

Córdoba
70º Congreso aep
6, 7 y 8 junio de 2024



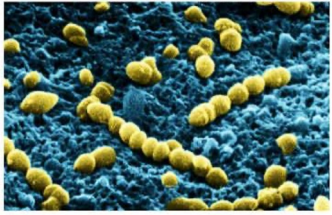
Colonización nasofaríngea, resistencia antibiótica y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños sanos y con otitis media aguda.

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:

El estudio recibió una beca MSD

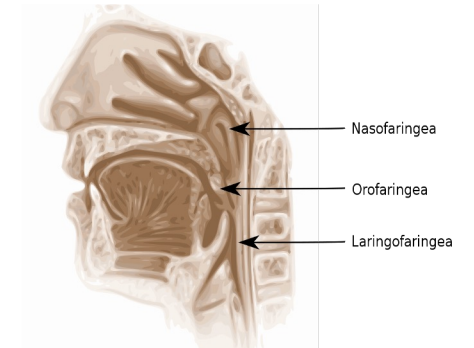
Ares Alvarez Josefa, García Vera Cesar, Mengual Gil José, Albañil Ballesteros María Rosa, Yuste Lobo José Enrique, Del Rosal Teresa, García Sánchez Juan Antonio, Calvo Rey Cristina, Baquero-Artigao Fernando





Introducción

- *Streptococcus pneumoniae* (Spn) es una de las bacterias más frecuentes en las infecciones adquiridas en la comunidad en la población pediátrica y en adultos.
- La colonización nasofaríngea (NF) oscila entre un 20—60% en < 5 años y es un paso previo al desarrollo de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y no invasiva (OMA, neumonía)
- Diferentes factores incrementan la colonización NF: número de hermanos, hacinamiento, renta baja, tabaquismo activo o pasivo, escolarización y ausencia de lactancia materna, etc.
- Los aislamientos de la NF establecen un nicho ecológico y dinámico y son el reservorio a partir del cual se diseminan resistencias, **reflejando la situación en la comunidad.**



Introducción

La VACUNA CONJUGADA 7 VALENTE EN EL 2001
La VACUNA CONJUGADA 13 VALENTE EN EL 2010

- Modificaron sustancialmente el estado de portador.
- Importante disminución de la carga por ENI.
- Disminución de la resistencia a antibióticos (amoxicilina)
- El REEMPLAZO de serotipos es un fenómeno frecuente.

- Desarrollo de vacunas con mayor número de serotipos:
 - VCN15
 - VCN20

OBJETIVOS

Entender la dinámica de la colonización.
Conocer la distribución de serotipos.
Identificar los serotipos resistentes.
Estudio de biofilms.

- Diseñar estrategias efectivas de prevención y control de la enfermedad neumocócica.
- Grado de cobertura vacunal con la introducción de la VCN20/VCN15 frente a los nuevos serotipos emergentes.



Métodos

Tipo de estudio	Transversal, observacional, multicéntrico, de niños entre 6-59 meses.
Ámbito del estudio	Niños atendidos en centros de salud de atención primaria a nivel nacional.
Reclutamiento de pacientes: abril 2022-junio 2024	Grupo 1: niños sanos de 6-59 meses que acudieron a controles de promoción de la salud o por patología no infecciosa. Grupo 2: niños de 6-59 meses atendidos en los centros participantes con diagnóstico de OMA.
Criterios de exclusión:	En el grupo 1: fiebre, síntomas de infección respiratoria aguda, que estén tomando antibióticos o los hayan tomado en los últimos 30 días. En ambos grupos antecedentes de: prematuridad, inmunodepresión, enfermedades crónicas o tratamiento con inmunosupresores.

Métodos

Colaboradores PAPenRED: 51 distribuidos en 11 CCAA

Reclutamiento.

Hisopados NF con punta de algodón.

Viales STGG/desnatados para transporte y almacenamiento.

Servicios de microbiología: 14 de las 11 CCAA

Procesamiento de las muestras en ≤ 8 horas en CNA-Placas de agar sanguíneas de Columbia.

Aislamiento de *S. pneumoniae*.

Conservación y almacenaje en leche descremada a -20°C .

Laboratorio de referencia
Centro Nacional Carlos III

SEROTIPADO: Reacción de Quellung, el ensayo de punto y/o mediante secuenciación con PCR.

AN. DE RESISTENCIAS: Dilución de agar y/o por Sensititre acorde con EUCAST.

BIOFILM: Formación y evasión de la respuesta inmune.



MÉTODOS

Análisis estadístico

Medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

Porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para las variables cualitativas.

Distribución porcentual por serotipos en ambos grupos.

Cálculo de Odds Ratio con sus IC 95% para la probabilidad de colonización.

Aspectos éticos

Aprobado por el Comité de Ética del Hospital La Paz

Los padres o tutores recibieron por escrito información detallada del proyecto.

Previo a la inclusión, padres o tutores firmaron consentimiento informado.

Resultados

Niños sanos

849

Con aislamiento de *S. pneumoniae*: 269
28,92% (26,49-31,36)*

Serotipado
175 (**65,1%**)

Análisis de resistencias: 109**
52,19% (46,88-57,50)

Niños con OMA

482

Con aislamiento de *S. pneumoniae*: 246
47,77% (45,08-50,45)*

Serotipado
185 (**75,2%**)

Análisis de resistencias: 119**
58,93% (57,7-60,16)

*En el grupo OMA la probabilidad de colonización era significativamente más elevada ($p=0,001307$)

**No diferencia estadísticamente significativa ($p=0,68829$)

Resultados

	SANOS N (% IC)	SANOS NEUMO N (% IC)	OMA N (% IC)	OMA NEUMO N (% IC)
Niñas	415 (48,9)	138 33,3 (30,1-36,4)	235 (48,8)	122 51,9 (47,5-56,4)
Niños	434 (51,1)	131 30,2 (27,1-33,3)	247 (51,2)	124 50,2 (45,7-54,7)
E. mediana (RIQ)	20.5 (12,1-36,3)	18.3 (12,1-36,1)	31 (17,0-46,2)	32 (16,7-47,0)
6-12 m.	258	85 32,9 (29,3-36,6)	72	42 58,3 (53,3-63,4)
>12-36 m.	386	122 31,6 (28,0-35,2)	290	95 32,8 (28,6-36,9)
>36-59 m.	196	59 30,1 (26,4-33,8)	198	106 53,5 (49,1-57,9)

- No hay diferencias en el % de colonización por sexos tanto en el grupo SANOS como grupo OMA

- En el grupo **OMA** la colonización es mayor en los **< 12 meses** (p=0,000062) y **>36 meses** (p=0,000005)



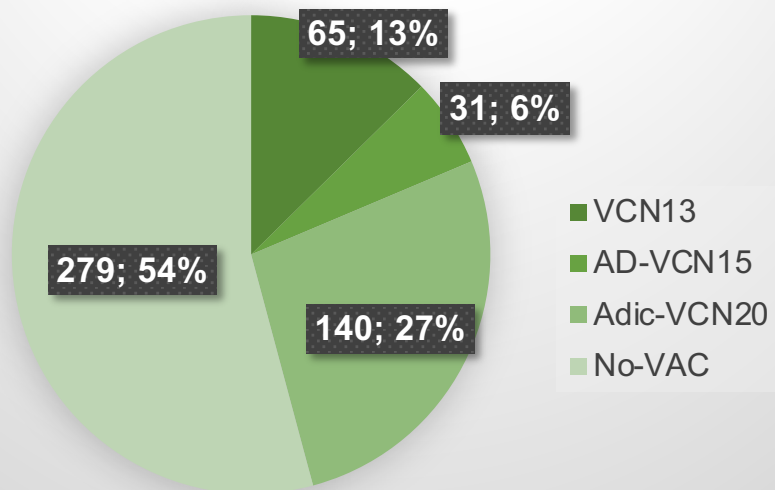
Resultados

Variables analizadas	SANOS NEUMO % (IC 95%)	OR (IC 95%)	OMA NEUMO % (IC 95%)	OR (IC 95%)
≥1 conviviente <14 años	34,08 (30,89-37,27)	1,31 (0,97-1,76)		
No conv < 14 años*	28,37 (25,34-31,40)			
1-2 conv >14 años	33,52 (30,35-36,7)	0,58 (0,38-0,88)		
>2 conv >14 años**	22,54 (19,73-25,35)			
Vivir zona urbana			63,08 (58,77-67,39)	0,57 (0,33-0,97)
Vivir zona rural***			49,16 (49,16-53,62)	
Escolarizado	38,59 (35,31-41,86)	2,22 (1,63-3,03)	53,29 (48,83-57,74)	1,86 (1,11-3,12)
No escolarizado\$	22,03 (19,25-24,82)		38,03 (33,69-42,36)	
LM 7-12 meses	30,37 (26,01-34,74)	0,76 (0,58-0,98)		
LM >12 meses\$\$	40,09 (35,44-44,75)			
No AB en los últimos 6 m	66,56 (62,37-70,76)	0,19 (0,13-0,29)	56,03 (51,57-60,5)	0,67 (0,46-0,96)
AB en últimos 6 meses\$\$\$	27,5 (23,53-31,47)		45,87 (41,39-50,35)	

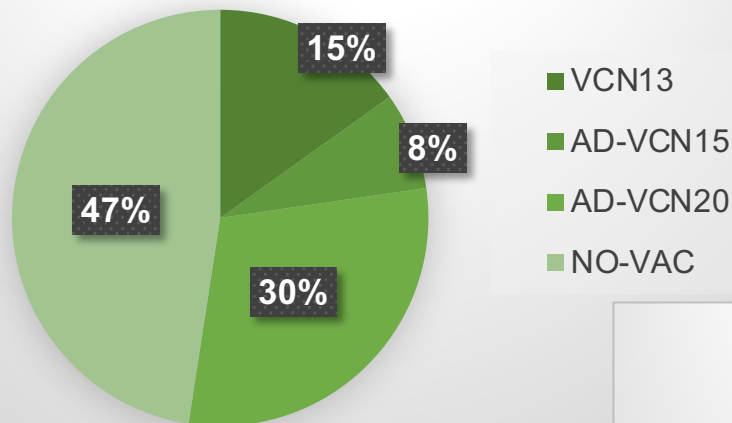
*p=0,077823; **p=0,01023; ***p=0,036834; \$ SANOS p=0; OMA p=0,017564; \$\$p=0,035708; \$\$\$SANOS p=0; OMA p=0,027274



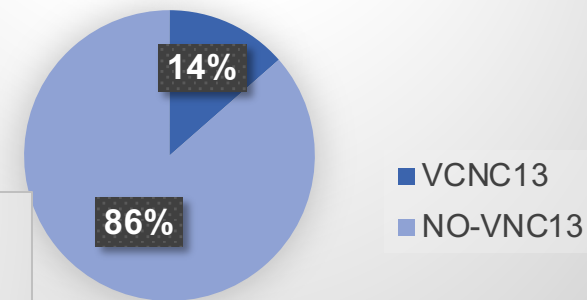
Muestras serotipadas: 69,9% del total



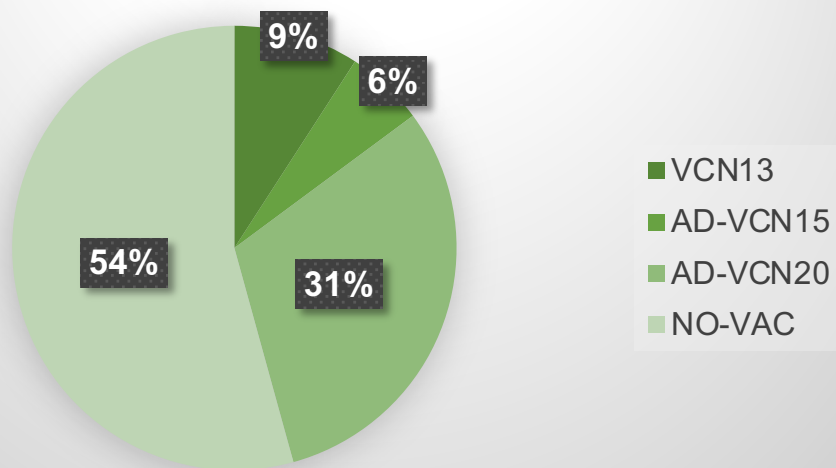
Serotipos en OMA: 75,2%



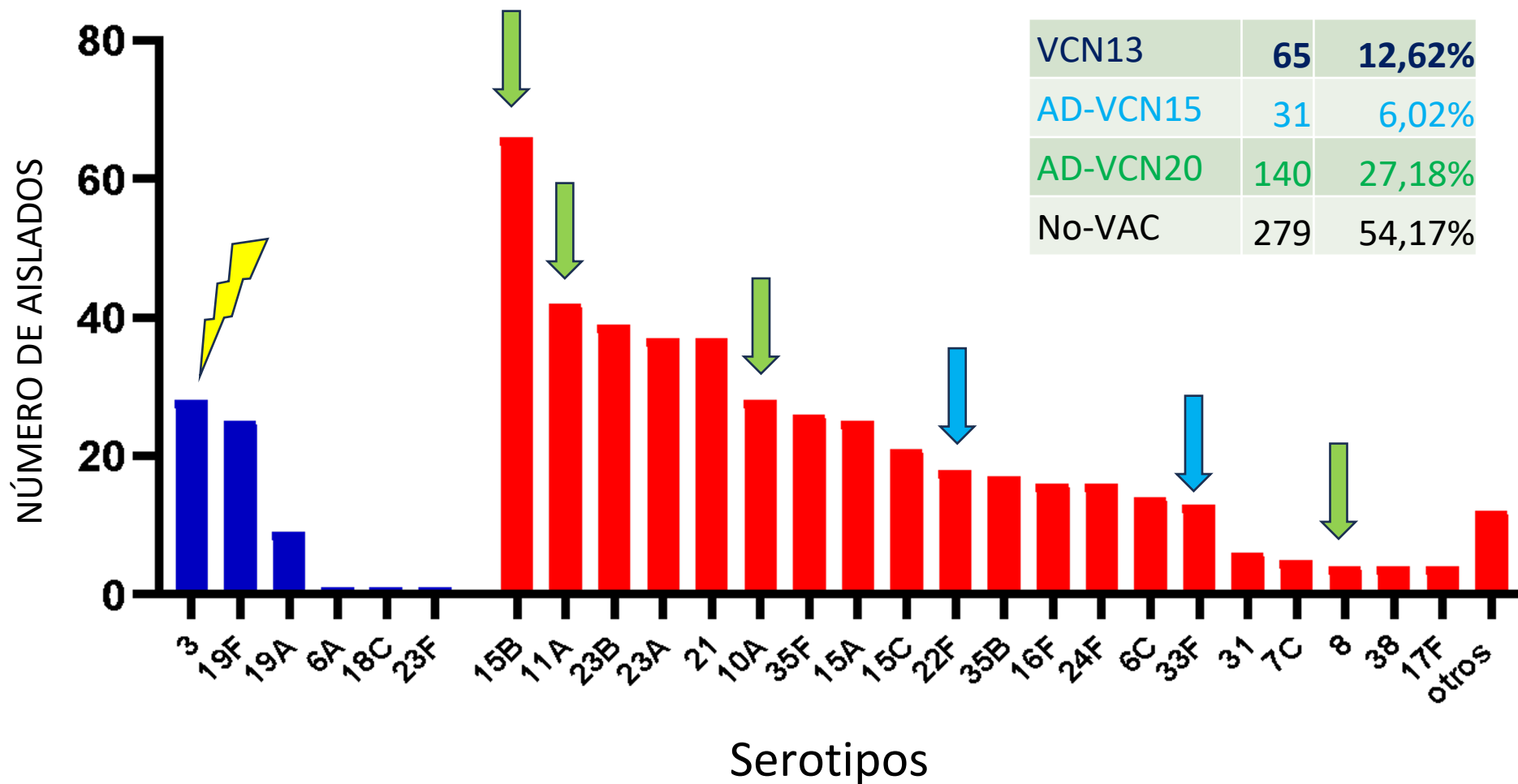
NO IDENTIFICADAS: 30% DE LAS MUESTRAS



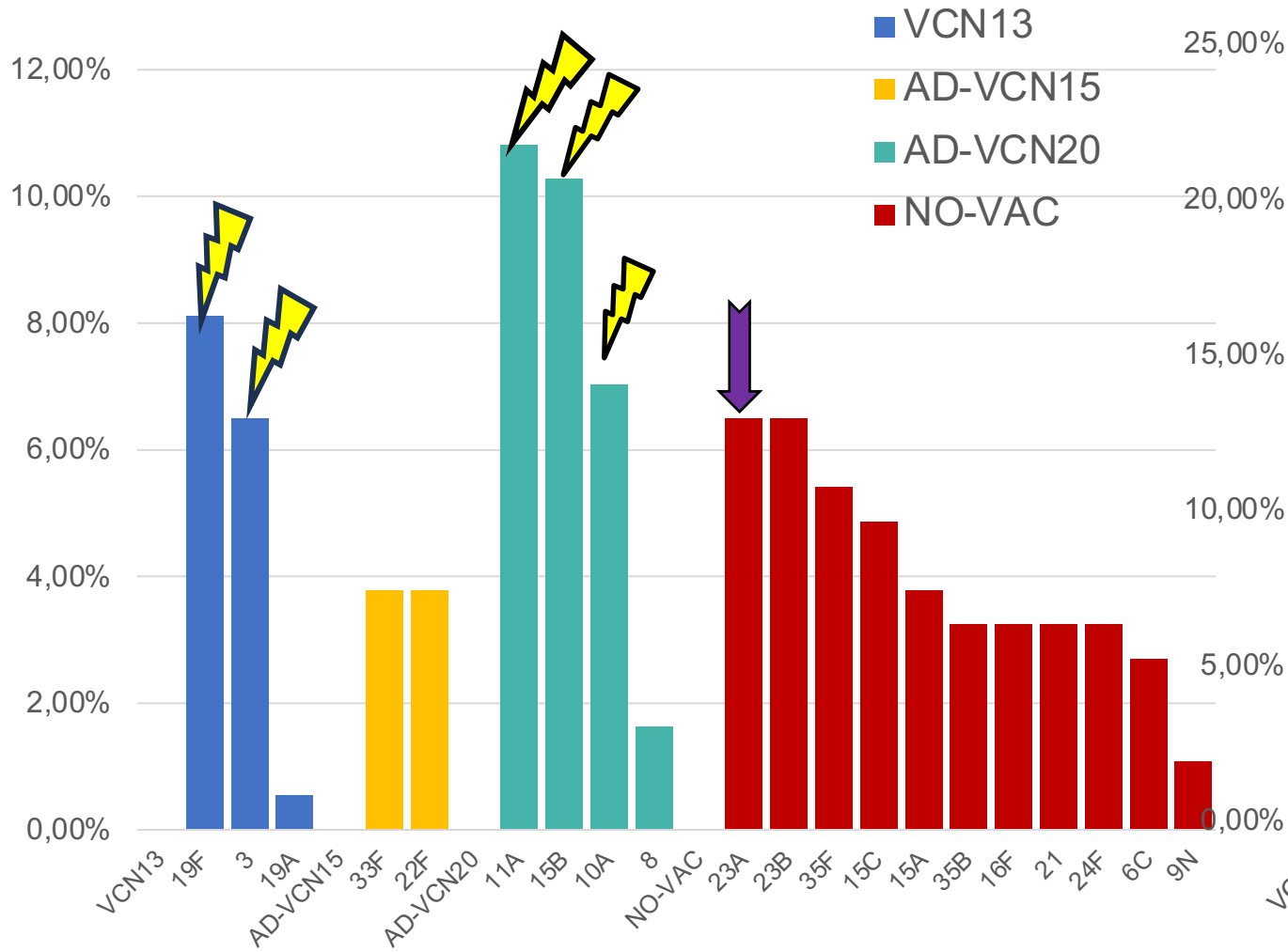
Serotipos en SANOS: 65,1%



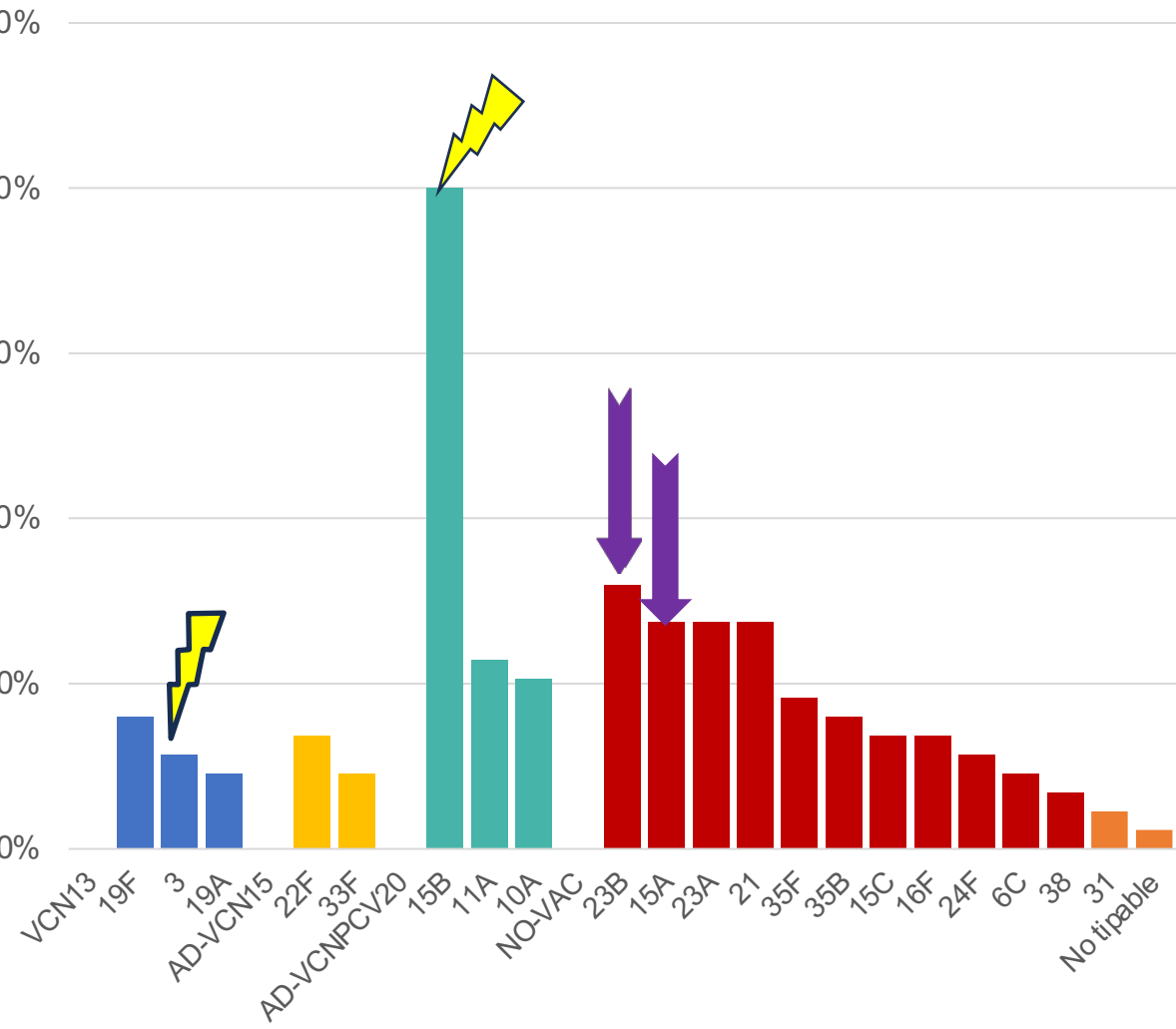
TOTAL DE NIÑOS



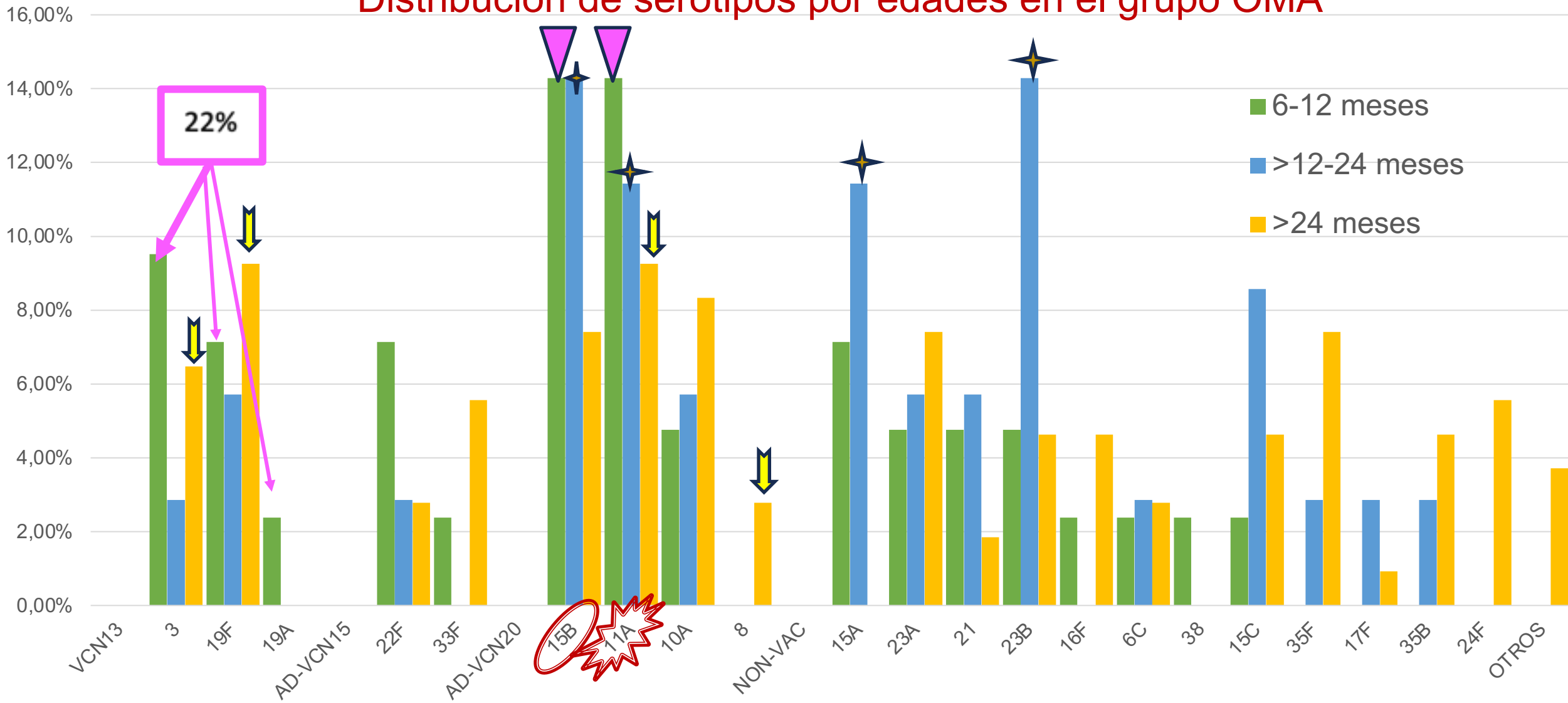
SEROTIPOS GRUPO OMA



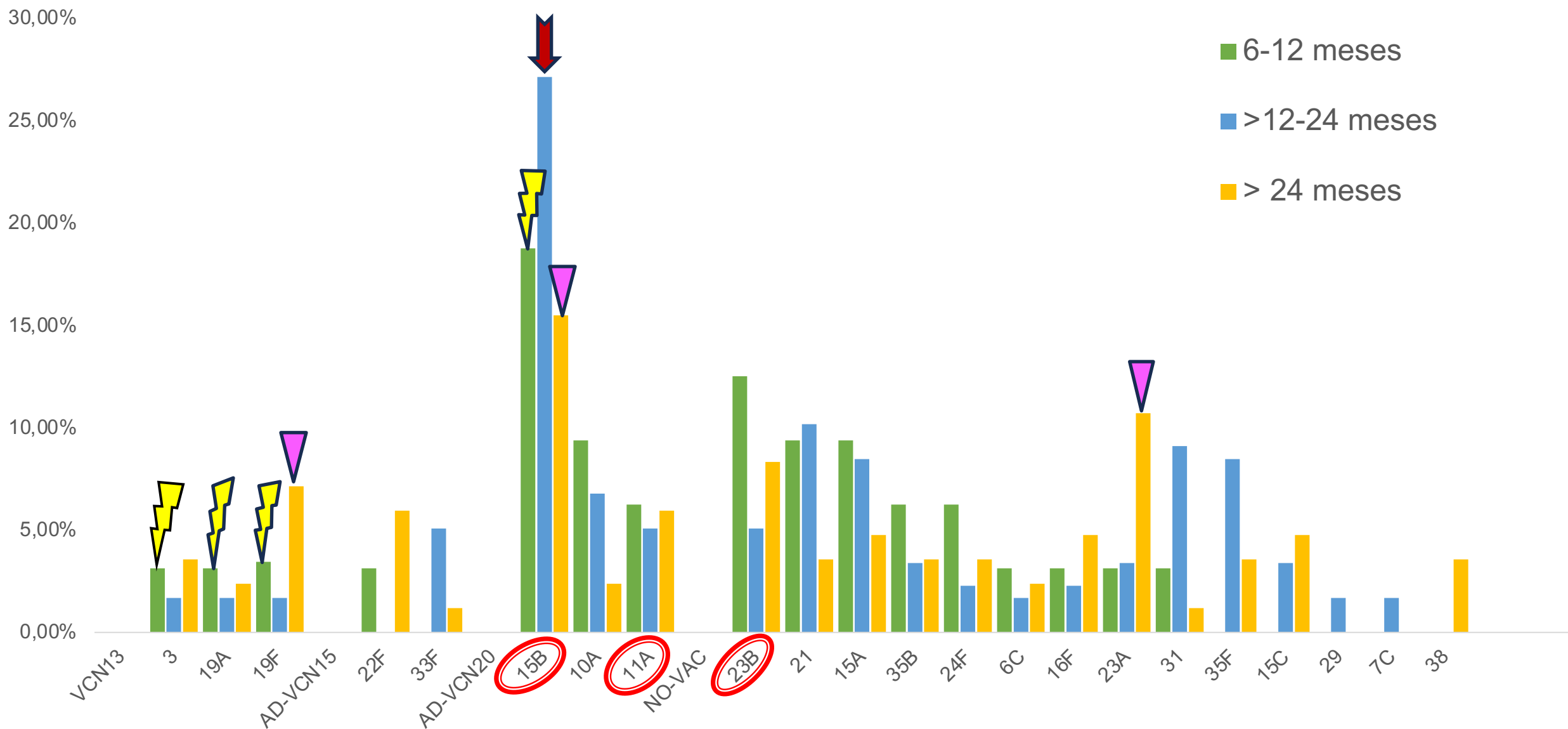
SEROTIPOS GRUPO SANOS



Distribución de serotipos por edades en el grupo OMA



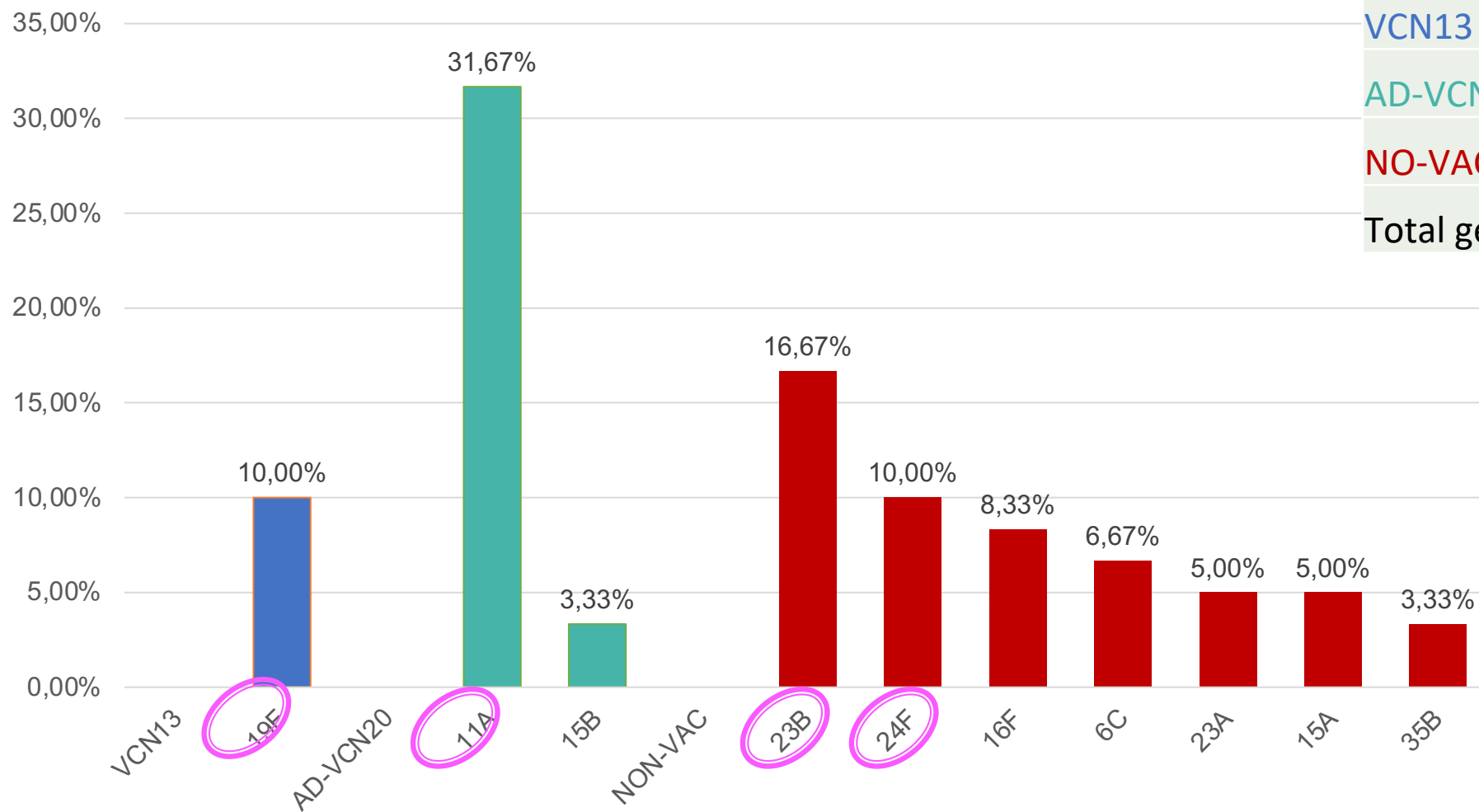
Distribución de serotipos por edades en el grupo SANOS



Distribución de serotipos	SANOS N(%)	OMA N(%)
Distribución de cepas R-peni	46 (26,3)	60 (32,4)
23B	9 (20,0)	10 (16,7)
11A	8 (17,4)	19 (31,7)
24F	5 (10,9)	-
Distribución de cepas R-eritro	51 (29,1)	38 (20,5)
19F	3 (5,9)	7 (18,4)
33F	4 (7,8)	7 (18,4)
15B	10 (19,6)	3 (8,0)
15A	11 (21,6)	-
Distribución de cepas R-amoxi	12 (7)	21 (11,3)
11A	7 (58,3)	13 (61,9)



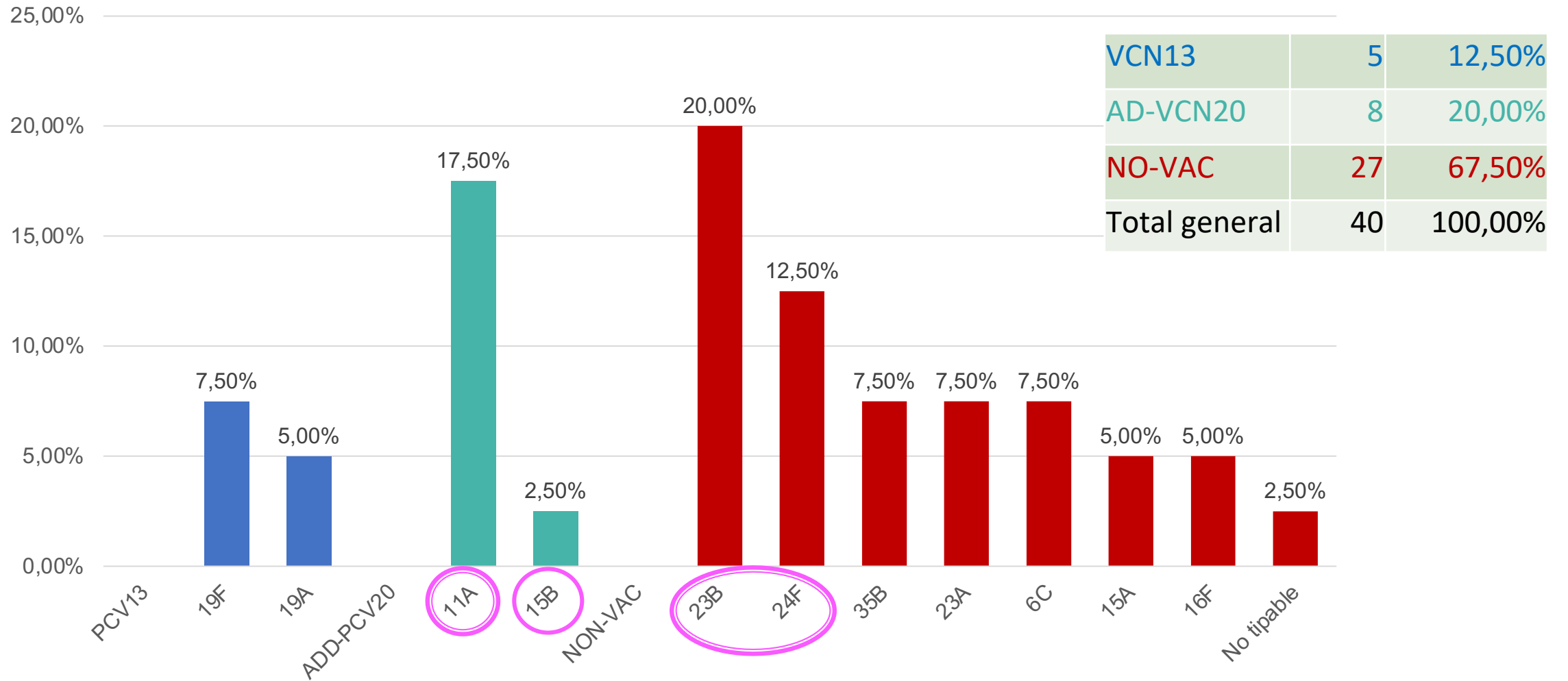
OMA: Resistencia a peni ≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$



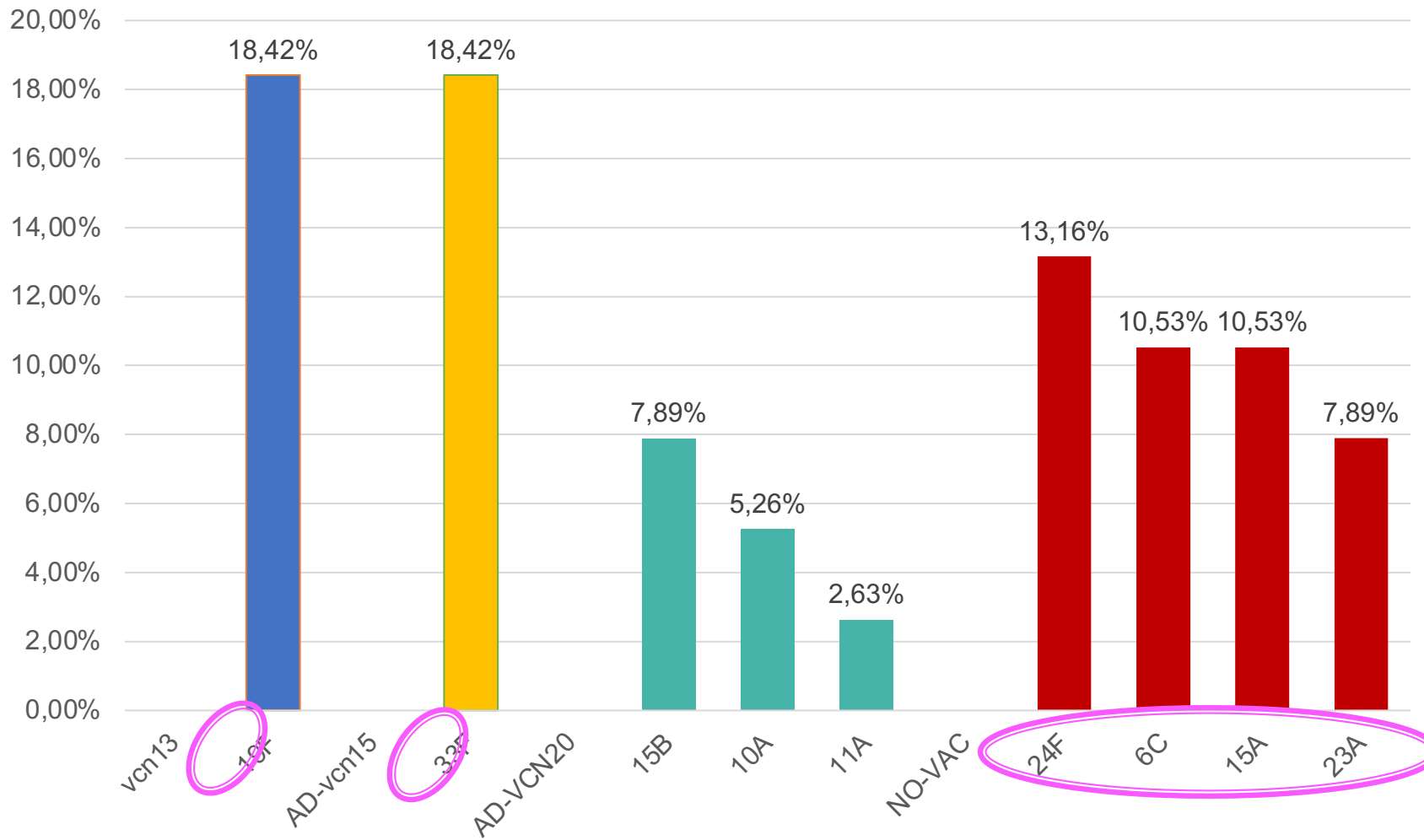
VCN13	2	4,26%
AD-VCN20	18	38,30%
NO-VAC	27	57,45%
Total general	47	100,00%



SANOS: Resistencia a peni $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$



OMA: Resistencia a eritromicina

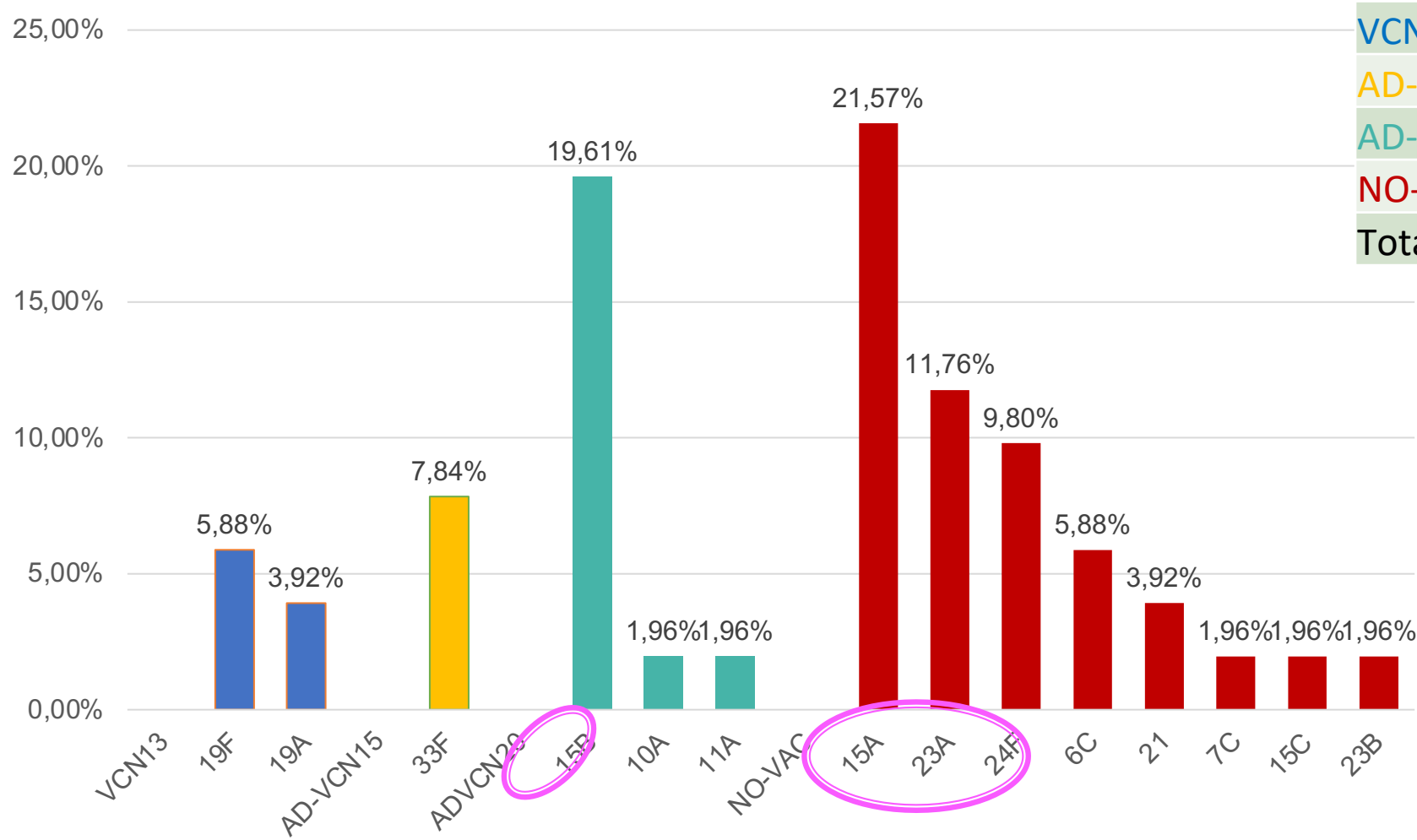


VCN13	7	18,42%
AD-VCN15	7	18,42%
AD-VCN20	6	15,79%
NO-VAC	18	47,37%
Total general	38	100,00%

VCN13: 7 casos (18%)

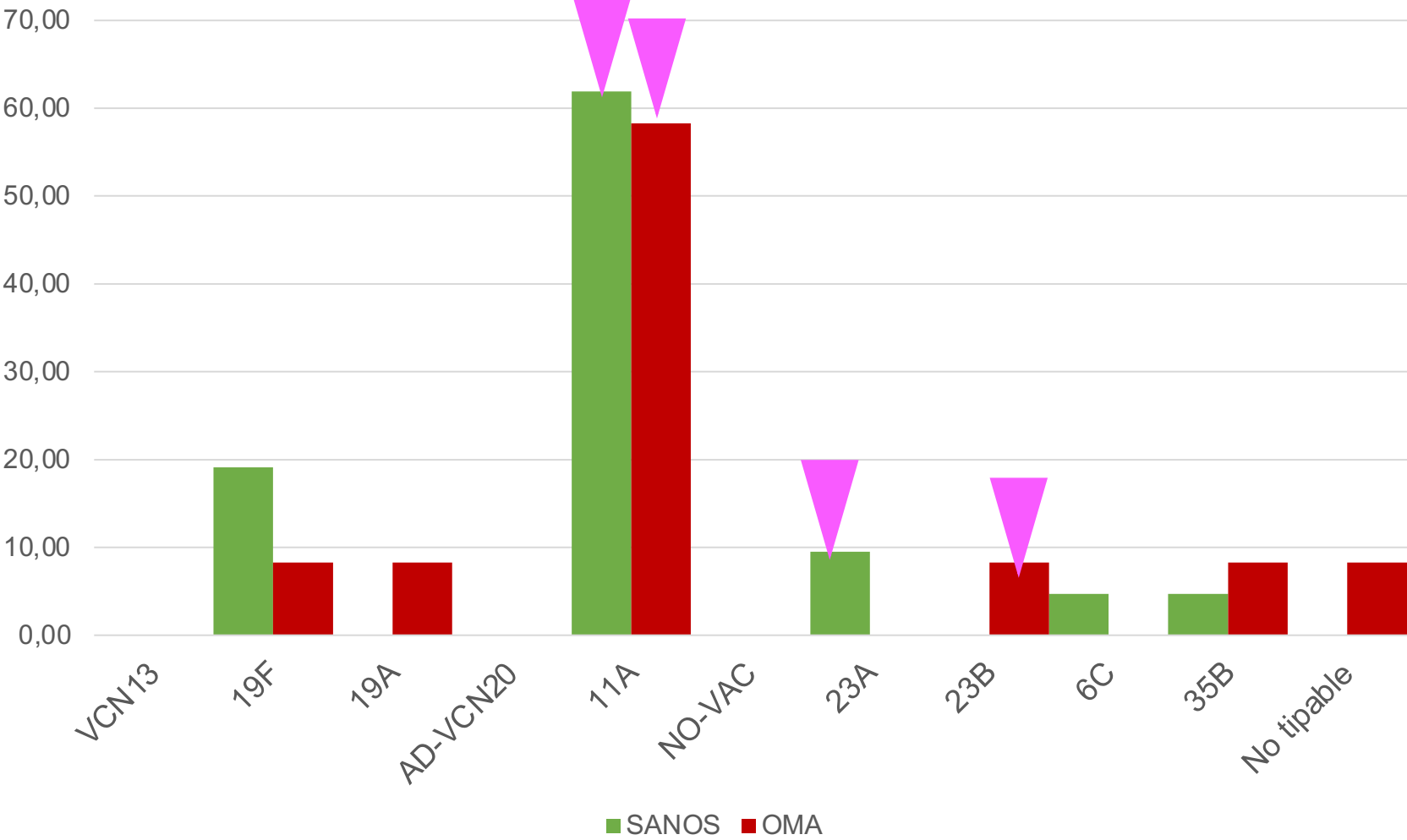
No-VCN13: 31 casos (88%)

SANOS: Resistencia a eritromicina



VCN13	5	9,80%
AD-VCN15	4	7,84%
AD-VCN20	12	23,53%
NO-VAC	30	58,82%
Total general	51	100,00%

Resistencia a amoxicilina



Limitaciones

- Resultados preliminares, 9 meses antes de finalización del estudio
- Menor número de muestras obtenidas con respecto al objetivo calculado en relación a la prevalencia de OMA y prevalencia de colonización en ambos grupos.
- Un número muy limitado de muestras serotipadas en el momento del análisis de los datos.



Conclusiones

La colonización neumocócica fue significativamente más prevalente en el grupo **OMA**.

La tasa de colonización en población pediátrica sana es mayor que en estudios previos a nivel comunitario (**28,92%** vs 19,7%)

En niños con OMA, la prevalencia se ajusta a valores de otros estudios en donde se analizaban OMA supuradas (**47,77%** vs 42%)

Analizando los factores reconocidos como de riesgo o protectores:

Entre los niños **sanos** reclutados, aquellos que no tenían hermanos, que convivían con más de dos personas de más de 14 años, que habían recibido LM mas allá de los 12 meses y que no asistían a escuela infantil presentaban una menor tasa de colonización por Spn.

Entre los que acudieron por un episodio de **OMA**, aquellos que no acudían a escuela infantil y residían en zona rural tenían menos probabilidad de estar colonizados por Spn.

En ambos grupos, aquellos que habían recibido AB en los últimos 6 meses presentaban una menor probabilidad de colonización.

No se encontraron otros predictores de protección o de riesgo de colonización.



Conclusiones

La distribución de serotipos es **un proceso dinámico en el tiempo** y que depende entre otros factores de la presión ejercida por la vacunación y su capacidad de evadir la respuesta inmune inducida por ella.

En ambos grupos se observa un **reemplazo** por serotipos no-VCN13.

Sin embargo destaca la prevalencia de colonización NF, en niños con **OMA** y entre **6-12 meses**, del **serotipo 3** incluido en la VCN13 y que destaca por su virulencia y capacidad de ocasionar ENI.

Los serotipos más prevalentes coinciden con análisis previos, **15B** (13%) y **11A** (8%), seguidos de **23B, 23A y 21** (7% cada uno).

La **VCN20** incluye serotipos:

Con alta prevalencia de colonización NF en SANOS: **15 B (20%)**, 11A y 10A (6%) y en OMA: **11A (11%)**, 15 B (10%) y 10A (7%).

Con un % elevado de cepas resistentes a **penicilina y amoxicilina, 11A y 15B** y **eritromicina 33F y 15B**.

El **52%** de cepas de portadores pediátricos con OMA y el **46%** de los SANOS se podrían prevenir con **VCN20**

El conocimiento de la distribución de cepas resistentes es esencial, dado el manejo empírico de esta patología y la necesidad de un uso racional de los antibióticos.



Agradecimiento a todos y todas los colaboradores que ha participado y que han hecho posible este trabajo:

- Coordinadores de PAPenRED:

Ana Gallego Iborra, Guadalupe Del Castillo Anguas, Laura Somalo Hernández, Elena Sánchez Almeida, Alberto Bercedo Sanz, Alicia Bonet Garrosa, Susana Méndez Gallego, M^a Dolores Sánchez Díaz, Rosario María Guerrero, Patricia Álvarez, Marta Carballal Mariño, Juan Antonio García Sánchez, Santiago Alfayate, Ramona Mínguez Verdejo.

- Colaboradores de PAPenRED:

Inmaculada Gil Alexandres, Raúl Peiró Aranda, Patricia Luisa Martínez, Iciar Sola Casad, Sonia Alonso, Montserrat de Alaiz Rojo , Vanesa Moya Dionisio, Zereza de Coello Torres, Nayra Carmona Cedrés, Sofia Hernández Cáceres, Esther Patricia, María Escorial Briso-Montiano, María del Carmen Suárez-Arrabal, Maria José Arconada Martín, Victoria Lanzadera Arencibia, Esther Bernal Vañó, Beatriz Sánchez de la Vara, Rosario María Guerrero, María Teresa Martínez Rivera, María Isabel Gómez Martín, María José Martín Sierra, Milagros Martínez Ruiz, María José Galán CALVO, María José Edo Jimeno, Daniel Gros Esteban, Mercedes Lozano Vergara, Mireia Biosca Pámies, Sílvia Prado Muñoz, Gloria Landín Iglesias, Catarina Fervenza Cortegoso, Cristina Lopez del Olmo, Maria Liberata García Fraile, Pablo Fernández Fraga, Silke Bianca Kirschlagër Nieto, Enrique Guerra Vilches, Marina Rico Santori, Miguel García Boyano, Maria Rosa Albañil Ballesteros, Jessica Martín González, Esther Ruiz Chércoles, Ramona Fernández Fernández, Jesús Rodríguez Catalán, Violeta Olivares Ferrándiz, Lidia Irles Díaz, Rosa María Sánchez Andrada, Ana Marco Puche, Enriqueta Rico Marí, Carmen Torres Lloret.

- Microbiólogas/os de los Servicios de Microbiología de referencia de las áreas participantes:

Rocío Sáinz, Alba Gonzalez Hevilla, Ana María Fernández Verdugo, María Soledad Zapico González, Julia Alcoa Flores, Carlos Antonio Salas Venero, Elena Rodriguez Zurita, Mónica de Frutos Serna, Luis López-Urrutia Lorente, María Antonia Miguel Gómez, Carmen Aldea Mansi, Alba Bellés Bellés, Ana María Saez, Manuela de Pablos, Sara Quevedo, Genoveva Yagüe Guirao, Salvador Giner Almaraz.

