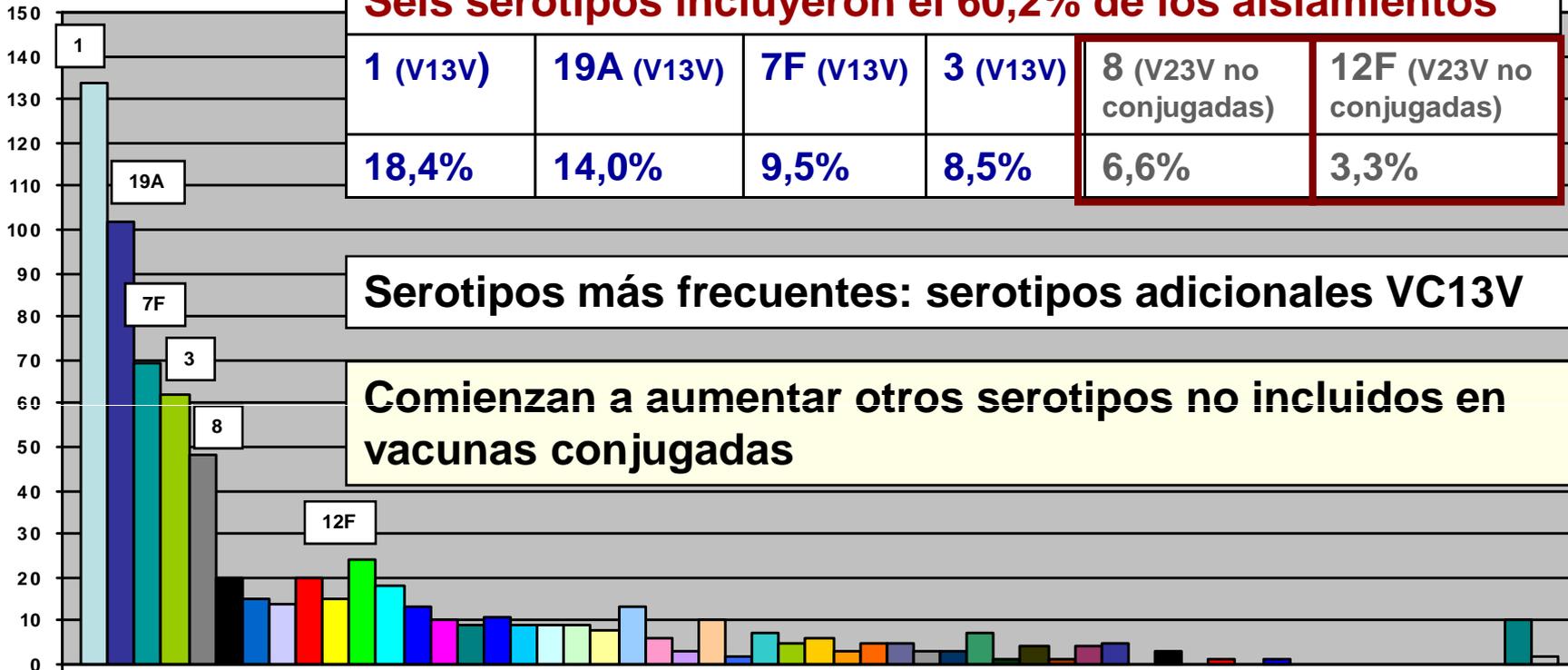
Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 60,2% de los aislamientos

1 (V13V)	19A (V13V)	7F (V13V)	3 (V13V)	8 (V23V no conjugadas)	12F (V23V no conjugadas)
18,4%	14,0%	9,5%	8,5%	6,6%	3,3%

Serotipos más frecuentes: serotipos adicionales VC13V

Comienzan a aumentar otros serotipos no incluidos en vacunas conjugadas



2009

- | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-----|-----|-----------|------------|-----|
| 1 ← | 19A ← | 7F ← | 3 ← | 8 ← | 5 | 22F | 6C |
| 14 | 11A | 12F ← | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

2010

Pacientes de todas las edades: 483 episodios de ENI

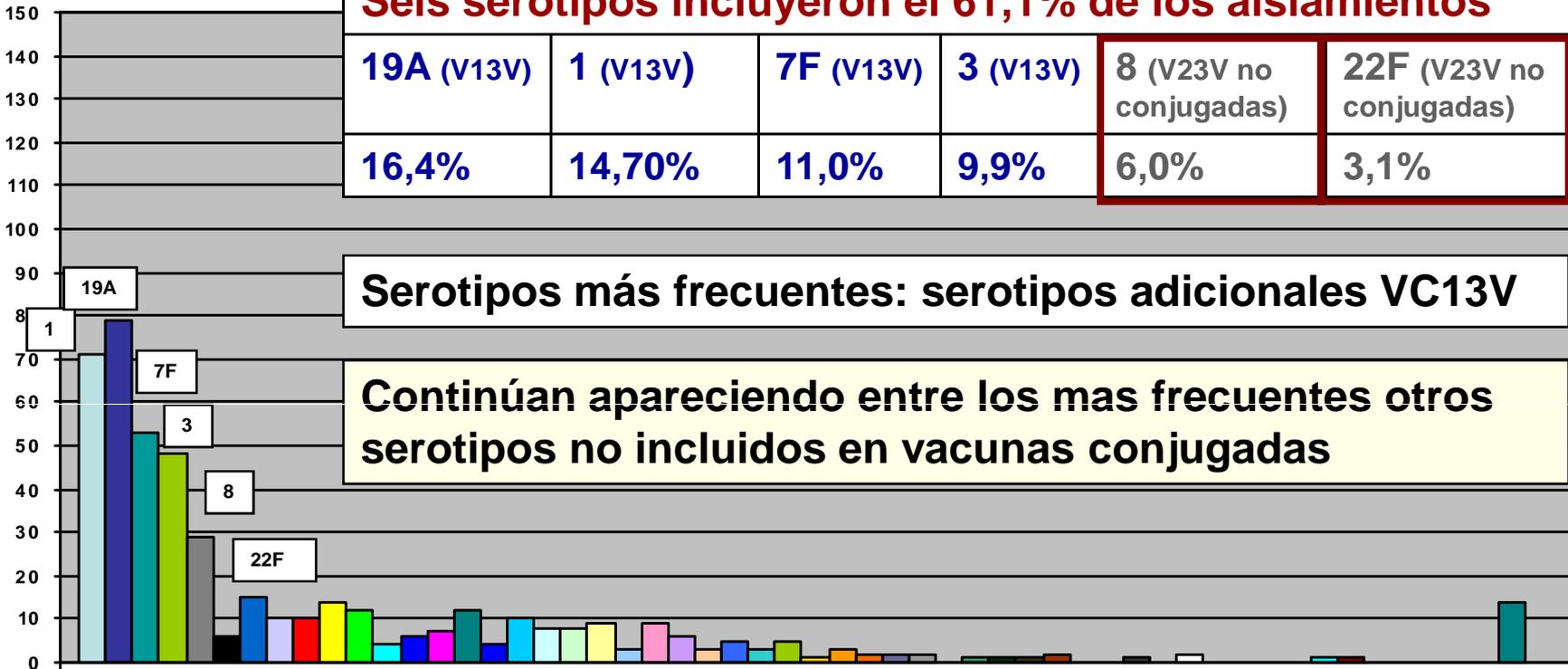
Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 61,1% de los aislamientos

19A (v13v)	1 (v13v)	7F (v13v)	3 (v13v)	8 (V23V no conjugadas)	22F (V23V no conjugadas)
16,4%	14,70%	11,0%	9,9%	6,0%	3,1%

Serotipos más frecuentes: serotipos adicionales VC13V

Continúan apareciendo entre los mas frecuentes otros serotipos no incluidos en vacunas conjugadas



2010

- | | | | | | | | |
|-----|-------|------|-----|-----|-----------|------------|-----|
| 1 ← | 19A ← | 7F ← | 3 ← | 8 ← | 5 | 22F ← | 6C |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

2011

Pacientes de todas las edades: 467 episodios de ENI

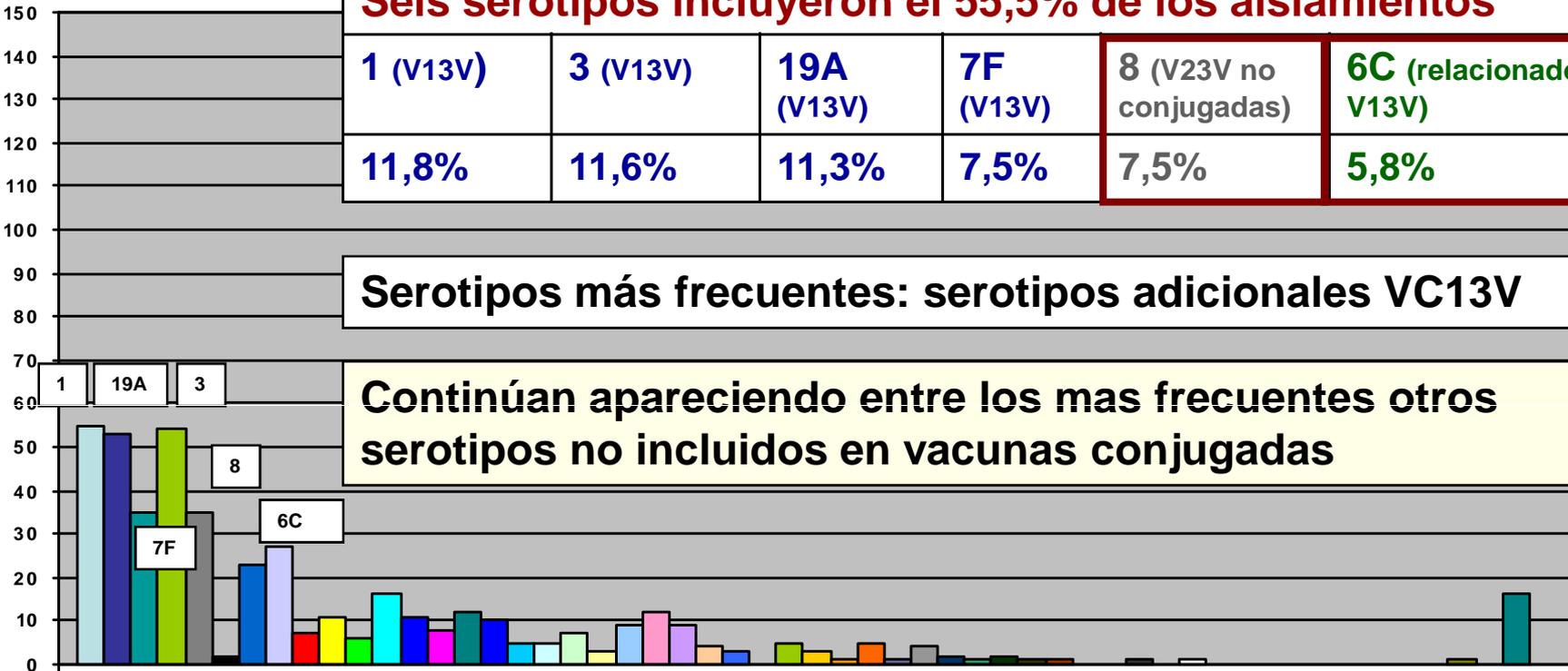
Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 55,5% de los aislamientos

1 (V13V)	3 (V13V)	19A (V13V)	7F (V13V)	8 (V23V no conjugadas)	6C (relacionado V13V)
11,8%	11,6%	11,3%	7,5%	7,5%	5,8%

Serotipos más frecuentes: serotipos adicionales VC13V

Continúan apareciendo entre los mas frecuentes otros serotipos no incluidos en vacunas conjugadas



2011

- | | | | | | | | |
|-----|-------|------|-----|-----|-----------|------------|------|
| 1 ← | 19A ← | 7F ← | 3 ← | 8 ← | 5 | 22F | 6C ← |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

2012

Pacientes de todas las edades: 367 episodios de ENI

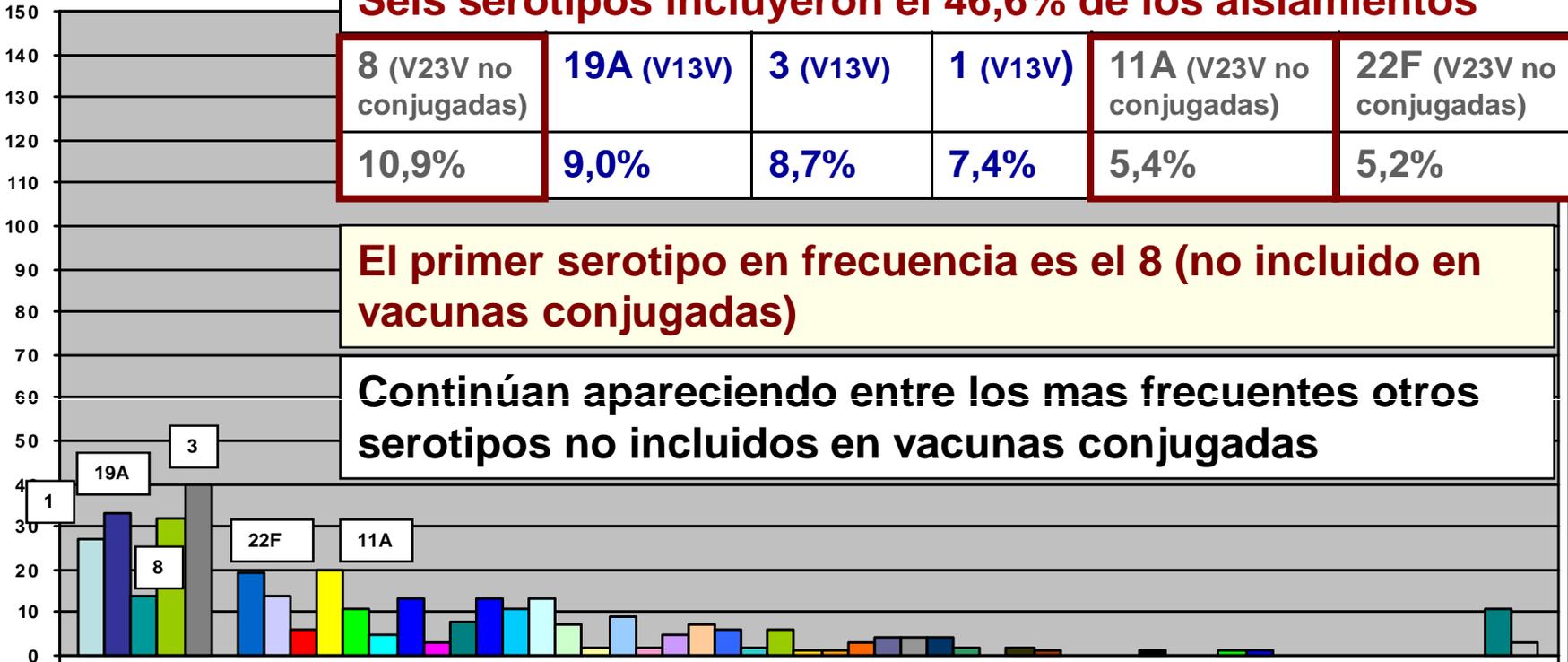
Nº cepas

Seis serotipos incluyeron el 46,6% de los aislamientos

8 (V23V no conjugadas)	19A (V13V)	3 (V13V)	1 (V13V)	11A (V23V no conjugadas)	22F (V23V no conjugadas)
10,9%	9,0%	8,7%	7,4%	5,4%	5,2%

El primer serotipo en frecuencia es el 8 (no incluido en vacunas conjugadas)

Continúan apareciendo entre los mas frecuentes otros serotipos no incluidos en vacunas conjugadas



2012

- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|------------|-----|
| 1 | 19A | 7F | 3 | 8 | 5 | 22F | 6C |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

2013

Pacientes de todas las edades: 329 episodios de ENI

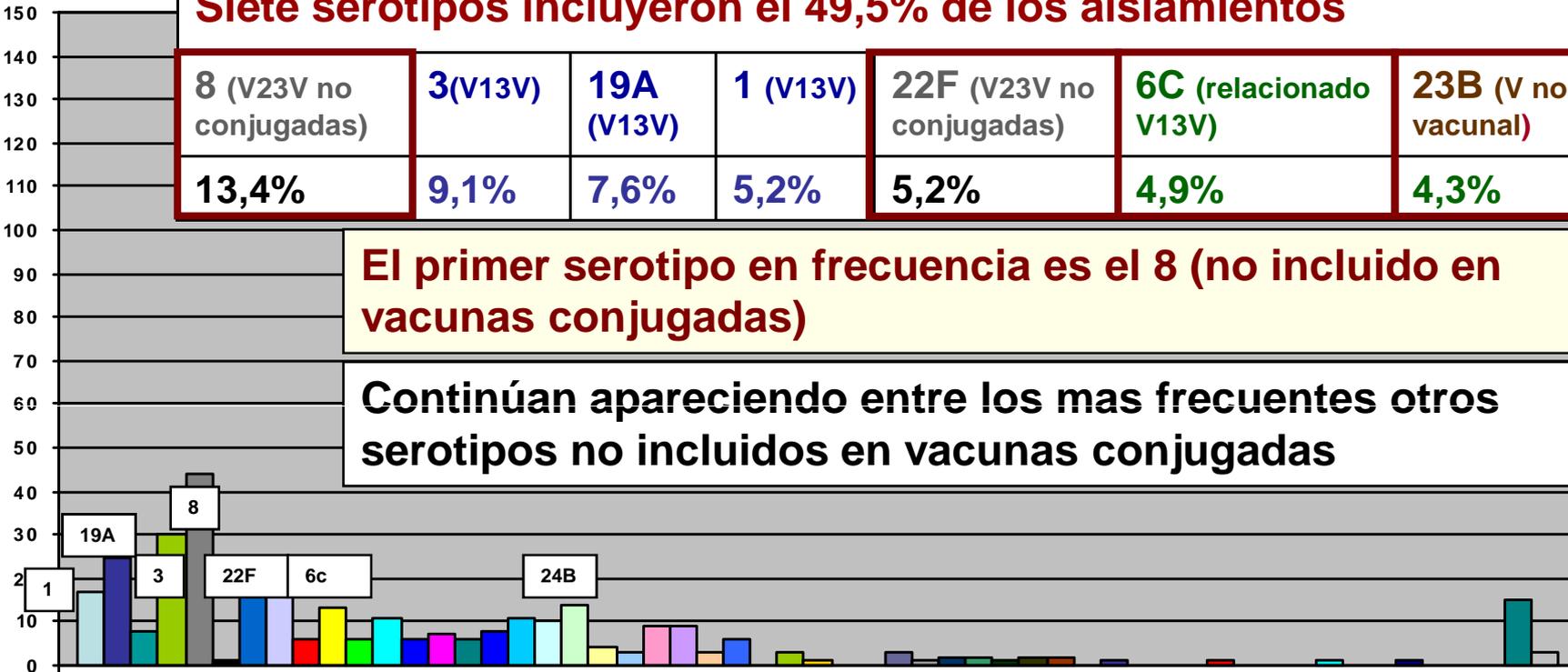
Nº cepas

Siete serotipos incluyeron el 49,5% de los aislamientos

8 (V23V no conjugadas)	3 (V13V)	19A (V13V)	1 (V13V)	22F (V23V no conjugadas)	6C (relacionado V13V)	23B (V no vacunal)
13,4%	9,1%	7,6%	5,2%	5,2%	4,9%	4,3%

El primer serotipo en frecuencia es el 8 (no incluido en vacunas conjugadas)

Continúan apareciendo entre los mas frecuentes otros serotipos no incluidos en vacunas conjugadas



2013

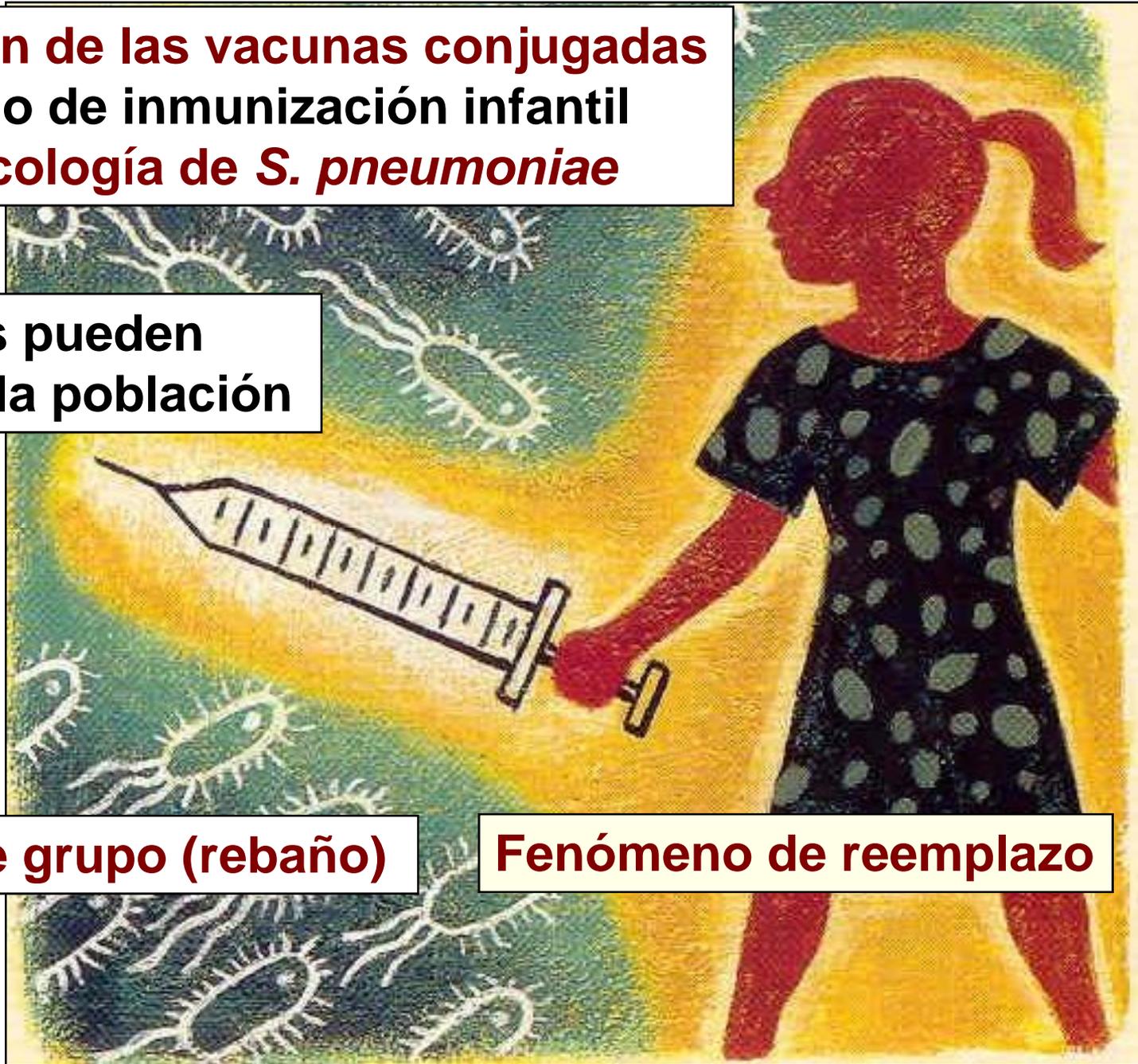
- | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-----|-----|-----------|------------|------|
| 1 ← | 19A ← | 7F | 3 ← | 8 ← | 5 | 22F ← | 6C ← |
| 14 | 11A | 12F | 4 | 9N | 19F | 35B | 15B |
| 10A | 15A | 23B ← | 9V | 31 | 16F | 24F | 25A |
| 23A | 18C | 35F | 6B | 23F | 6A | 34 | 15C |
| 17F | 12B | 20 | 13 | 21 | 18F | 7A | 24B |
| 33F | 15F | 35A | 29 | 10B | 11F | 24A | 25F |
| 36 | 39 | 12A | 33A | 33B | No tipado | No tipable | |

La introducción de las vacunas conjugadas en el calendario de inmunización infantil influye en la ecología de *S. pneumoniae*

Estos cambios pueden afectar a toda la población

Inmunidad de grupo (rebaño)

Fenómeno de reemplazo



Teoría del reemplazo



Aumento de otros serotipos

**Sustitución de serotipos
vacunales por no vacunales**



- En España la prevalencia de serotipos cubiertos por la VC7V aumentó a partir de los años 80
- En los años 90 estos serotipos fueron los más frecuentes ($\approx 40-50\%$)
- A partir del año 2001 (comercialización de la vacuna) comenzaron a descender

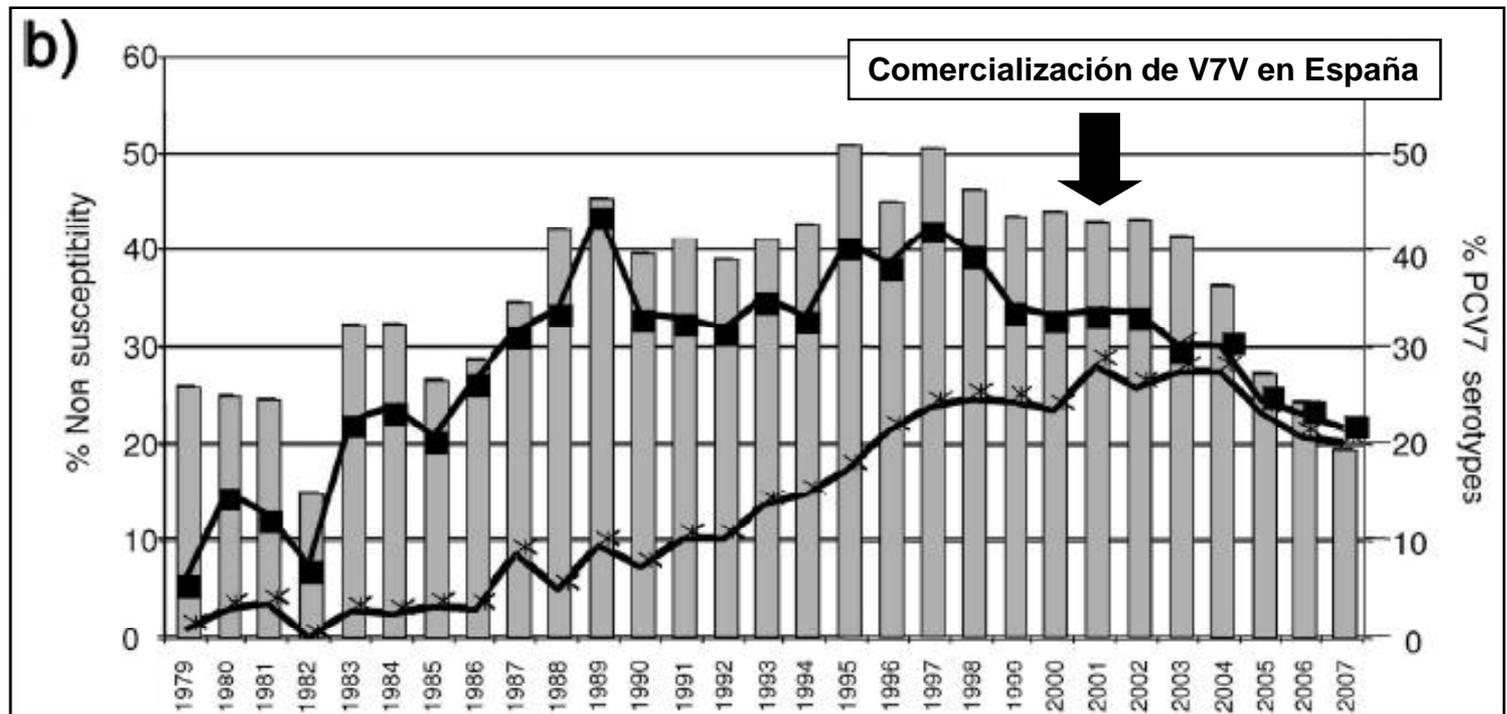


JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Apr. 2009, p. 1012-1020
 0095-1137/09/\$08.00+0 doi:10.1128/JCML.01454-08
 Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 47, No. 4

Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007⁷

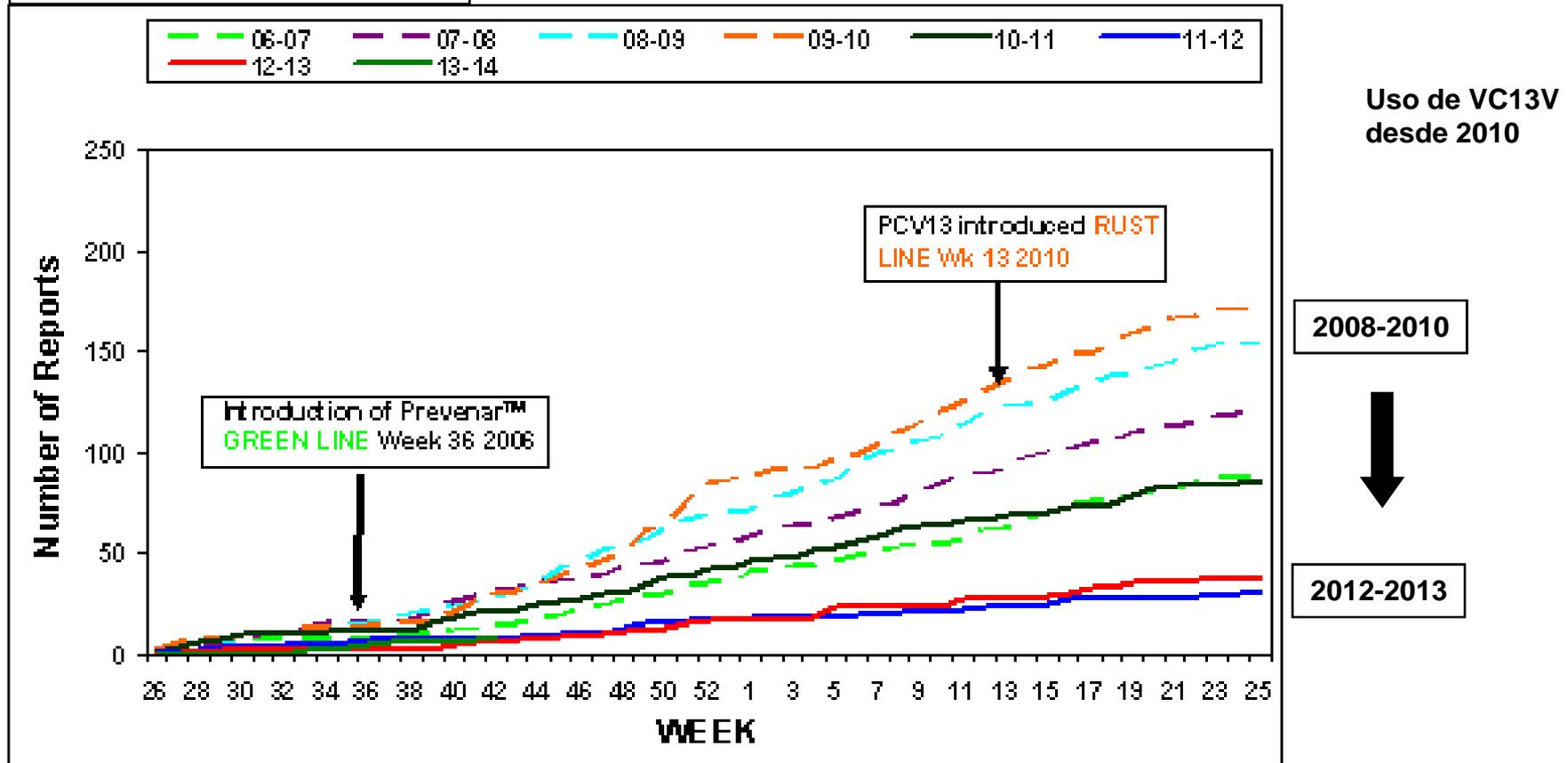
A. Fenoll,¹ J. J. Granizo,³ L. Aguilar,² M. J. Giménez,² L. Aragonese-Fenoll,¹ G. Hanquet,⁴ J. Casal,¹ and D. Tarragó^{1*}



Percentages (bars) of serotypes included in PCV7 among invasive isolates and percentages of penicillin (filled squares) and erythromycin (asterisks) nonsusceptibility among invasive isolates, 1979 to 2007.

Serotipos ENI Inglaterra y Gales

UK : Evolución en el número de casos de ENI por los 6 Serotipos adicionales en menores de 2 años post PCV13

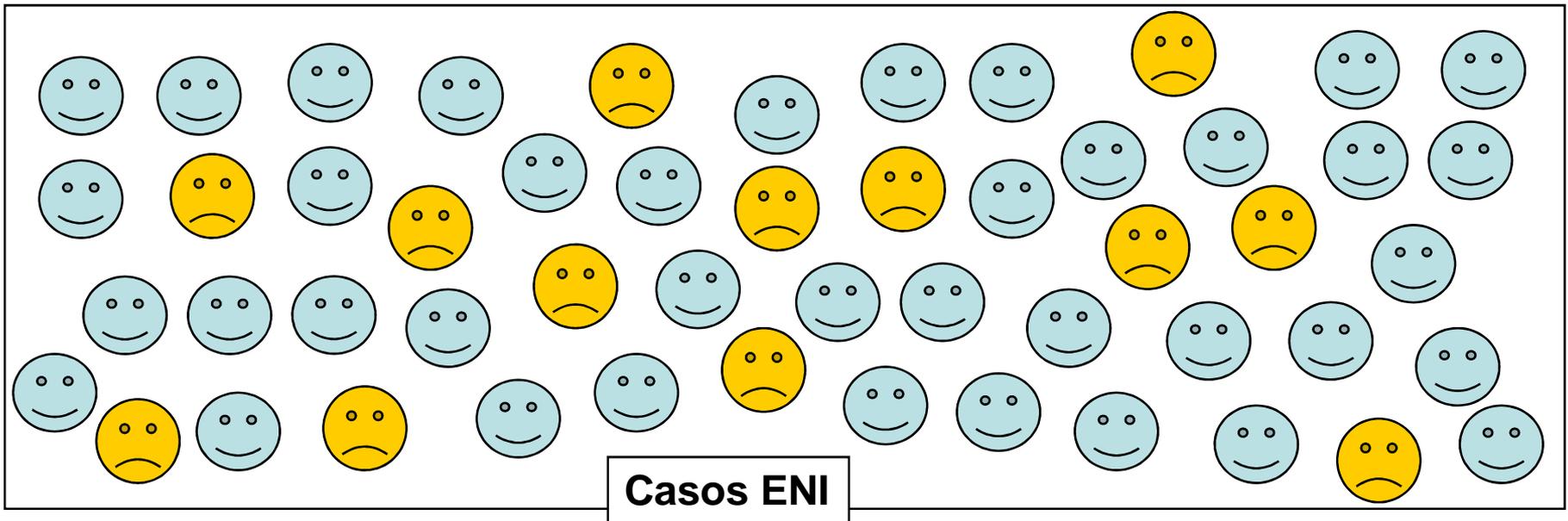
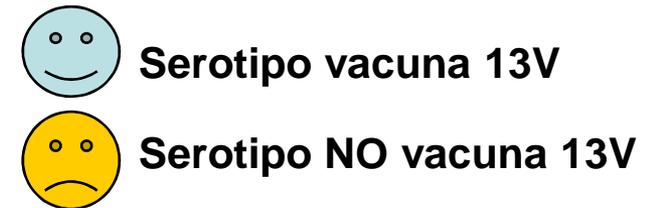


- Los serotipos adicionales de la V13V fueron los mas frecuentes tras la introducción de la VC7V

- Estos serotipos han comenzado a descender tras la introducción de la VC13V

Es previsible que la reciente introducción de la vacuna 13V reduzca la prevalencia de los serotipos VC13V

- Disminución de incidencia de serotipos vacunales



Es previsible que la reciente introducción de la vacuna 13V reduzca la pevalencia de los serotipos VC13V

- Disminución global de incidencia de ENI

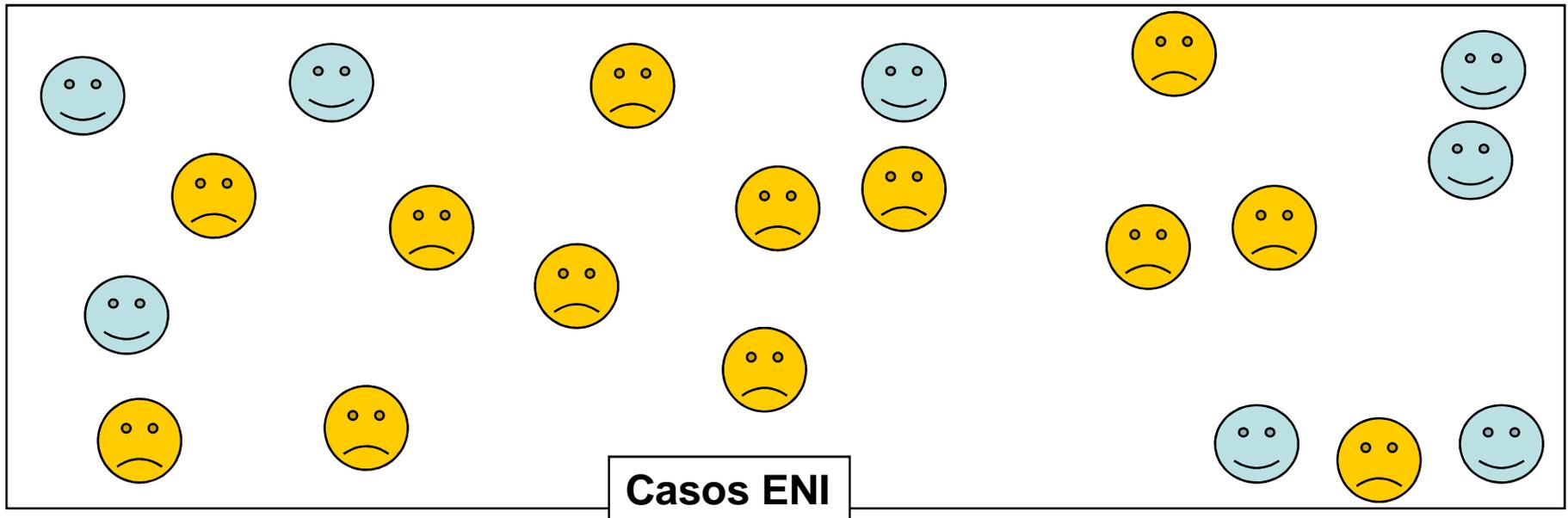
- Aumento relativo de los serotipos no vacunales (% en casos de ENI)



Serotipo vacuna 13V



Serotipo NO vacuna 13V



Es previsible que la reciente introducción de la vacuna 13V reduzca la prevalencia de los serotipos VC13V

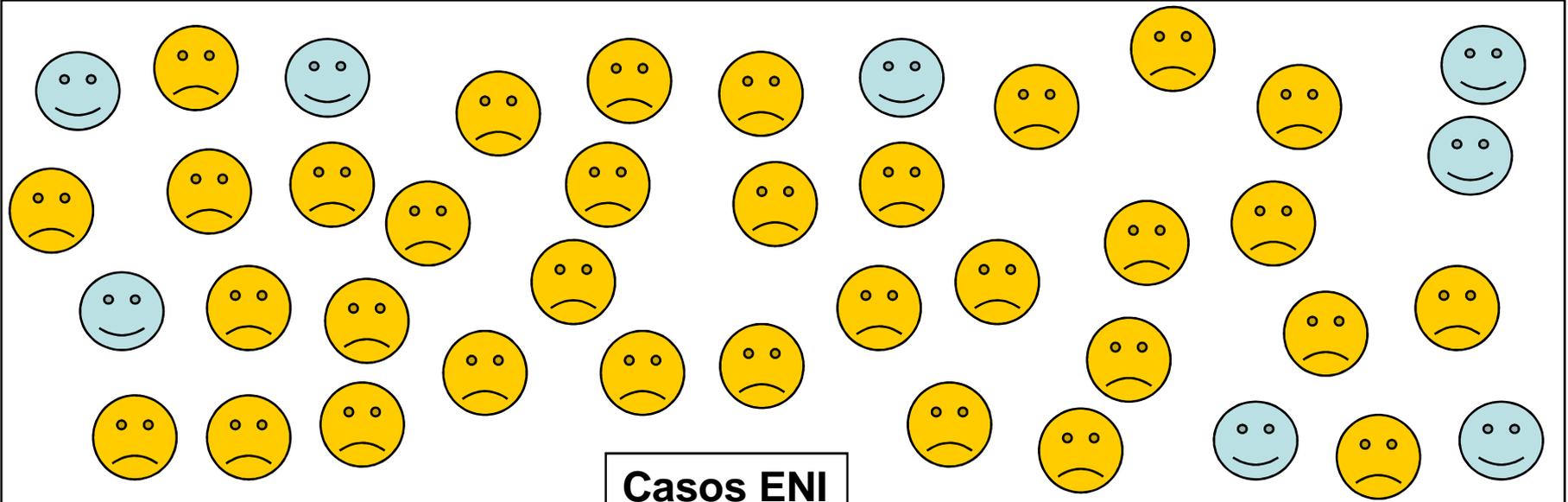
- A largo plazo (años): ¿podrían aumentar los serotipos no cubiertos por la VC13V en términos absolutos ocupando el nicho ecológico de los vacunales? (reemplazo)



Serotipo vacuna 13V



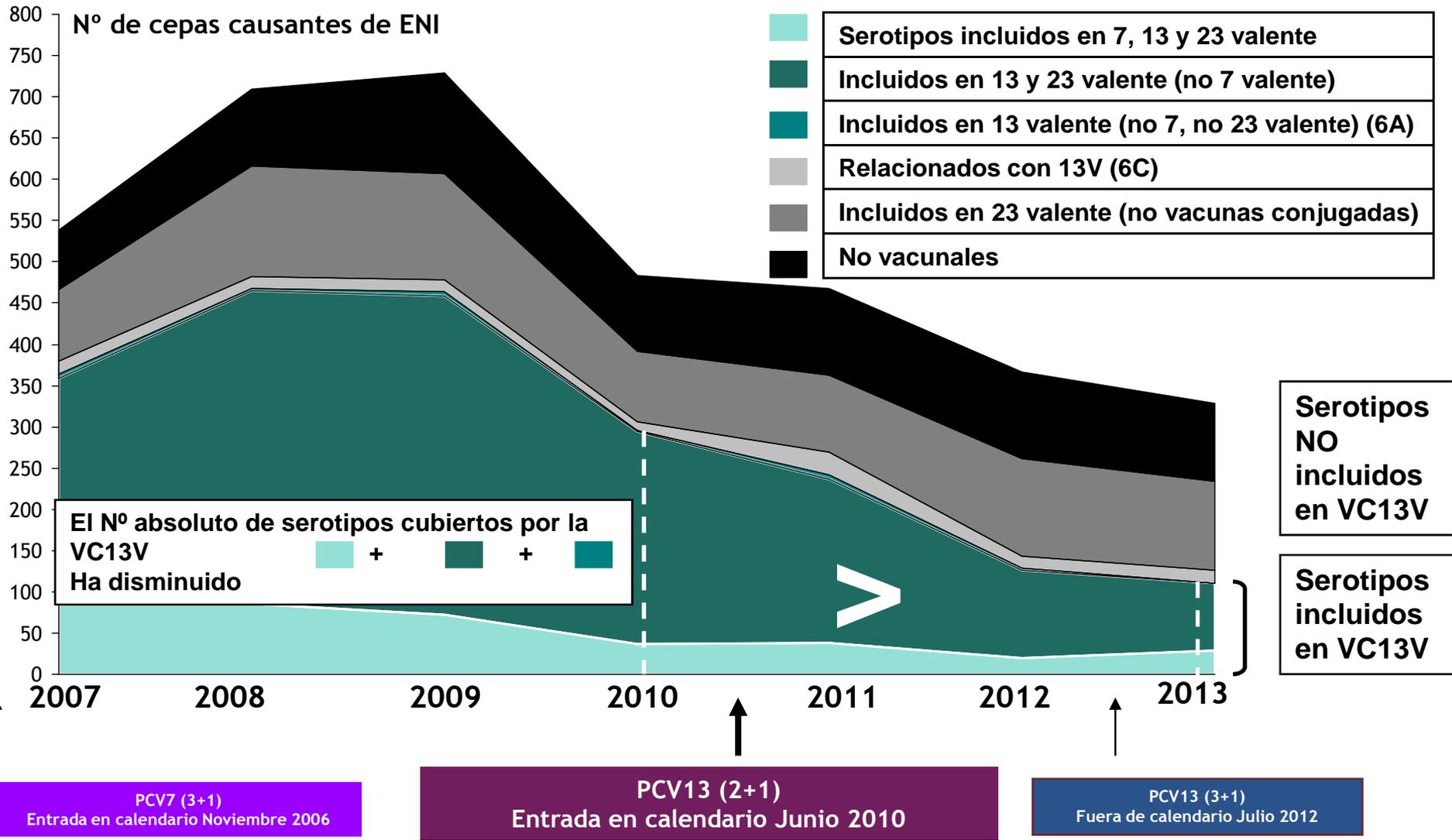
Serotipo NO vacuna 13V



Casos ENI

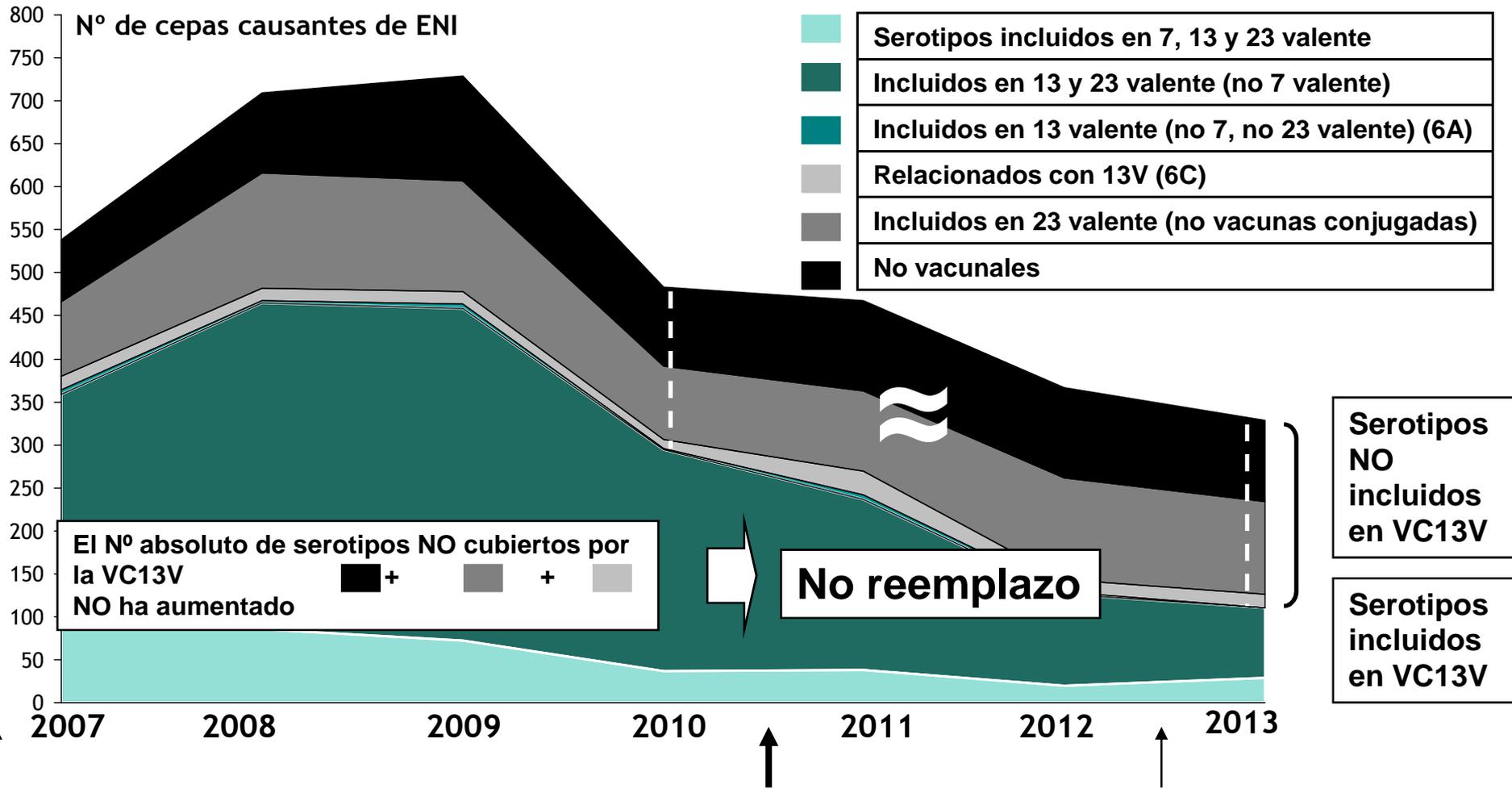
TOTAL: 3.624 CEPAS
(episodios ENI)

Tras la introducción de la VC13V en la Comunidad de Madrid (2010) el número de serotipos cubiertos por la VC13V ha disminuido



TOTAL: 3.624 CEPAS
(episodios ENI)

Tras la introducción de la VC13V en la Comunidad de Madrid (2010) el número de serotipos NO cubiertos por la VC13V NO ha aumentado: NO evidencia de reemplazo



PCV7 (3+1)
Entrada en calendario Noviembre 2006

PCV13 (2+1)
Entrada en calendario Junio 2010

PCV13 (3+1)
Fuera de calendario Julio 2012

Evolución de los serotipos causantes de ENI en función del tiempo

Comunidad de Madrid: pacientes de todas las edades

Cambios en el **Número Absoluto de aislamientos de un determinado serotipo a lo largo del tiempo**

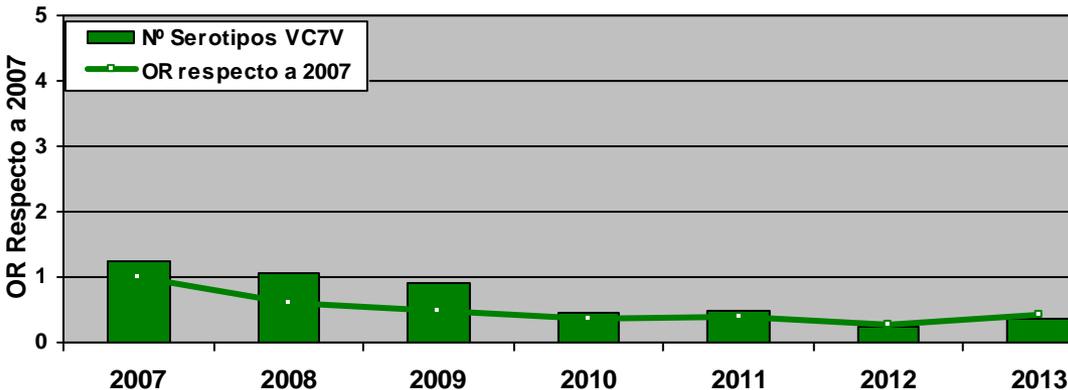
Interpretación de los valores del **Odds Ratio (OR)** “posibilidad de que un serotipo se presente en un periodo frente al riesgo de que ocurra en otro considerado como referencia”

1: Igual riesgo en este periodo respecto al tomada como referencia

>1: Mayor riesgo en este periodo respecto al tomada como referencia

<1: Menor riesgo en este periodo respecto al tomada como referencia

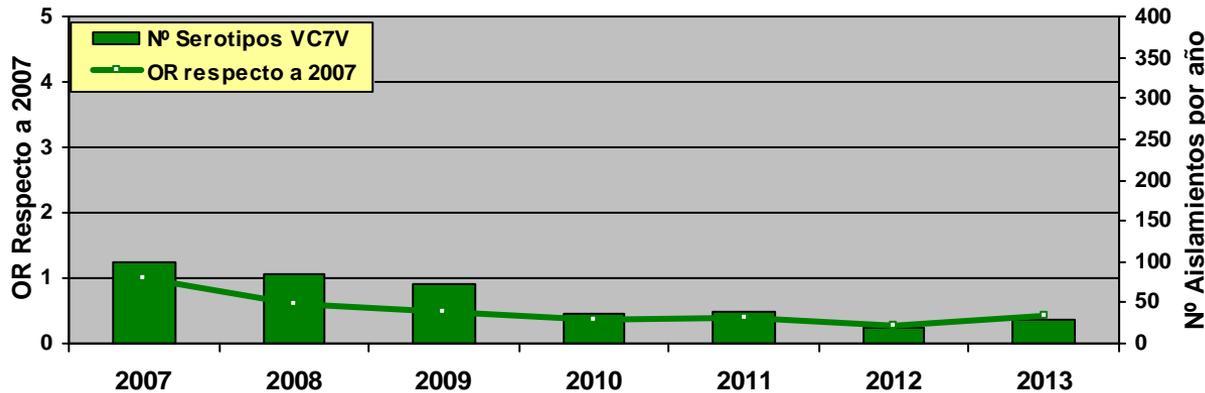
Evolución de serotipos cubiertos por la VC7V



Año	OR respecto a 2007	Interpretación
2007	1	
2008	0,61	Menor riesgo que en 2007
2009	0,49	Menor riesgo que en 2007 y 2008
2010	0,37	Menor riesgo que en 2007, 2008 y 2009
2011	0,39	Menor riesgo que en 2007, 2008 y 2009
2012	0,26	Menor riesgo que en 2007, 2008, 2009, 2010 y 2011
2013	0,43	Menor riesgo que en 2007 y 2008

Significación estadística: CH2 tendencia lineal p<0,001

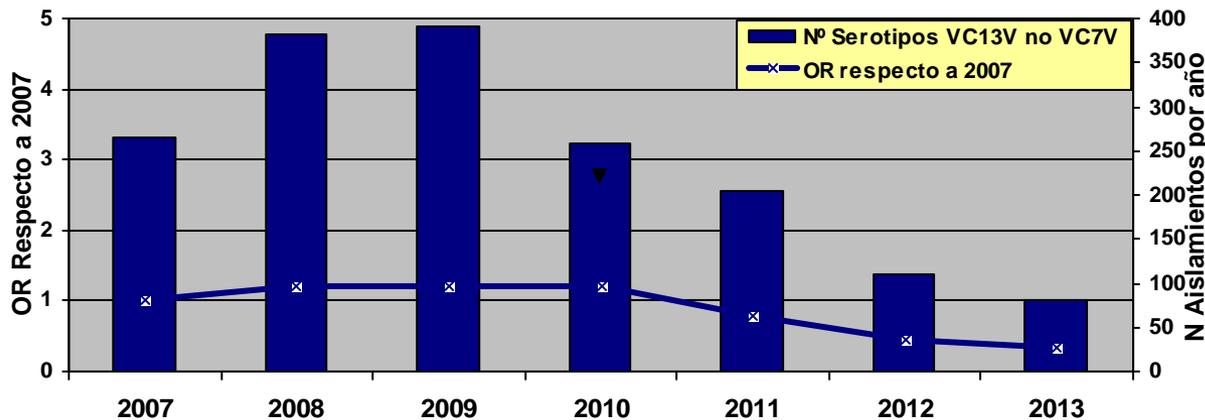
Evolución de serotipos cubiertos por la VC7V



Variación significativa hacia el descenso de la proporción de aislamientos función del tiempo

El Nº absoluto de Serotipos cubiertos por la VC7V ha disminuido desde 2008

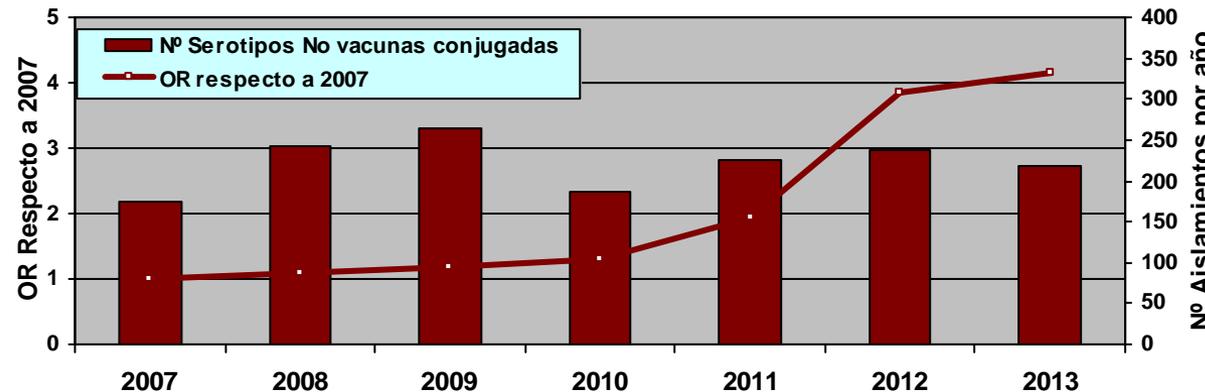
Evolución de serotipos cubiertos por la VC13V pero no por la VC7V



Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo
Esta variación es hacia el aumento hasta 2009
Y hacia el descenso desde 2010

El Nº absoluto de Serotipos cubiertos por la VC13 pero no por la VC7V era elevado en 2008-2009
Y ha ido disminuyendo desde 2010

Evolución de serotipos NO cubiertos por vacunas conjugadas

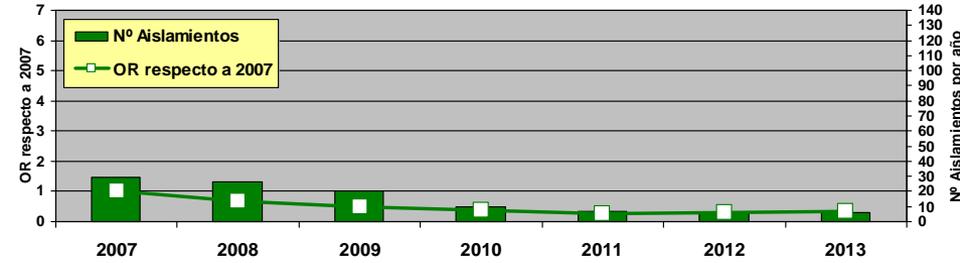


Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo
Esta variación es hacia el aumento hasta 2010
Y hacia mucho más desde 2010 el descenso desde 2010

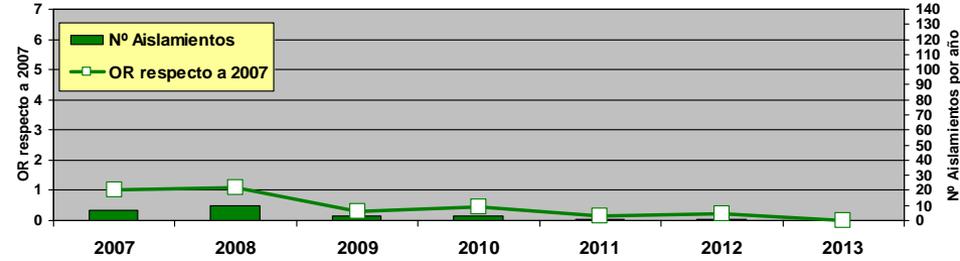
El Nº absoluto de Serotipos NO cubiertos por la VC13 NO ha aumentado respecto a la época prevacunal (2008-2009)

Serotipos incluidos en la VC7V

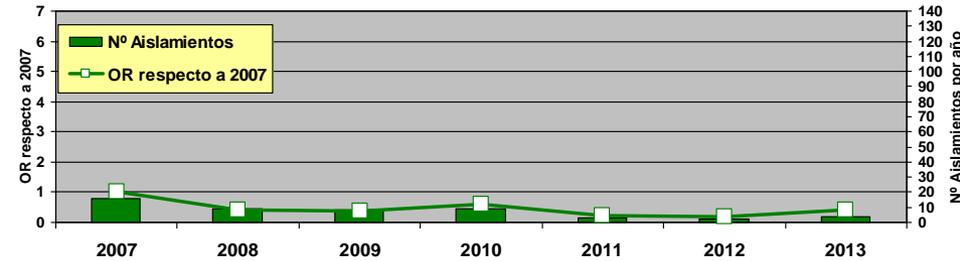
Serotipo 14 (VC7V)



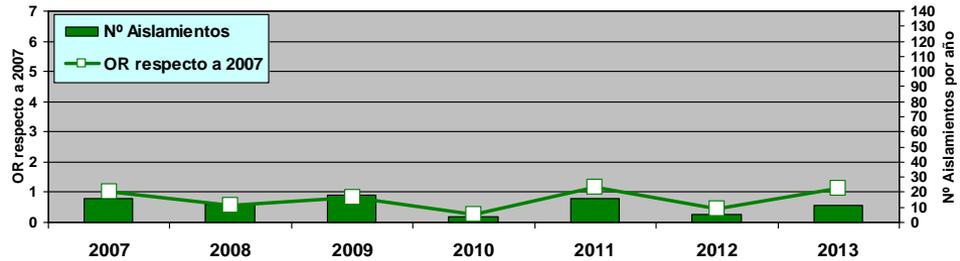
Serotipo 23F (VC7V)



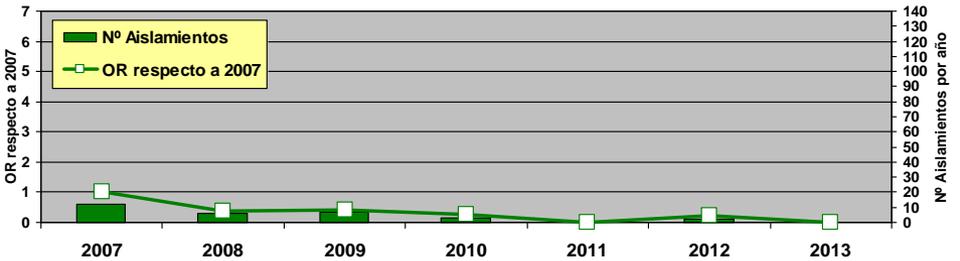
Serotipo 9V (NO VC7V)



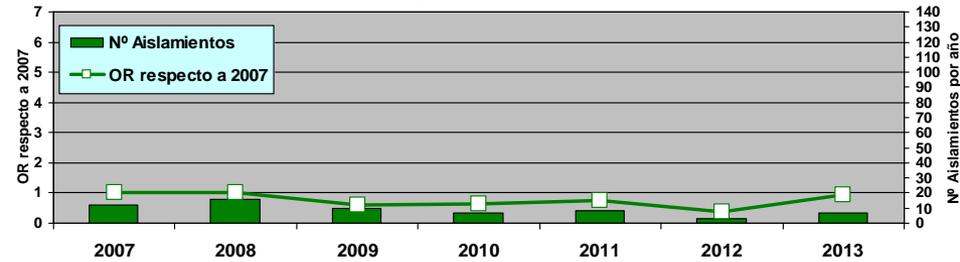
Serotipo 4 (VC7V)



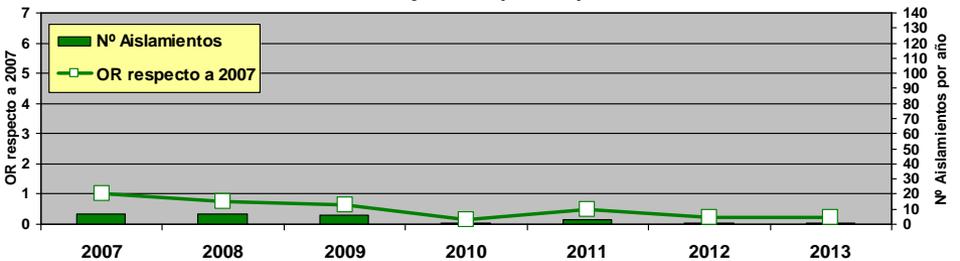
Serotipo 18C (VC7V)



Serotipo 19F (VC7V)



Serotipo 6B (VC7V)



Serotipos 14, 9V, 18C, 6B, 23F:

Variación significativa hacia el descenso de la proporción de aislamientos en función del tiempo

El Nº absoluto de aislamientos disminuyó desde 2007 y ha continuado descendiendo desde 2010

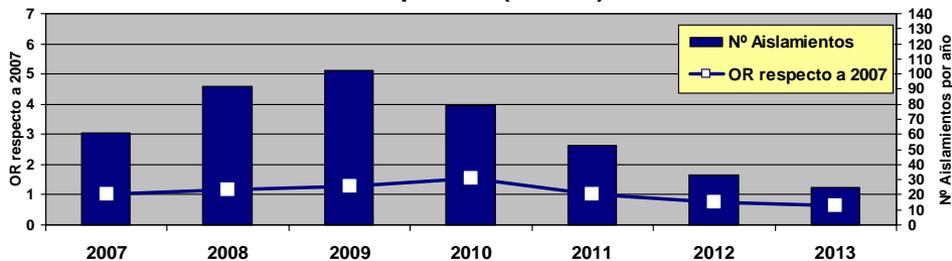
Serotipos 4, 19F:

Variación NO significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo

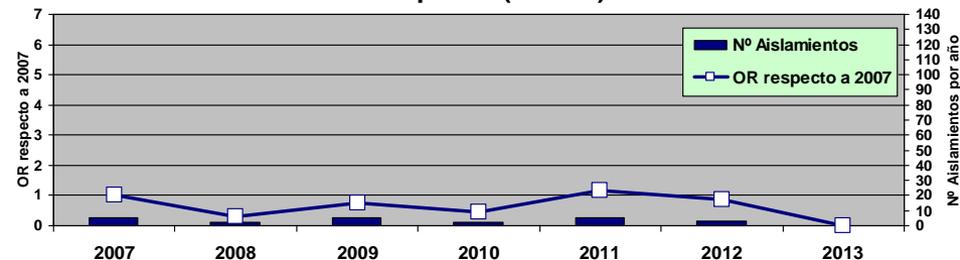
El Nº absoluto de aislamientos se ha mantenido estable tras la introducción de la VC13V

Serotipos incluidos en la VC13V pero No en la VC7V

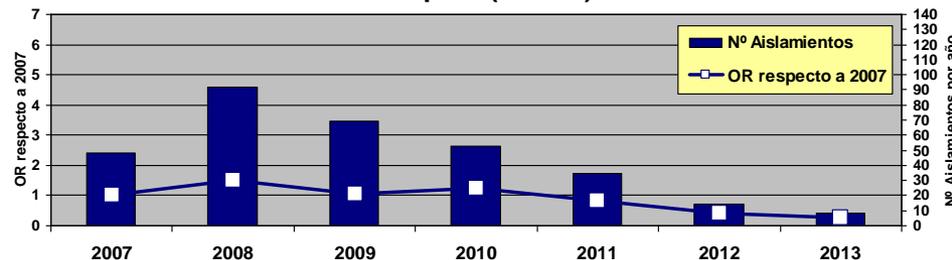
Serotipo 19A (VC13V)



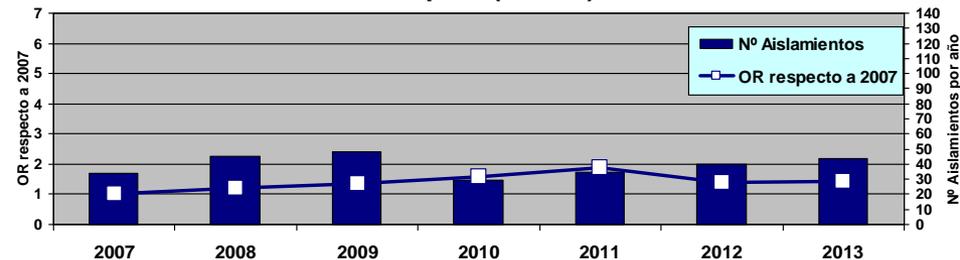
Serotipo 6A (VC13V)



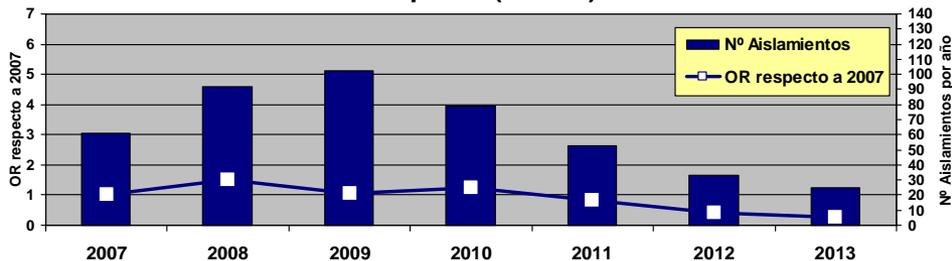
Serotipo 1 (VC13V)



Serotipo 3 (VC13V)

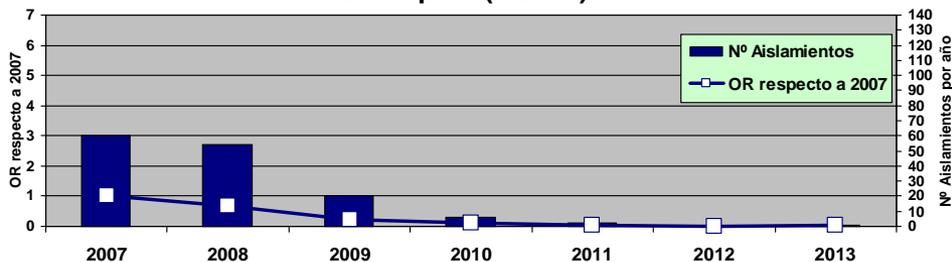


Serotipo 7F (VC13V)



Serotipos 19A, 1 y 7F:
Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo
El Nº absoluto de aislamientos ha disminuido desde 2010

Serotipo 5 (VC13V)



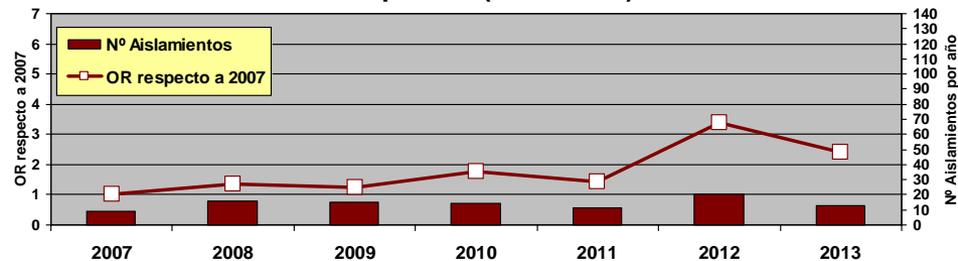
Serotipo 5:
Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo
El Nº absoluto de aislamientos disminuyó a partir de 2007 (Antes de VC13V)

Serotipo 6A:
Variación NO significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo
El Nº absoluto de aislamientos ha sido muy bajo durante todo el periodo de vigilancia 2007-2013

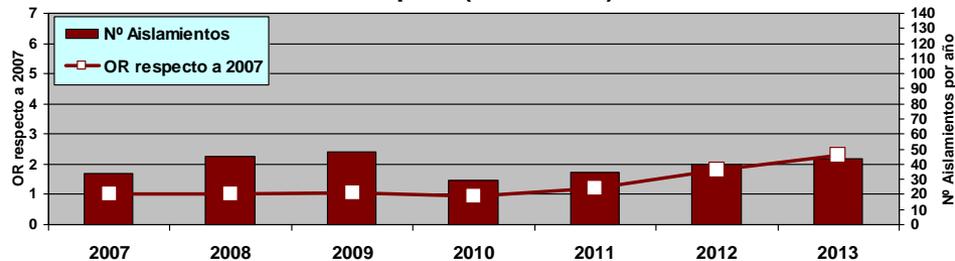
Serotipo 3:
Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo (aumento desde 2007)
El Nº absoluto de aislamientos NO ha disminuido desde 2010

Serotipos emergentes en la Comunidad de Madrid no incluidos en VC13V

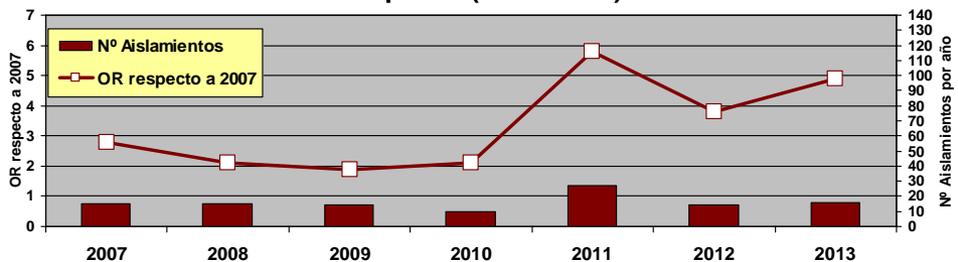
Serotipo 11A (NO VC13V)



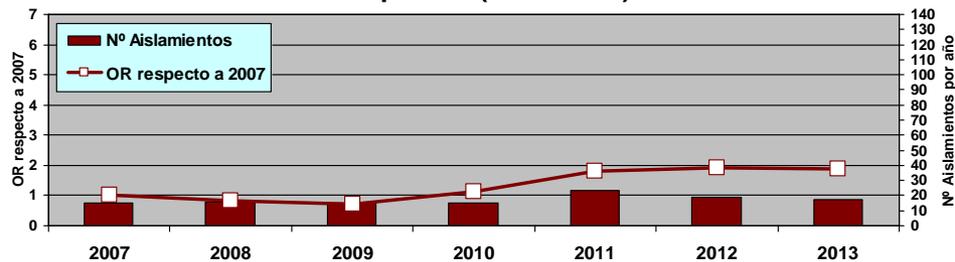
Serotipo 8 (NO VC13V)



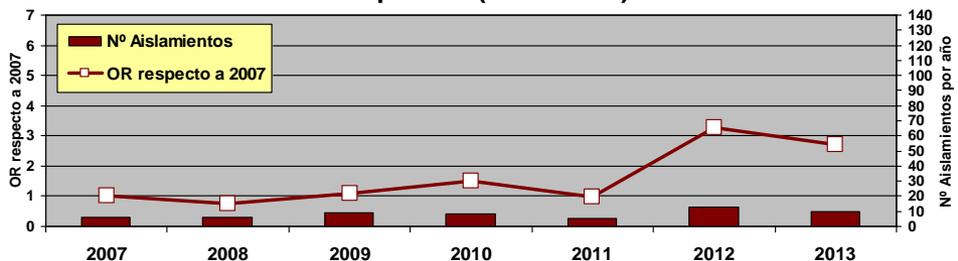
Serotipo 6C (NO VC13V)



Serotipo 22F (NO VC13V)



Serotipo 15A (NO VC13V)

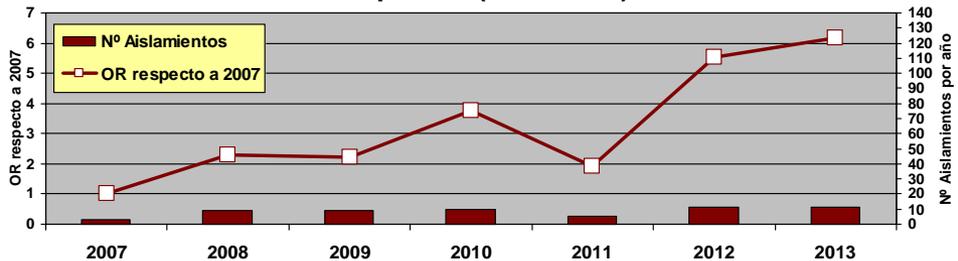


Serotipos 11A, 6C, 15A, 10A:

Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo

El Nº absoluto de aislamientos se ha mantenido estable o aumentado en alguno de los tras la introducción de la VC13V

Serotipo 10A (NO VC13V)



Serotipo 8:

Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo

El Nº absoluto de aislamientos ha aumentado desde 2010

Candidato al reemplazo en la Comunidad de Madrid

Serotipos 22F

Variación significativa de la proporción de aislamientos en función del tiempo

El Nº absoluto de aislamientos fue superior en los años 2011-2013 respecto a 2007-2010

Serotipo emergente en la Comunidad de Madrid

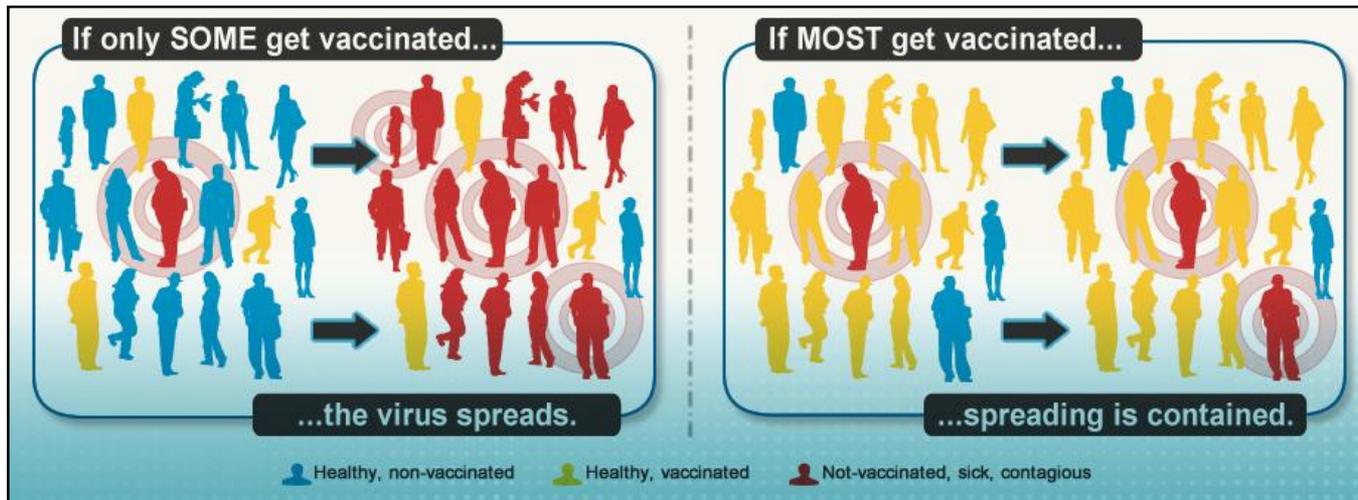
Serotipos vacunales: evidencia de inmunidad de grupo en nuestro entorno (pacientes de todas las edades)

Serotipos **14, 9V, 18C, 6B, 23F (VC7V)**

El uso de las vacunas conjugadas ha provocado una disminución de prevalencia en toda la población

Serotipos **19A, 1 y 7F (VC13V)**

El uso de la VC13V desde 2010 ha provocado una disminución de prevalencia en toda la población



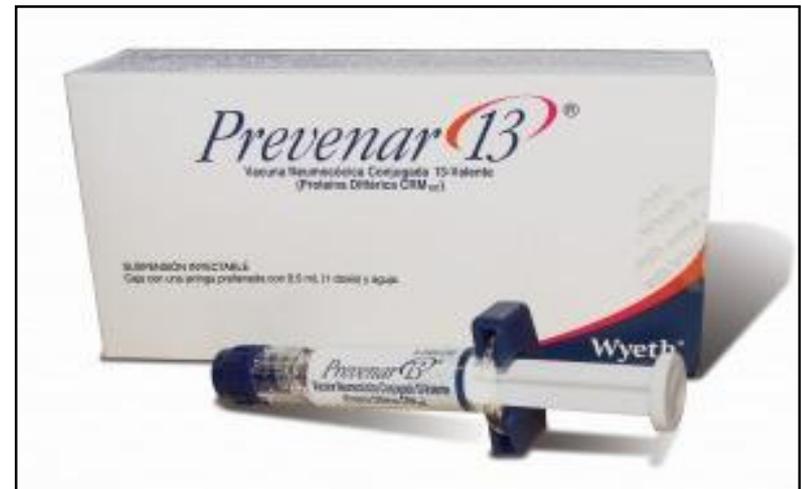
Serotipos cubiertos por vacunas conjugadas “problemáticos” en nuestro entorno (pacientes de todas las edades)

Serotipos 4, 19F

(Cubiertos por VC7V y VC13V): A pesar del empleo de las vacunas conjugadas en niños, estos serotipos **se han mantenido estables en casos de ENI en pacientes de todas las edades de la Comunidad de Madrid**

Serotipo 3

(Cubierto por la VC13V): A pesar del empleo de la VC13V en niños, este serotipo **se ha mantenido estable desde 2010 en casos de ENI pacientes de todas las edades de la Comunidad de Madrid**



Serotipo 6C

(Relacionado con serotipo cubierto por la VC13V [6A]): Este serotipo se ha mantenido estable desde 2010 en casos de ENI pacientes de todas las edades de la Comunidad de Madrid

Vaccine 29 (2011) 7207–7211

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



ELSEVIER



Short communication

The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A

David Cooper^{a,*}, Xinhong Yu^a, Mohinder Sidhu^a, Moon H. Nahm^b, Philip Fernsten^a, Kathrin U. Jansen^a

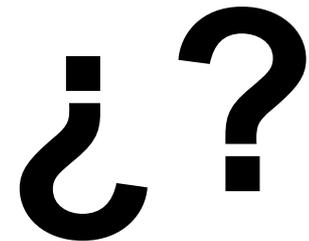
^a Pfizer Vaccine Research, Pfizer, Pearl River, NY 10965, United States

^b Departments of Pathology and Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294, United States

Se ha apuntado a la posible inmunidad cruzada entre el serotipo 6C y el serotipo vacunal 6A

Si embargo, este serotipo se ha mantenido estable en casos de ENI en pacientes de todas las edades tras el uso de VC13V en niños

“Taken together these results suggest that immunization with PCV13 has the potential to induce cross-protective responses to related serotypes not directly covered by the vaccine”.



Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine*. 2011 Sep 22;29(41):7207-11.

Serotipos NO cubiertos por vacunas conjugadas “problemáticos” en nuestro entorno (pacientes de todas las edades)

Serotipo 8:
(No incluido en vacunas conjugadas)
¿Candidato al reemplazo en la Comunidad de Madrid?

Serotipo 22F
(No incluido en vacunas conjugadas)
¿Serotipo emergente en la Comunidad de Madrid?



Serotipos “problemáticos” en nuestro entorno (pacientes de todas las edades. Comunidad de Madrid 2007-2013)

Serotipo	<15 años (n=874)	> 15 años (n=2750)	Todas las edades	CHI2
4	1 (0,1%)	81 (2,9%)	82 (2,3%)	p<0,001
19F	13 (1,5%)	60 (2,2%)	73 (2,1%)	NS
3	33 (3,8%)	283 (10,3%)	316 (9,0%)	p<0,001
6C	10 (1,1%)	101 (3,7%)	111 (3,1%)	p<0,001
22F	20 (2,3%)	100 (3,6%)	120 (3,4%)	NS
8	8 (0,9%)	267 (9,7%)	275 (7,8%)	p<0,001

Estos serotipos (a excepción de 19F y 22F) son mucho más frecuentes en adultos (población no objeto de las recomendaciones habituales de inmunización con vacunas conjugadas)

2012-2013

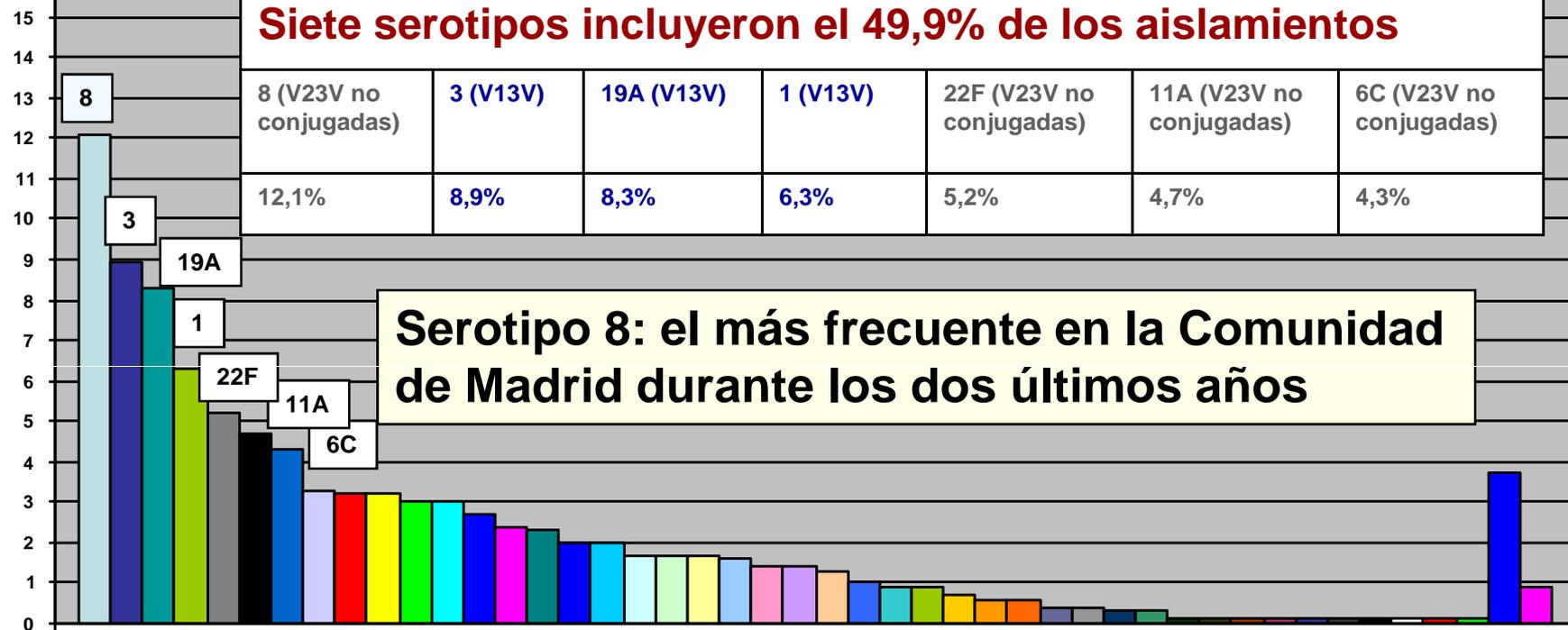
Pacientes de todas las edades: 696 episodios de ENI

% Aislamientos

Siete serotipos incluyeron el 49,9% de los aislamientos

8 (V23V no conjugadas)	3 (V13V)	19A (V13V)	1 (V13V)	22F (V23V no conjugadas)	11A (V23V no conjugadas)	6C (V23V no conjugadas)
12,1%	8,9%	8,3%	6,3%	5,2%	4,7%	4,3%

Serotipo 8: el más frecuente en la Comunidad de Madrid durante los dos últimos años



2012-2013

- 8
- 3
- 19A
- 1
- 22F
- 11A
- 6C
- 15A
- 10A
- 7F
- 15B
- 23B
- 9N
- 12F
- 4
- 24F
- 35B
- 14
- 31
- 23A
- 16F
- 19F
- 25A
- 35F
- 34
- 17F
- 9V
- 15C
- 13
- 12B
- 21
- 6A
- 18C
- 6B
- 5
- 20
- 29
- 39
- 10B
- 6A
- 24A
- 33F
- 35A
- 7A
- No tipado
- No tipable
- 23F

2012-2013

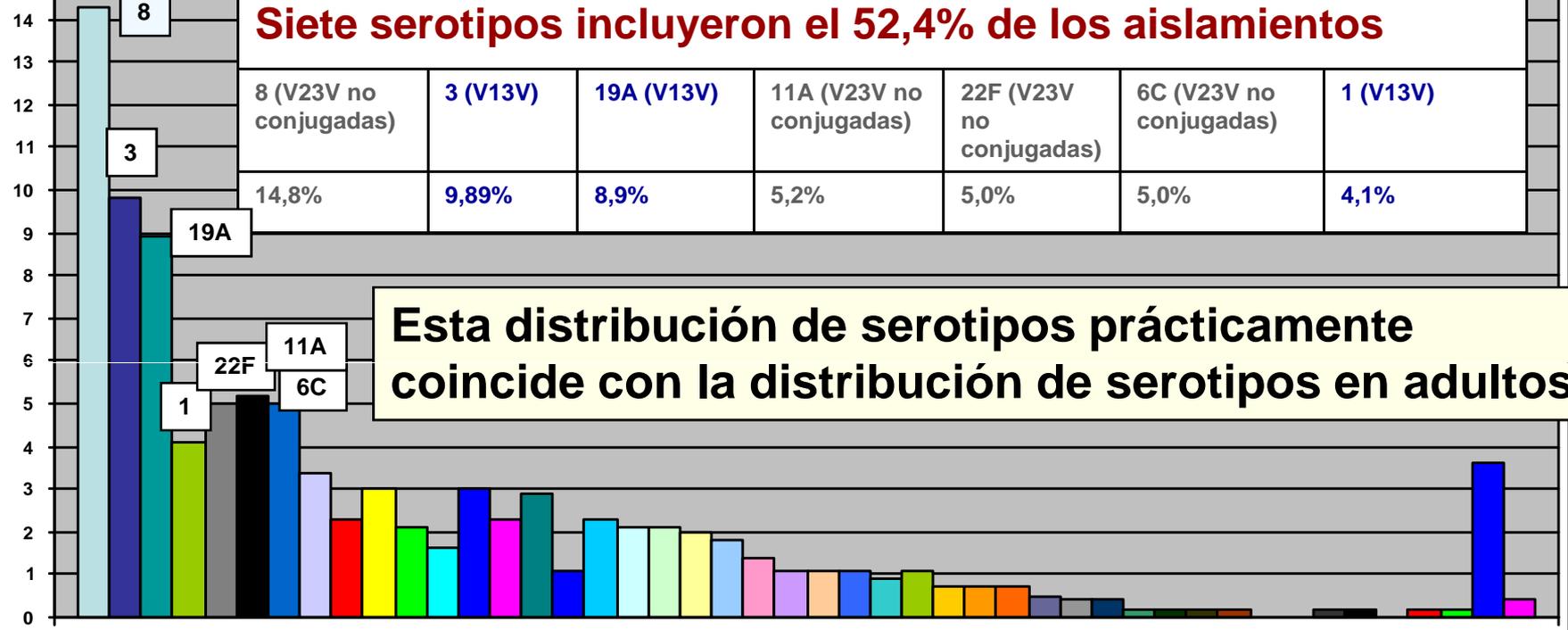
Pacientes ≥ 15 años: 559 episodios de ENI

% Aislamientos

Siete serotipos incluyeron el 52,4% de los aislamientos

8 (V23V no conjugadas)	3 (V13V)	19A (V13V)	11A (V23V no conjugadas)	22F (V23V no conjugadas)	6C (V23V no conjugadas)	1 (V13V)
14,8%	9,89%	8,9%	5,2%	5,0%	5,0%	4,1%

Esta distribución de serotipos prácticamente coincide con la distribución de serotipos en adultos



≥ 15 años 2012-2013

- 8
- 3
- 19A
- 1
- 22F
- 11A
- 6C
- 15A
- 10A
- 7F
- 15B
- 23B
- 9N
- 12F
- 4
- 24F
- 35B
- 14
- 31
- 23A
- 16F
- 19F
- 25A
- 35F
- 34
- 17F
- 9V
- 15C
- 13
- 12B
- 21
- 18C
- 6B
- 5
- 20
- 29
- 39
- 10B
- 6A
- 24A
- 33F
- 35A
- 7A
- No tipado
- No tipable
- 23F

2012-2013

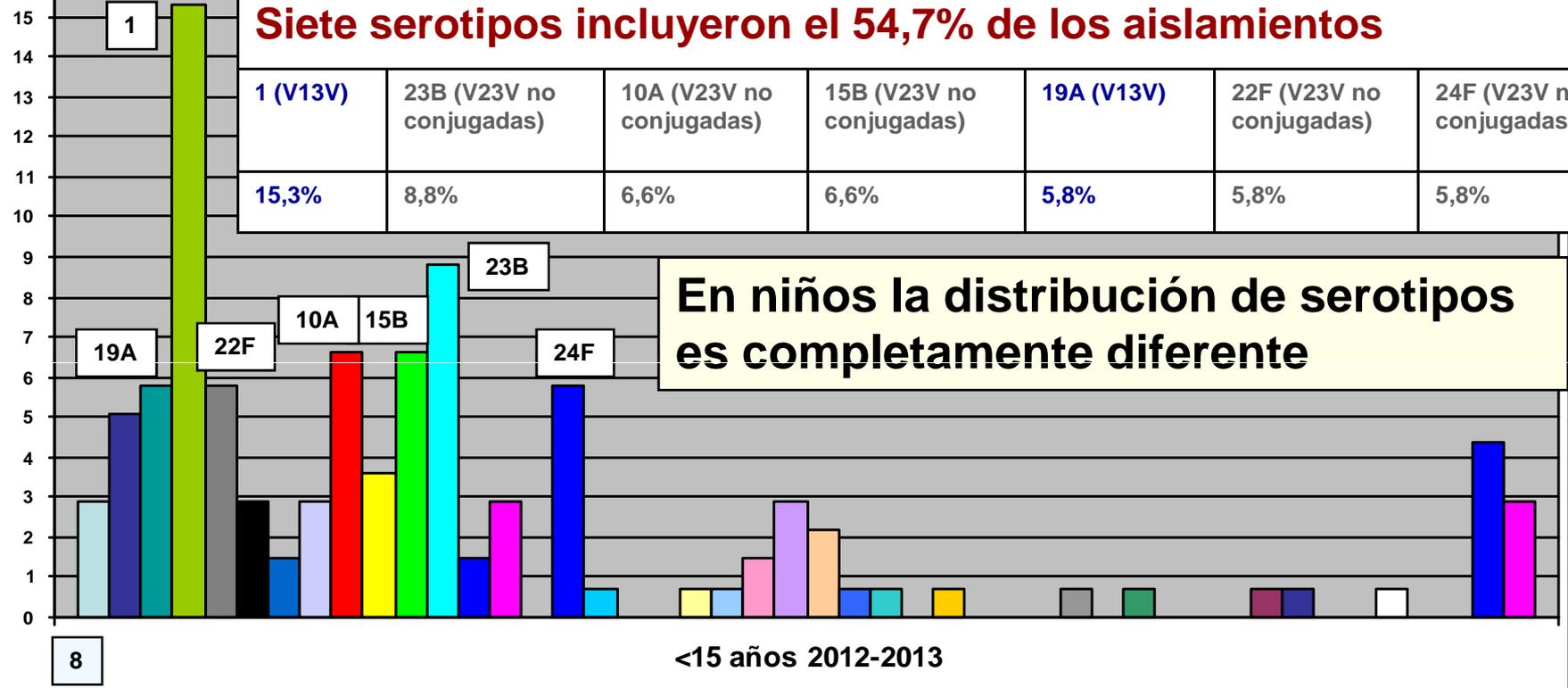
Pacientes <15 años: 137 episodios de ENI

% Aislamientos

Siete serotipos incluyeron el 54,7% de los aislamientos

1 (V13V)	23B (V23V no conjugadas)	10A (V23V no conjugadas)	15B (V23V no conjugadas)	19A (V13V)	22F (V23V no conjugadas)	24F (V23V no conjugadas)
15,3%	8,8%	6,6%	6,6%	5,8%	5,8%	5,8%

En niños la distribución de serotipos es completamente diferente



- 8
- 3
- 19A
- 1
- 22F
- 11A
- 6C
- 15A
- 10A
- 7F
- 15B
- 23B
- 9N
- 12F
- 4
- 24F
- 35B
- 14
- 31
- 23A
- 16F
- 19F
- 25A
- 35F
- 34
- 17F
- 9V
- 15C
- 13
- 29
- 21
- 6A
- 18C
- 6B
- 5
- 20
- 39
- 10B
- 23F
- 24A
- 33F
- 35A
- 7A
- No tipado
- No tipable

Serotipo 3 (Cubierto por la VC13V)

Serotipos y severidad de la infección

Clinical Microbiology Newsletter 35:15,2013 | ©2013 Elsevier

CASE REPORT

Brain Abscess Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in an Adult Patient

Laura Llorca Otero, M.D.,¹ Juan Carlos Sanz Moreno, Ph.D.,² Diego Domingo García, Pharm.D.,¹ Juan Ramón Penanes Cuesta, M.D.,³ and Manuel López-Brea Calvo, Ph.D.,¹ ¹Microbiology Department, Hospital Universitario de La Princesa, ²Unit of Clinical Microbiology, Regional Laboratory of Public Health of the Community of Madrid, and ³Neurosurgery Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

Streptococcus pneumoniae is a common cause of bacterial meningitis but only rarely causes brain abscess, encephalitis, encephalomyelitis, and meningoencephalitis. In this report, we describe a case of abscess of the left temporal lobe with left transverse sinus thrombophlebitis in an adult male.

Infección por determinados serotipos y formas clínicas graves y muy infrecuentes

Absceso cerebral por serotipo 3

Serotipo 3 (Cubierto por la VC13V)

Vaccine 29 (2011) 5740–5746



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Serotipos y letalidad

Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality

M^a Angeles Gutiérrez Rodríguez ^{a,*}, Amai Varela González ^a, María Ascensión Ordobás Gavín ^a, Fernando Martín Martínez ^a, Natividad García Marín ^a, Belén Ramos Blázquez ^b, Juan Carlos Sanz Moreno ^b

Table 4

invasive pneumococcal disease in the Madrid Autonomous Region, period 2007–2009. Death-related factors among subjects over the age of 4 years (OR and 95% CI).

	OR (IC 95%)
Gender: male/female ^a	1.462 [*] (1.016–2.103)
Serotype	
PCV7 serotypes/others ^a	1.139 (0.699–1.857)
Serotype 1/others ^a	0.189 [*] (0.044–0.807)
Serotype 3/others ^a	2.218 [*] (1.309–3.756)
Serotype 5/others ^a	0.000
Serotype 7F/others ^a	0.385 [*] (0.158–0.935)
Serotype 8/others ^a	0.749 (0.351–1.595)
Serotype 19A/others ^a	1.049 (0.579–1.902)
Age	
5–19 years/>59 ^a	0.066 [*] (0.009–0.492)
20–59 years/>59 ^a	0.392 [*] (0.270–0.570)
Risk factors: yes/no ^a	1.532 [*] (1.067–2.202)
Clinical presentation	
Pneumonia/others ^a	0.379 [*] (0.165–0.871)
Sepsis/others ^a	3.123 [*] (1.289–7.569)
Meningitis/others ^a	0.502 (0.188–1.341)
Bacteraemia/others ^a	0.666 (0.277–1.600)

^a Reference category.

^{*} $p < 0.05$.

Mayor letalidad por determinados serotipos

Serotipo 3 alta letalidad (casi un 25%)

Serotipo 8

Serotipo más frecuente en la Comunidad de Madrid durante 2012 y 2013 en pacientes de todas las edades

**Elevada
resistencia
antibiótica**

**-Eritromicina
-Levofloxacin**

I. Rodríguez-Avial, B.Ramos, E. Ríos, E. Cercenado, M. Ordobás, J.C Sanz on behalf of the Madrid Streptococcus pneumoniae Microbiological Group (MSPSG). Clonal Spread of Levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae Invasive Isolates in Madrid, Spain (2007-2009).

J.C. Sanz, E. Cercenado, M. Marín, B. Ramos, C. Ardanuy, I. Rodríguez-Avial, E. Bouza. Multidrug-resistant pneumococci (serotype 8) causing invasive disease in HIV+ patients

Multidrug-resistant pneumococci (serotype 8) causing invasive disease in HIV+ patients

J. C. Sanz^{1,2}, E. Cercenado^{3,4}, M. Marín^{3,4}, B. Ramos¹,
C. Ardanuy^{4,5}, I. Rodríguez-Avial⁶ and E. Bouza^{3,4}

TABLE 2. Serotype 8 in HIV+ patients and in all other patients.

	Episodes in HIV+ patients (52 episodes)	Episodes in other patients (199 episodes)
Serotype 8 (34 strains)	19 (36.5%)	15 (7.5%)
Other serotypes (217 strains)	33 (63.5%)	184 (92.5%)
Serotype 8 ERY-LEV co-resistant (21 strains)	13 (25.0%)	8 (4.0%)
Other serotypes (including non-ERY-LEV co-resistant serotype 8; 230 strains)	39 (75.0%)	191 (96.0%)

ERY, erythromycin; LEV, levofloxacin.

Común en pacientes adultos ADVP y VIH+

Serotipo 8: proporcionalmente casi 5 veces más frecuente en HIV que en el resto de la población

Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

M. C. Isea-Peña · J. C. Sanz-Moreno ·
J. Esteban · R. Fernández-Roblas ·
M. L. Fernández-Guerrero

Table 2 Risk factors independently associated with infection caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Variable	OR	<i>p</i> -Value
Neoplastic disease	0.001	0.034
Concurrent living in public shelters	26.13	0.002
Previous hospitalization	61.77	<0.001
HIV infection	28.14	0.009
Heavy smoking	14.41	0.016

Multivariate analysis

Serotipo 8: asociado con hospitalizaciones frecuentes, indigencia y tabaquismo

Recurrent pneumococcal invasive disease in the Region of Madrid during a five-year period

J. C. Sanz · I. Rodríguez-Avial · E. Ríos ·
B. Ramos · E. Cercenado

“The most frequent serotypes were 8 (16 episodes) and 19A (15 episodes). Fourteen strains that were resistant to levofloxacin were also resistant to erythromycin. The proportion of strains co-resistant to erythromycin and levofloxacin was significantly higher in relapses (11/29) than in re-infections (3/103)”.

Serotipo 8: asociado con recaídas en casos de Enfermedad Neumocócica Invasora Recurrente (ENIR)

Clonal Spread of Levofloxacin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Invasive Isolates in Madrid, Spain, 2007 to 2009^V

Iciar Rodríguez-Avial,^{1*} Belén Ramos,² Esther Ríos,¹ Emilia Cercenado,^{3,4} María Ordobás,⁵ and Juan Carlos Sanz^{2,6} on behalf of the Madrid *Streptococcus pneumoniae* Microbiological Group

Serotipo 8: expansión de un clon resistente a levofloxacina y eritromicina en la Comunidad de Madrid



2007-2009

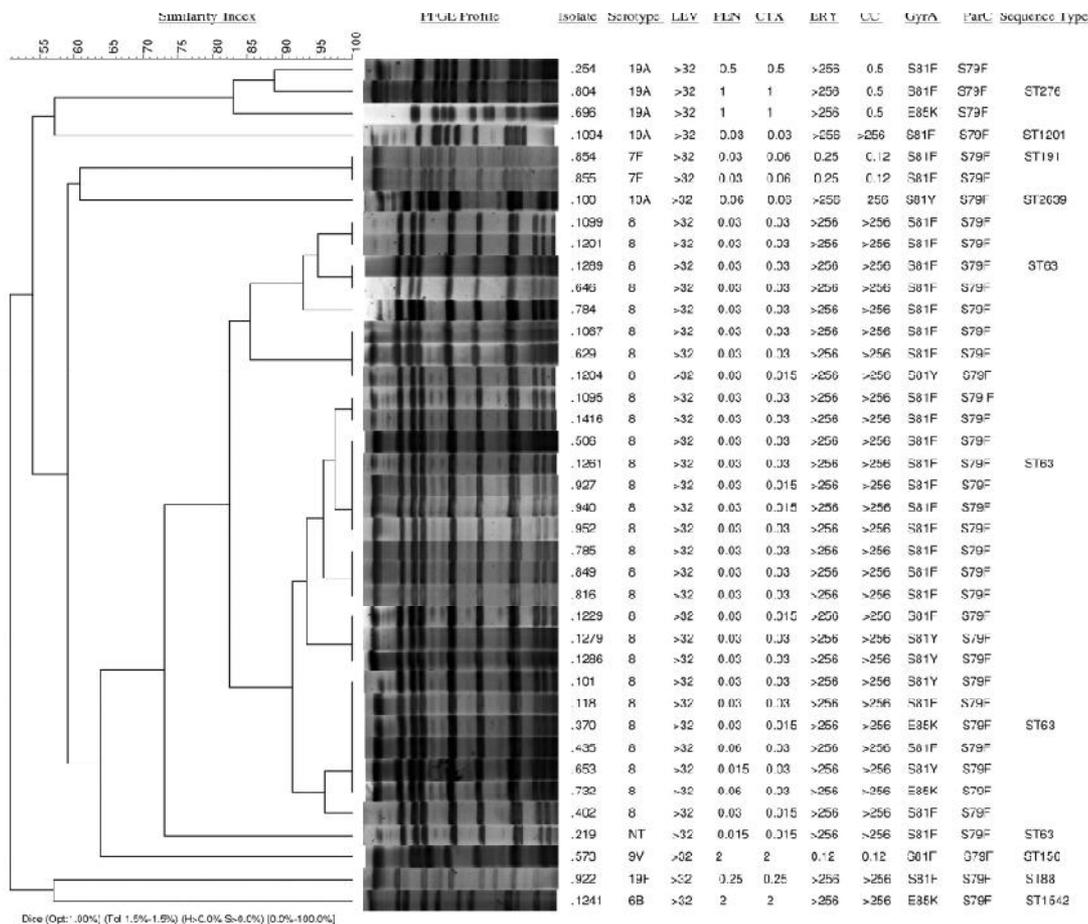


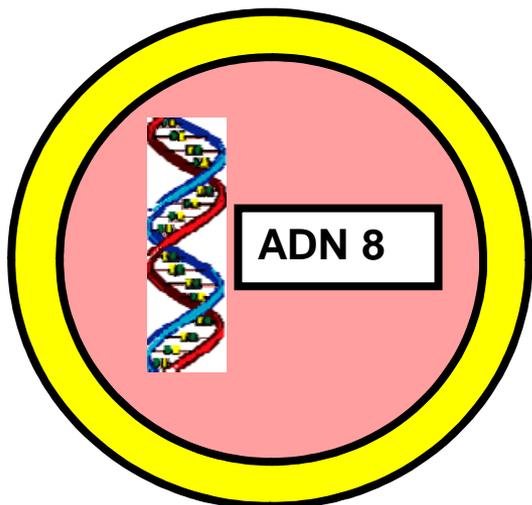
FIG. 1. PFGE dendrogram and information of 39 levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* isolates, including serotype, MICs ($\mu\text{g/ml}$) of the antimicrobial agents tested, sequence type (ST), and QRDR substitutions in *GyrA* and *ParC*. LEV, levofloxacin; PEN, penicillin; CTX, cefotaxime; ERY, erythromycin; CC, clindamycin.

Serotipo 8 co-resistente

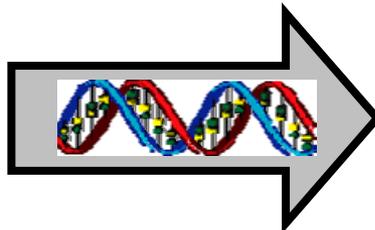
Resultado de un evento de intercambio capsular "capsular switching" con una cepa inicialmente perteneciente al serotipo 15A (clon Sweden ^{15A} 25-ST63)

Serotipo 8 (donante)

Polisacárido capsular 8 

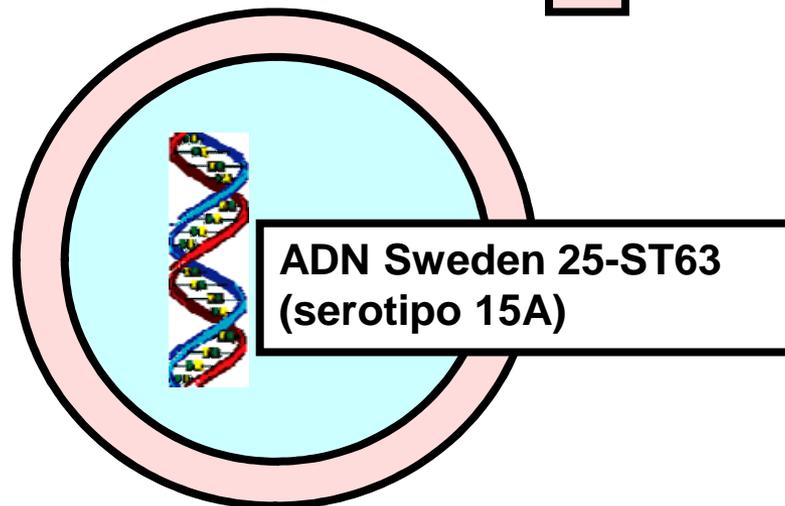


Fragmento ADN que codifica la cápsula

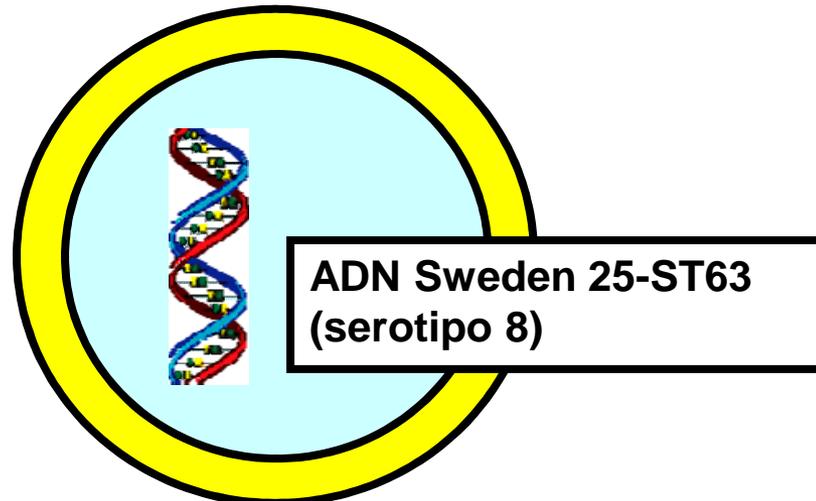


Serotipo 15A (receptor)

Polisacárido capsular 15A 



 = Clon Sweden 25-ST63
 Polisacárido capsular 8



I. Rodríguez-Avial, B.Ramos, E. Ríos, E. Cercenado, M. Ordobás, J.C Sanz on behalf of the Madrid Streptococcus pneumoniae Microbiological Group (MSPSG). Clonal Spread of Levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae Invasive Isolates in Madrid, Spain (2007-2009).

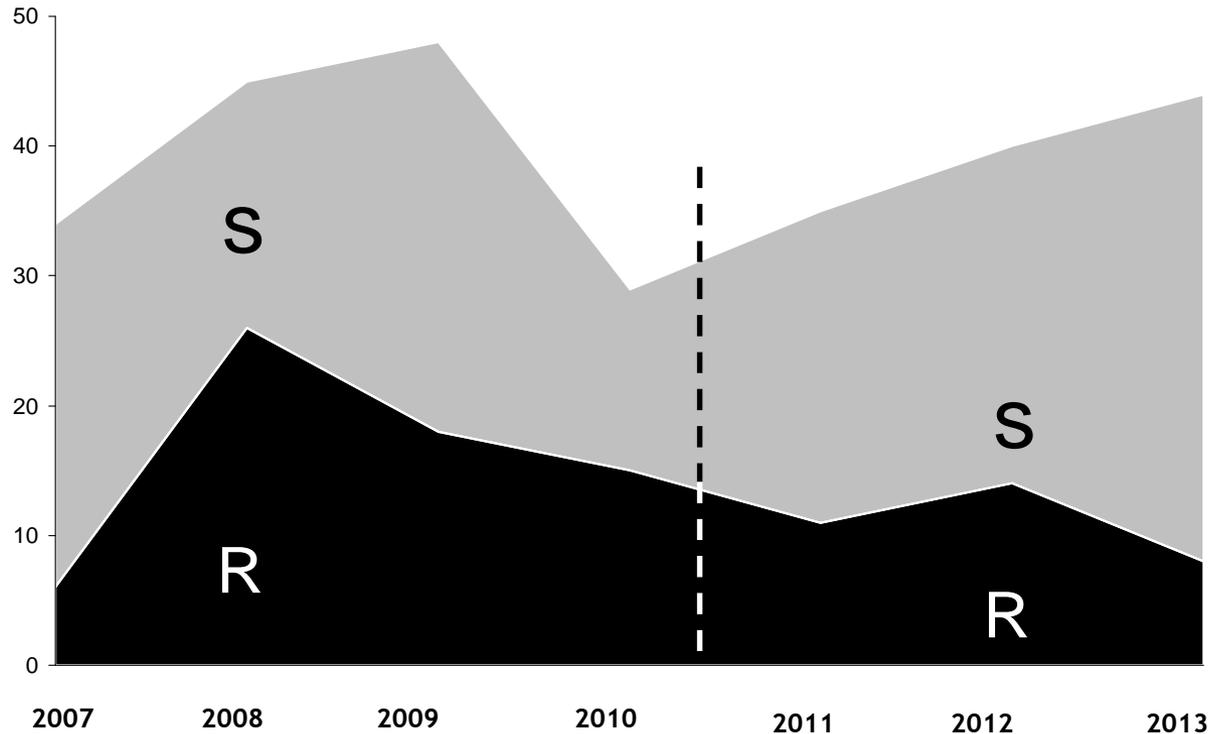
J.C. Sanz, E. Cercenado, M. Marín, B. Ramos, C. Ardanuy, I. Rodríguez-Avial, E. Bouza. Multidrug-resistant pneumococci (serotype 8) causing invasive disease in HIV+ patients

Serotipo 8 (1º en frecuencia en el periodo 2012-2013)

Afortunadamente...

	2007-10	2011-13
 Serotipo 8 NO LV R EM R	91	86
 Serotipo 8 LV R y EM R	65	33

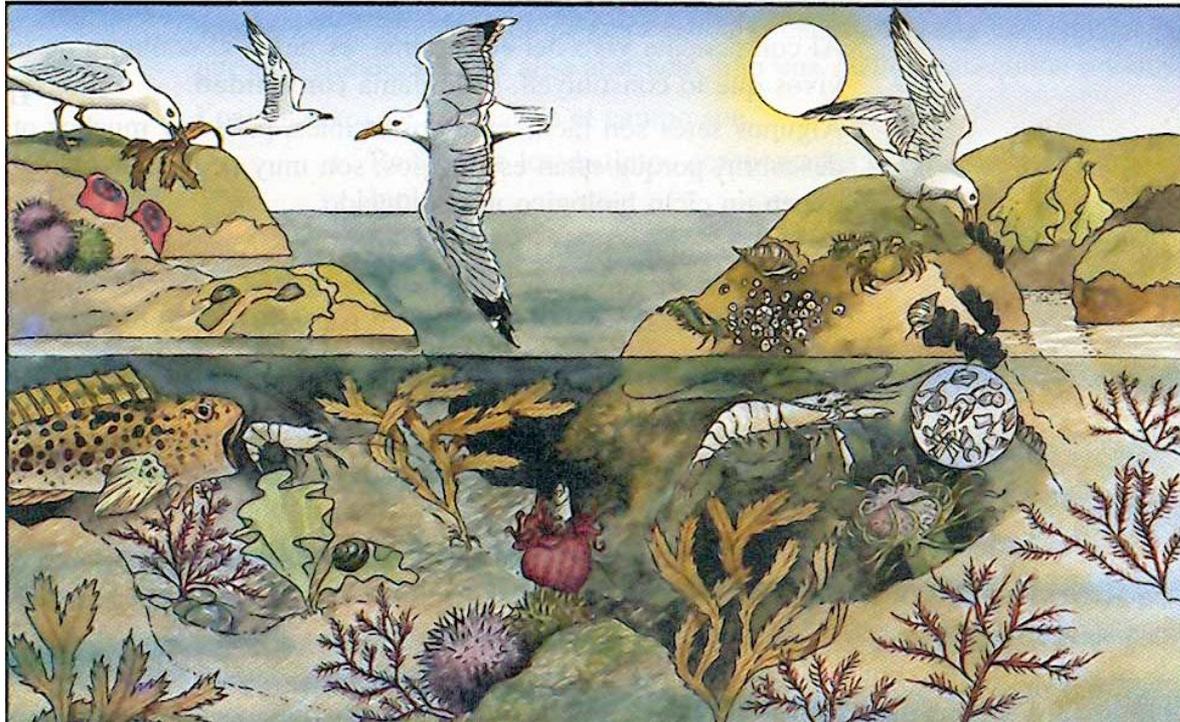
Nº de cepas causantes de ENI



p<0,05

El reciente aumento (a partir de 2010) del Serotipo 8 en la Comunidad de Madrid ha sido a expensas de una subpoblación NO multi-resistente

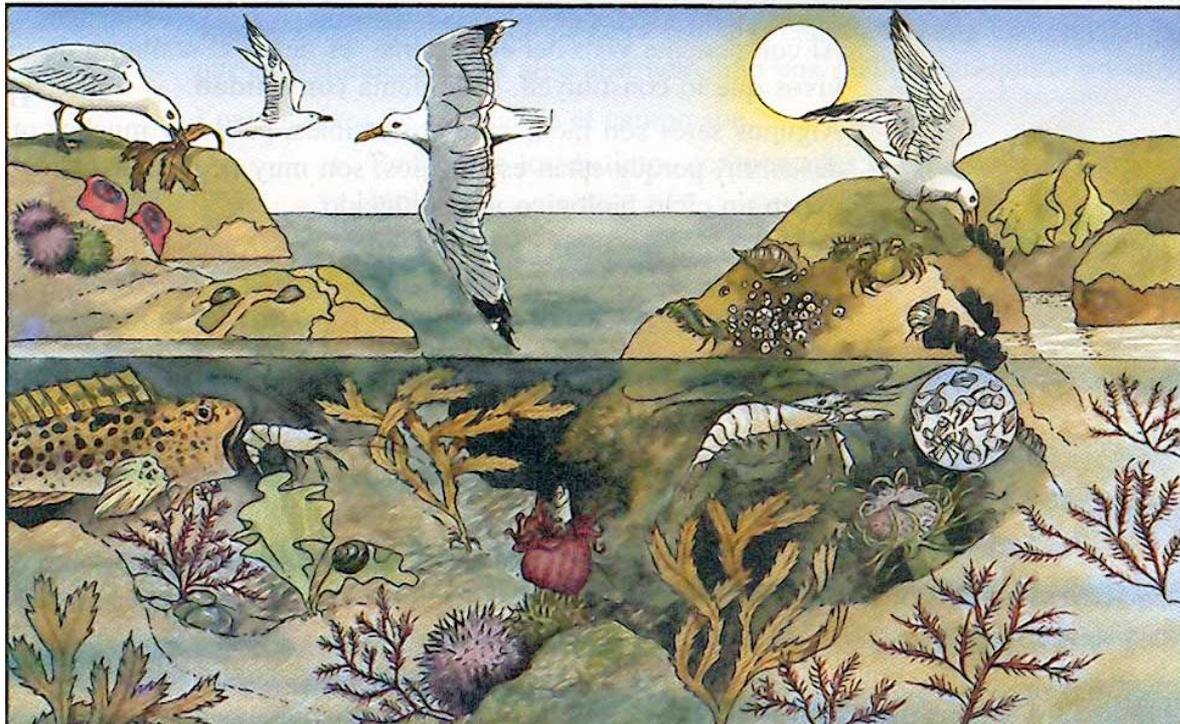
Aspectos “ecológicos” *S. pneumoniae* y vacunas conjugadas



Las **características epidemiológicas** de la infección neumocócica invasora vienen determinadas por la **distribución de serotipos** en la población

Las **vacunas conjugadas** provocan cambios en la **distribución de serotipos** e influyen así en las características epidemiológicas de la infección

Aspectos “ecológicos” S. pneumoniae y vacunas conjugadas



El comportamiento de diferentes serotipos en la era de las vacunas conjugadas **no es homogéneo**

El uso de las vacunas conjugadas en niños disminuye la prevalencia de la mayoría de los serotipos vacunales **en toda la población**

El uso de la VC13V en niños **NO ha provocado reemplazo por otros serotipos **NO** vacunales en toda la población**

Excepciones:
serotipos 4 y 19F (VC7V) y 3 (VC13V)

Emergentes:
serotipos 8 y 22F...



Muchas gracias