



XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

*Prevenició i tractament de la
pneumònia*

José Paredes



Neumonía adquirida en la comunidad

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

❑ Definición:

Inflamación aguda del parénquima pulmonar ocasionada por un agente infeccioso adquirido en el ámbito comunitario (se excluyen los casos en pacientes hospitalizados o ingresados en residencias de cuidados crónicos 14 días antes del inicio de los síntomas) en pacientes inmunocompetentes.

NAC- Etiología



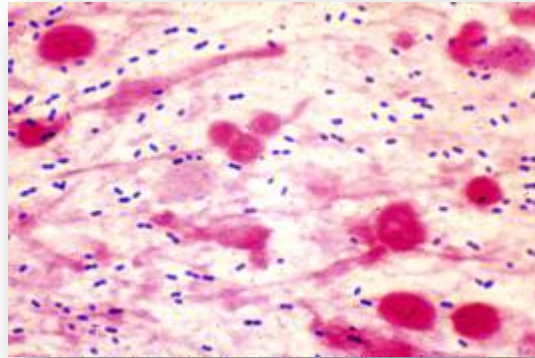
Illustration: Don Smith

NAC - Etiología

□ Los protagonistas principales



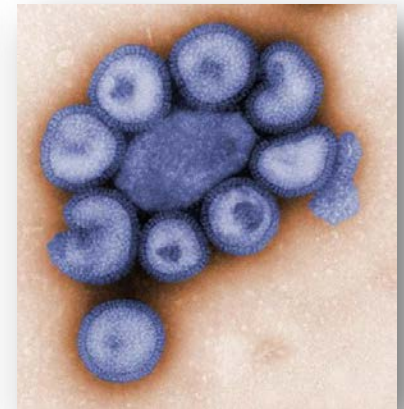
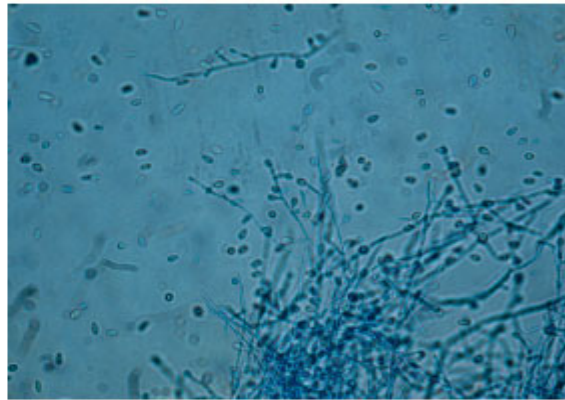
S. pneumoniae



H influenzae



M. pneumoniae



Virus

NAC – Etiología

□ Etiología viral de la neumonía:

- Categorizar la etiología viral de la neumonía.
- **Variables:** síntomas y signos, hemocultivos, cultivos de esputo, pruebas antigénicas para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en orina, detección de anticuerpos en suero y detección de virus en muestras nasofaríngeas con amplificación de ácidos nucleicos.
- n: 304

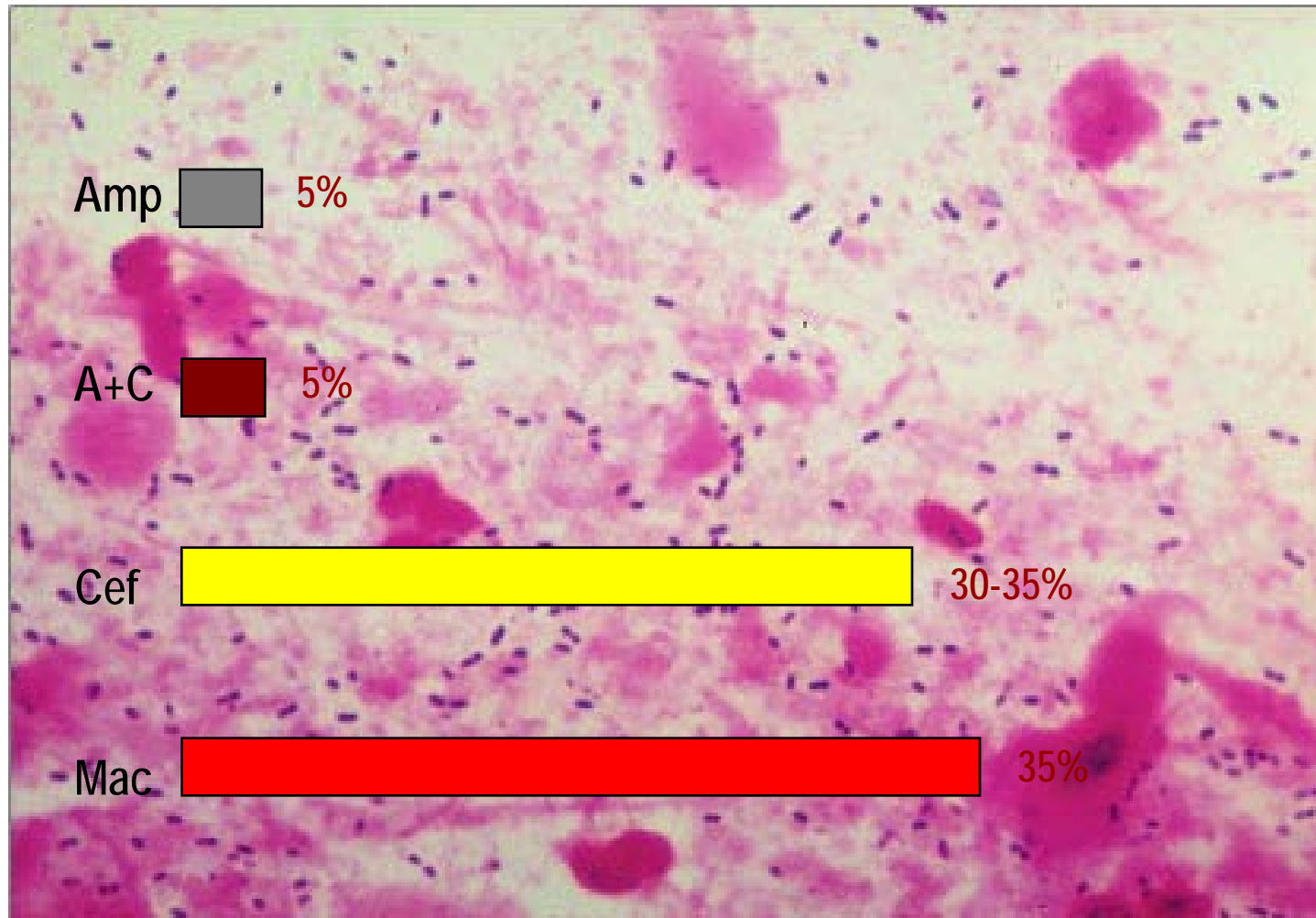
- Etiología desconocida: 40%
- Etiología conocida:
 - Pneumococo: 31%
 - Virus: 29%

MIALGIAS	OR
Para cualquier virus	3,6 (1-10)
Para Influenzavirus A o B	190,7 (4-9892)

NAC - Relación etiología-edad

Adulto joven	Adulto	Anciano
<ul style="list-style-type: none">• <i>M. pneumoniae</i>• Neumococo• <i>C. pneumoniae</i>• Virus	<ul style="list-style-type: none">• Neumococo• <i>Mycoplasma pneum.</i>• <i>H. influenzae</i>• <i>L. pneumophila</i>	<ul style="list-style-type: none">• Neumococo• <i>H. influenzae</i>• <i>K. pneumoniae</i>• <i>S. aureus</i>• Otros BCGN

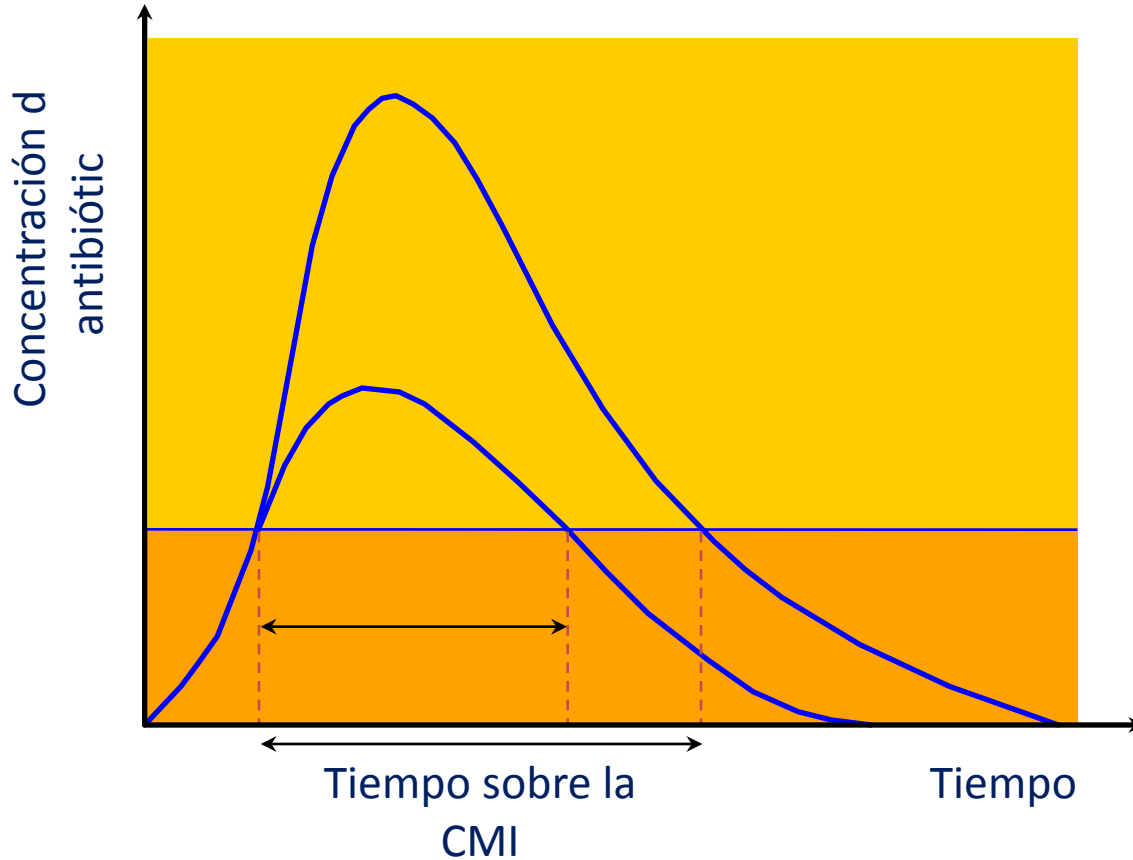
Resistencias, 2004



Streptococcus pneumoniae

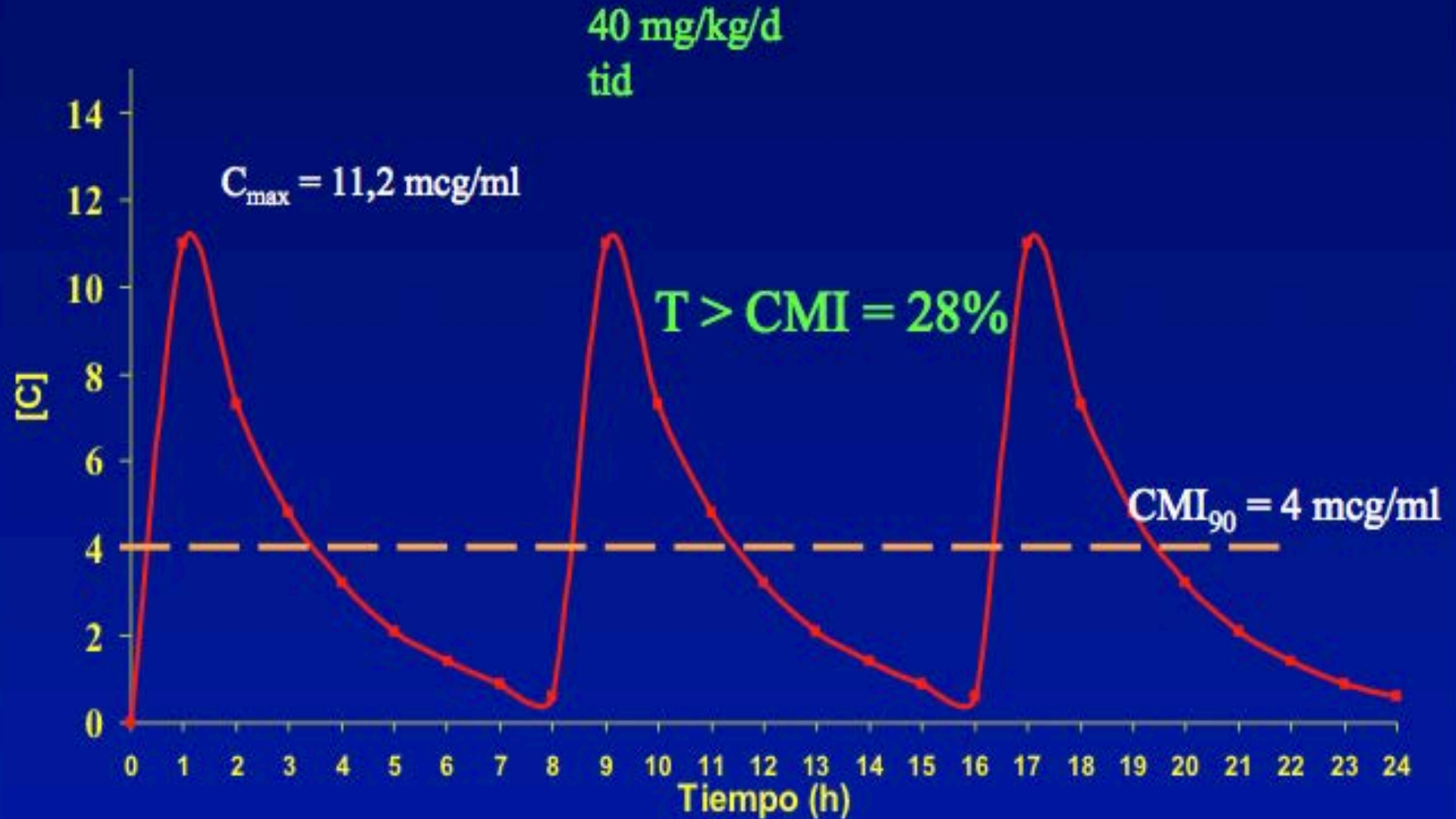
Farmacodinámica b-lactámicos

- La eficacia de β -lactámicos y macrólidos depende del tiempo en el que se encuentra por encima de la CMI

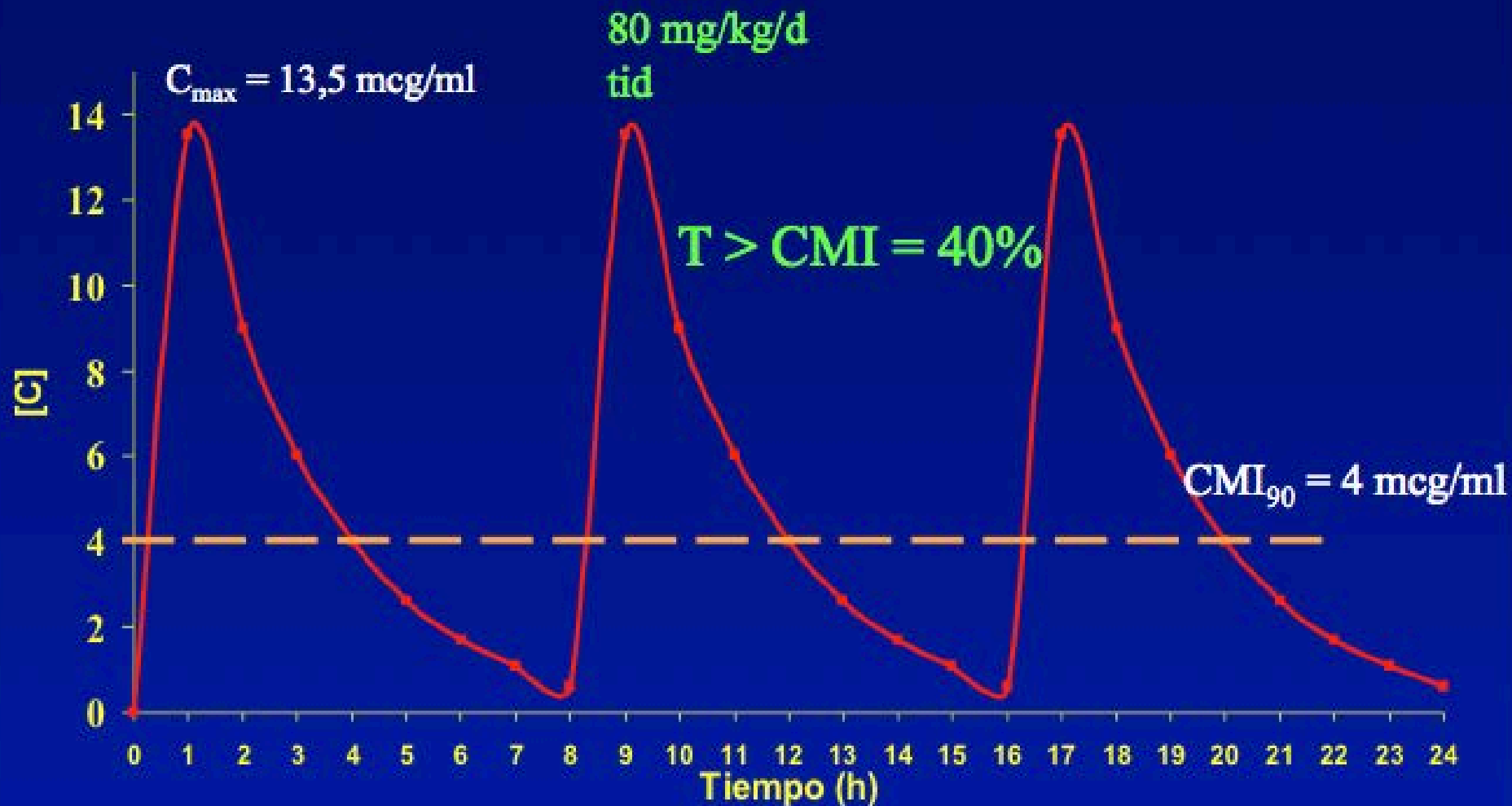


Eficacia si el $T > CMI$ es $\geq 40\%$ del intervalo entre dosis en penicilinas y $\geq 50\%$ en cefalosporinas y macrólidos

Amoxicilina. Criterios farmacodinámicos



Amoxicilina. Criterios farmacodinámicos



**¿Cómo diagnosticamos las
neumonías?**

**¿Cómo diagnosticamos las
neumonías?**

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



NAC - Diagnóstico

- ❑ Anamnesis
- ❑ Exploración física completa
- ❑ Radiografía de tórax
- ❑ Otros
 - Hemograma y bioquímica
 - Proteína C reactiva
 - Procalcitonina (valor pronóstico)
 - Gasometría basal/pulsioximetría
 - Microbiología

Cuadro clínico compatible con infección respiratoria baja con la presencia de un infiltrado (alveolar o intersticial) en la radiografía de tórax, no atribuible a otra causa.

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015



NAC - Clínica

INDETERMINADA

Inicio brusco
Fiebre > 39°
Escalofríos
Disnea
Tos productiva
Dolor pleurítico
Herpes labial
Leucocitosis

TÍPICA

Neumococo

Inicio subagudo
Vías altas y bajas
Fiebre < 39°
Manif. extrapulmonares
Pocos signos pulmonares
Tos seca
No dolor pleurítico

ATÍPICA

Atípicos

NAC – Radiografía de tórax

- ❑ Debe solicitarse ante la sospecha clínica de neumonía. Sólo se aconseja una radiografía de control a las seis semanas en aquellos casos con persistencia de síntomas o signos clínicos o con riesgo de enfermedad maligna de base.
 - Radiología diagnóstica en 3-28% de los adultos sintomáticos
 - Identificar el patógeno (patrones orientativos)
 - Valorar severidad y presencia de complicaciones
 - Establecer la situación basal para evaluar la respuesta al tratamiento

Predictores de hospitalización

CURB65

Confusió

Urea > 7 mmol/l (insuficiència renal)

Freqüència respiratòria \geq 30 per minut

Tensió arterial sistòlica < 90 mm Hg

Edat \geq 65 anys

CRB65

Confusió

Freqüència respiratòria \geq 30 per minut

Tensió arterial sistòlica < 90 mm Hg

Edat \geq 65 anys

Punts	% Mort	Maneig
0	0,7%	Ambulatori
1	2%	Ambulatori
2	9%	Valoració hospitalària
3	> 19%	Ingrés hospitalari
4		Ingrés hospitalari
5		Ingrés hospitalari

Manejo del paciente con neumonía

¿Dónde tratarlo? CRB 65

¿Presenta ≥ 1
de estas características?

Confusión

Respiratory rate ≥ 30 por minuto

Blood pressure S < 90 o D < 60 mmHg

Edad ≥ 65 años ($\geq 75_{\text{CURXO80}}$)?

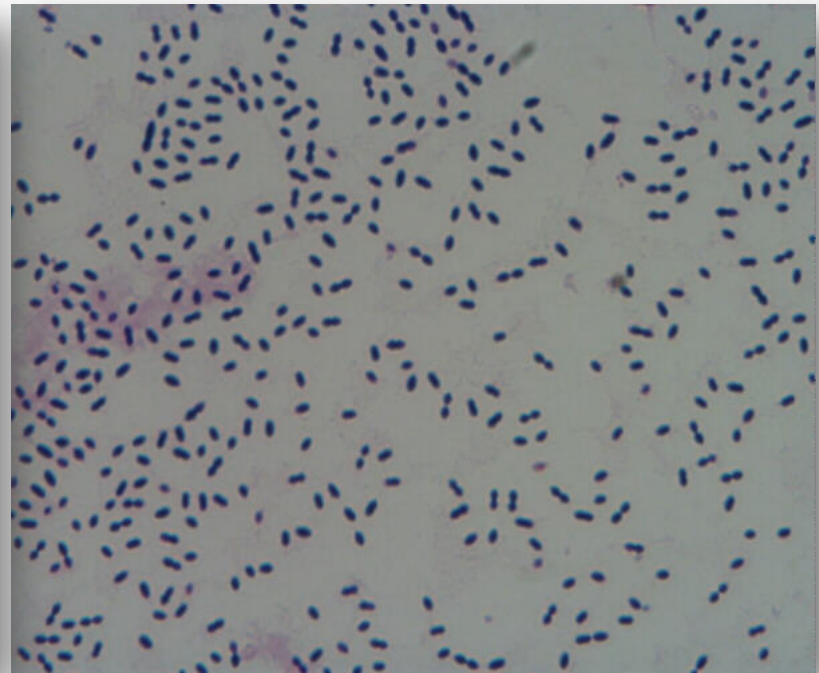
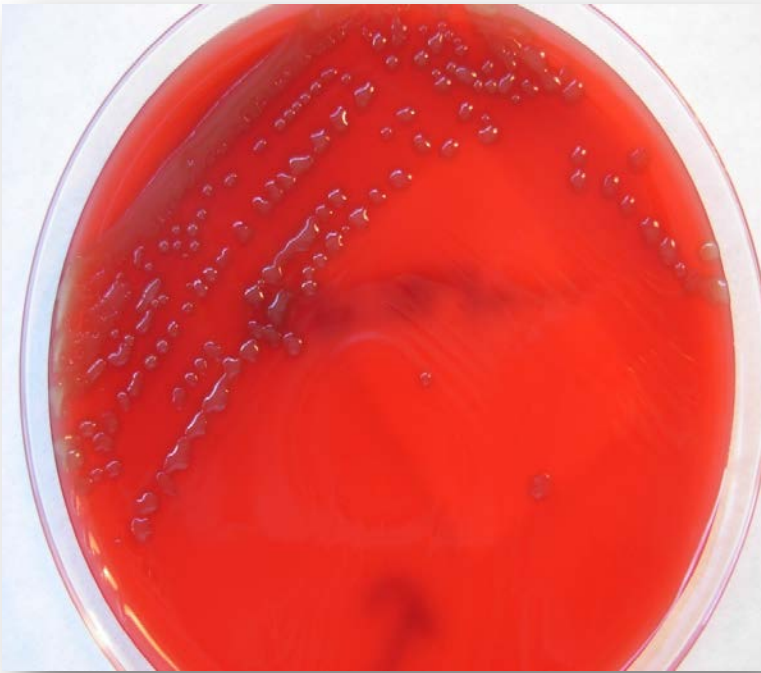
La estimación de la SaO_2 mediante un pulsioxímetro permite completar la valoración de la gravedad del paciente con neumonía de origen en la comunidad.

**Utilidad de la escala de severidad modificada CRB75 Olga Ochoa Gondara,*
Angel Vila Córcoles, Teresa Rodríguez Blancob,
Cinta de Diego Cabanesa, Elisabet Salsench Serranoa e Inmaculada
Hospital Guardiolaa XXXII Congreso SEMFYC (Bilbao, 13-15 junio de 2012)**

- ❑ Comparar CRB65, con la escala modificada CRB75 para determinar el grado de severidad en pacientes >65ª con NAC
- ❑ Estudio de cohortes prospectivo realizado en Tarragona, 350 pacientes con NAC durante 2008-2010.
- ❑ **Resultados:** mortalidad 7,7 para CRB65 =1, 22,5% CRB65=2 y 50% CRB65 =3. en CRB75 fue 9,7% =1; 30% =2; y 45,5% = 3.
- ❑ **Conclusión:** ambas escalas son aceptables para clasificar el riesgo de mortalidad

NAC - Tratamiento

- ✓ *Streptococcus pneumoniae*



Neumonía adquirida en la comunidad

Situación clínica	Elección	Alternativo
Neumonía típica	Amoxicilina 1g/8h/5-7d ¹	Levofloxacino 500mg/24h/5-7d Moxifloxacino 400mg/24h/5-7d Telitromicina 800mg/24h/5-7d
Neumonía atípica	Eritromicina 500mg/6h/5-7d Claritromicina 500mg/12h/5-7d Azitromicina 500mg/24h/3-5d	Levofloxacino 500mg/24h/5-7d Moxifloxacino 400mg/24h/5-7d ³ Doxicilina ⁴ 100mg/12h/5-7d
Neumonía indeterminada	Amoxicilina 1g/8h/5-7d ^{1,2}	Levofloxacino 500mg/24h/5-7d Moxifloxacino 400mg/24h/5-7d ³

¹ En pacientes >65 años, institucionalizados en residencias, o bien, pacientes con EPOC, debe utilizarse dosis altas de la asociación de amoxicilina y clavulánico.

² Es fundamental en estos casos cubrir *S. pneumoniae* y efectuar un seguimiento estricto del paciente, citándolo necesariamente al cabo de 48-72h.

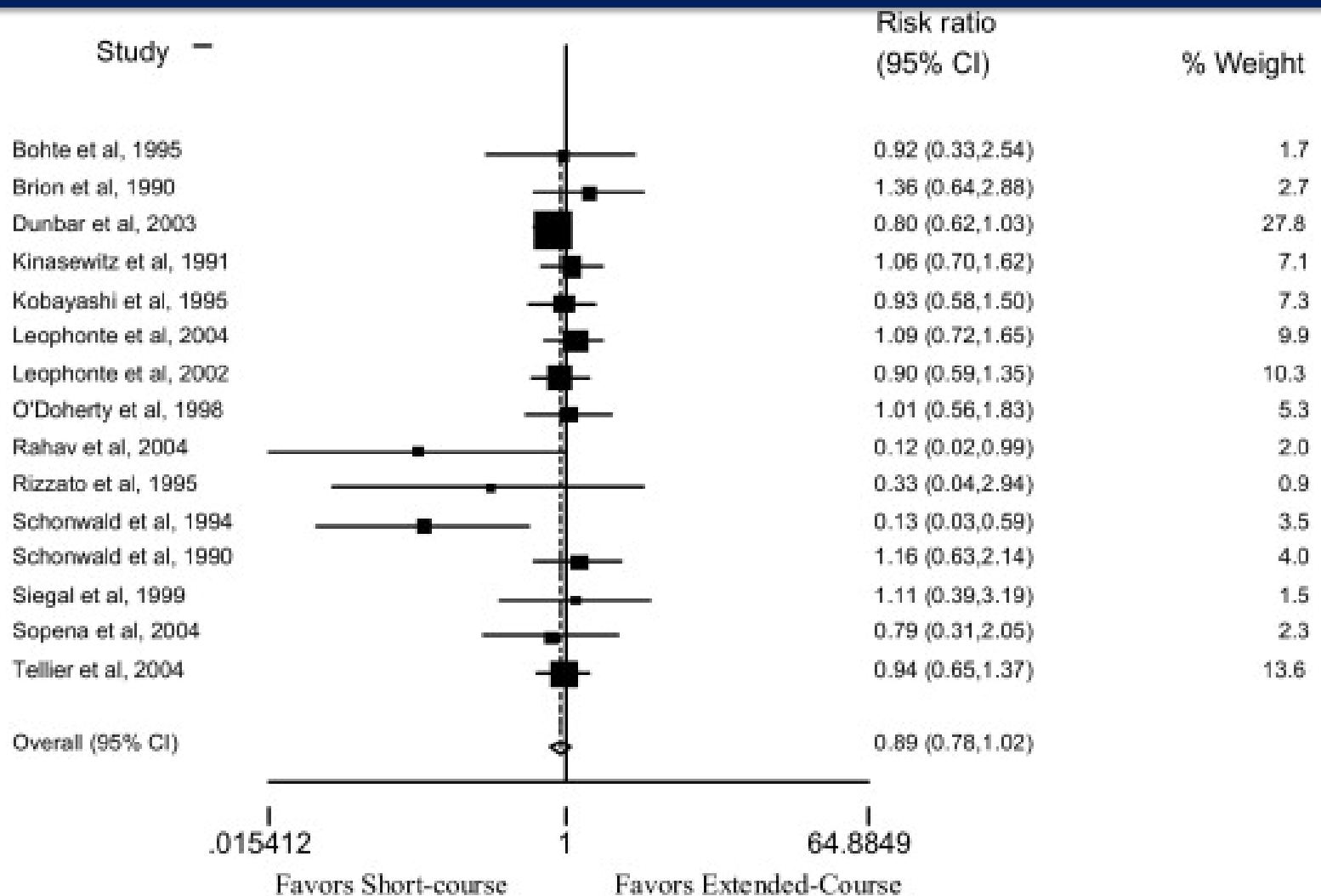
³ La utilización de fluorquinolonas en esta situación debe ser juiciosa.

Pautas antibióticas cortas en la neumonía

- ❑ Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios.
- ❑ Se incluyeron ensayos clínicos en que se comparaban 3-5 días vs. 10 días.
- ❑ n: 15 estudios; 2.796 individuos.
- ❑ Antibióticos comparados: macrólidos, fluoroquinolonas, ketólidos, β -lactámicos.

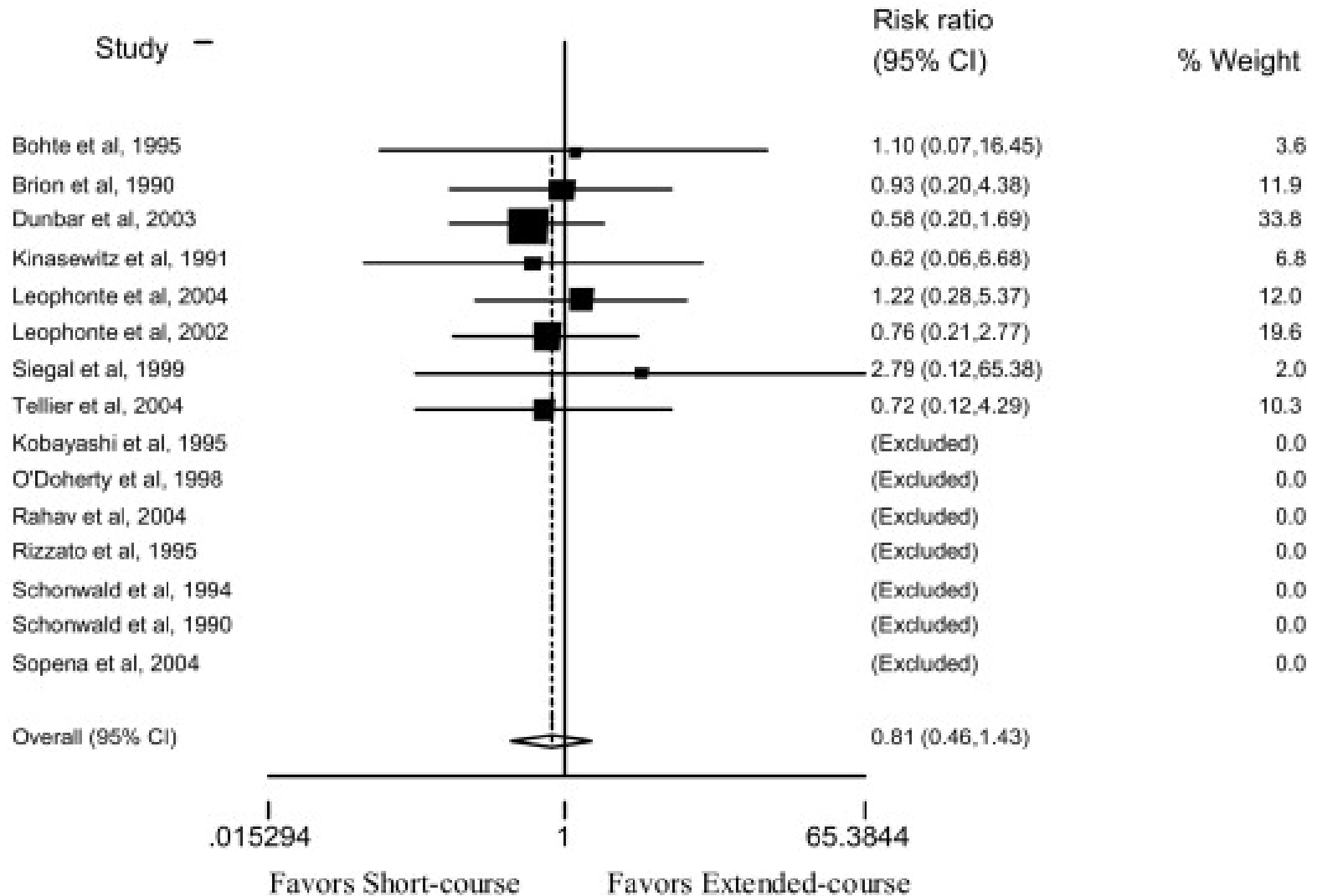
Pautas antibióticas cortas en la neumonía

Fracaso clínico



Pautas antibióticas cortas en la neumonía

Mortalidad



Corticoides/Pneumonia

Corticosteroids as adjunctive treatment in Community-Acquired Pneumonia

Sibila O. Ferrer M. , Agustí C. , Torres A. Minerva Anesthesiol. 2014 Feb 11.

- ❑ La NAC es la primera causa infecciosa de muerte en los países desarrollados y no ha cambiado en los últimos años. Varios estudios han identificado una respuesta antiinflamatoria excesiva del huésped como marcador de mal pronóstico.
- ❑ Los corticosteroides son antiinflamatorios y agentes inmunosupresores; su uso crónico se ha asociado con la inmunosupresión y mayor incidencia de neumonía por bacterias resistentes. Sin embargo su uso puede ser beneficioso por su efecto antiinflamatorio. Algunos estudios mostraron disminución de citoquinas pulmonares, mejora histopatológica y disminución carga bacteriana.
- ❑ Finalmente en los últimos años tenemos estudios con resultados contradictorios, dos meta-análisis recientes han mostrado aumento mortalidad en el subgrupo NAC grave y/o recepción de > 5 días de tratamiento con ICS.
- ❑ Dosis, duración del tratamiento y los efectos secundarios son dos aspectos importantes aún no bien determinados.



Prevención Neumonía adquirida en la comunidad. ENI

Prevención Neumonía Neumocócica. ENI

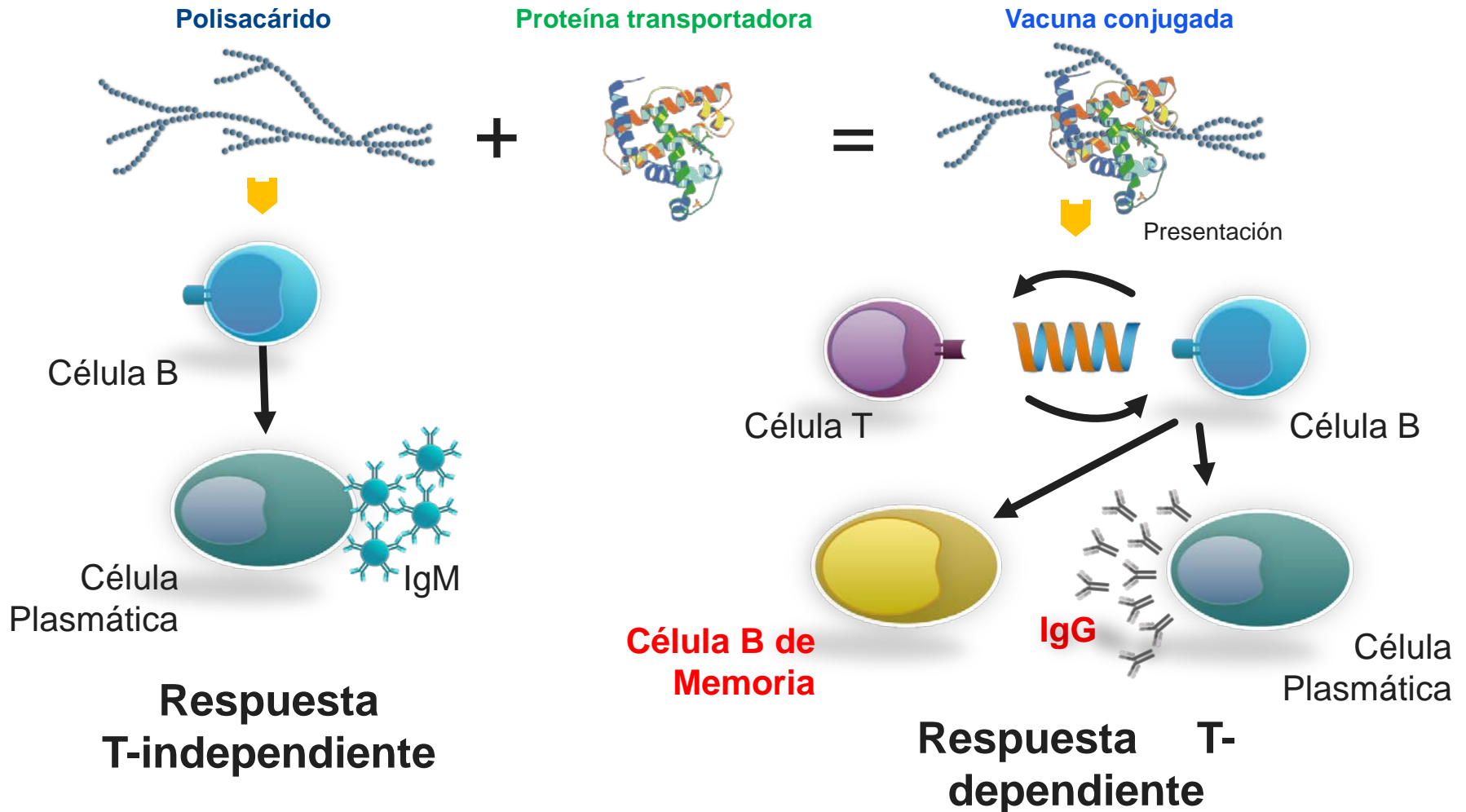
- ❑ La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) representa la forma más grave de la enfermedad neumocócica y se define como la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro fluido normalmente estéril. La definición de ENI no incluye, por tanto, la neumonía salvo que se acompañe de bacteriemia
- ❑ Disponemos de 2 vacunas: la polisacárida (VNP23) en mayores de 2 años, pero no genera memoria inmunitaria y los niveles de AC disminuyen con el tiempo, tampoco actúa sobre la colonización nasofaríngea.
- ❑ Y la conjugada (VNC13), puede emplearse desde lactantes, aprobada por la EMA en mayores de 18 años, genera respuesta inmunitaria más potente frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos y actúa sobre la colonización nasofaríngea

Historia de las vacunas antineumocócicas

- 1881** Aislamiento de neumococo como causa de neumonía
- 1914** Desarrollo de la primera vacuna de célula completa
- 1930** Descubrimiento de los serotipos
- 1940** Vacuna de polisacáridos capsular 6 valente
- 1977** Vacuna de polisacáridos capsular 14 valente
- 1983** Vacuna de polisacáridos capsular 23 valente
- 2000** Vacuna de polisacáridos **CONJUGADA** 7 valente (PCV7)
- 2009** Vacuna de polisacáridos **CONJUGADA** 10 valente (PCV10)
- 2010** Vacuna de polisacáridos **CONJUGADA** 13 valente (PCV13),
indicación en menores de 5 años
- 2011** Vacuna de polisacáridos **CONJUGADA** 13 valente (PCV13), indicación
en adultos mayores de 50 años
- 2013** Vacuna de polisacáridos **CONJUGADA** 13 valente (PCV13) indicada
mayores de 5 años

Vacunas polisacáridas vs conjugadas

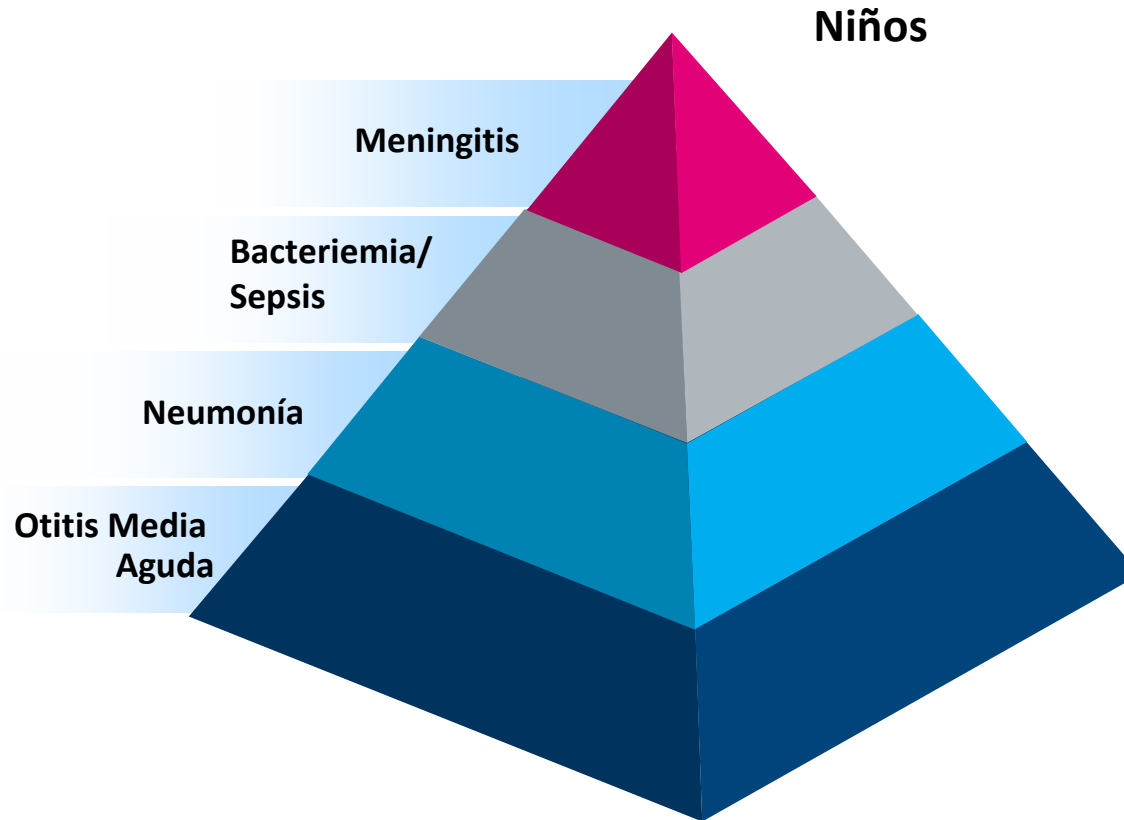
La conjugación de una proteína transportadora con un polisacárido lleva a una interacción con las células T, resultado en una producción de anticuerpos funcionales IgG y producción de células de memoria.^{1,2}



Objetivo de la vacuna antineumocócica

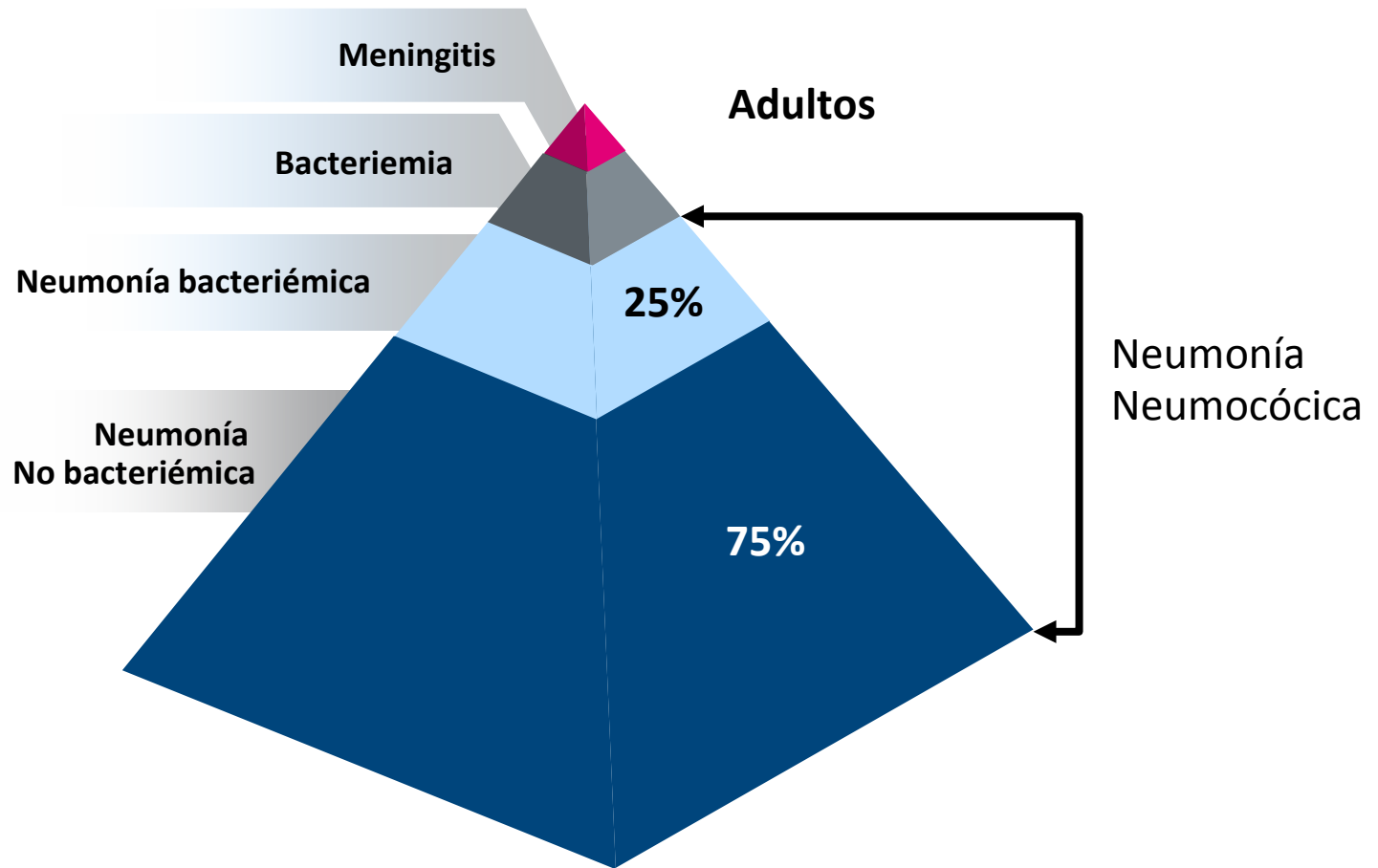
- Las tasas más elevadas de ENI se dan en los grupos de edad extremos de la vida.
- En España (2007-2009) la tasa de incidencia anual media en menores de 2 años es de 49,79 casos/10⁵ habitantes y de 20,76 casos/10⁵ habitantes a partir de los 65 años.
- En el adulto, el 60-87% de los casos de bacteriemia neumocócica son atribuibles a neumonías

Diferentes presentaciones clínicas de enfermedad neumocócica en niños y adultos ¹⁻³



1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12th ed., second printing. Washington, DC: Public Health Foundation; 2012:233-248. 2. Huang SS, et al. *Vaccine*. 2011;29:3398-3412. 3. Said MA, et al. *PLoS ONE*. 2013;8:e60273.

Diferentes presentaciones clínicas de enfermedad neumocócica en niños y adultos ¹⁻³



1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12th ed., second printing. Washington, DC: Public Health Foundation; 2012:233-248. 2. Huang SS, et al. *Vaccine*. 2011;29:3398-3412. 3. Said MA, et al. *PLoS ONE*. 2013;8:e60273.

Estudio Heracles (2010-2012)

Picazo y J.Ruiz Contreras del 12 de Octubre

Con coberturas actuales del 70% han continuado el descenso de la tasa de ENI, la del serotipo 19A, la del 1 y la del 7F, y el descenso de las resistencias bacterianas

Estudio Barcino

Servicio de Pediatría del H. Sant Joan de Déu de Barcelona,

- el objetivo del estudio Barcino -que recoge datos desde 2012 hasta 2014- es:
 - caracterizar la ENI en nuestro medio estudiando sus manifestaciones clínicas y serotipos implicados.
 - describir los factores epidemiológicos asociados con esta enfermedad tras la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas e
 - investigar la efectividad de la vacuna antineumocócica trecevalente

Estudio Barcino

Resultados

- NO hemos observado un reemplazo de serotipos como ocurrió la década pasada”.
- una disminución superior al 50% de la incidencia de ENI en el área de Barcelona,
- Fundamentalmente por disminución serotipos 1 y 19^a

Una de las ventajas que la vacuna conjugada frente a la polisacárida es que actúa sobre el estado portador nasofaríngeo, con lo que se podría conseguir una protección de grupo que alcanza a proteger a la población no vacunada” Aunque aún no podemos hablar de inmunidad de grupo, porque en Cataluña solo la mitad de los niños ha recibido la vacuna conjugada trecevalente, observamos que incluso con estas cifras se está produciendo un descenso de las formas clínicas más importantes de la ENI”.

Consenso vacunación anti-neumocócica en al adulto con patología de base.

Picazo, JJ1*; González-Romo, F1; García Rojas, A2; Pérez-Trallero .

15 Julio de 2013

1.-Aunque actualmente aún son deseables un mayor número de estudios sobre el efecto protector para la infección neumocócica en los adultos con patología de base de ambas vacunas, es predecible un claro beneficio, especialmente con la vacuna conjugada (VNC13).

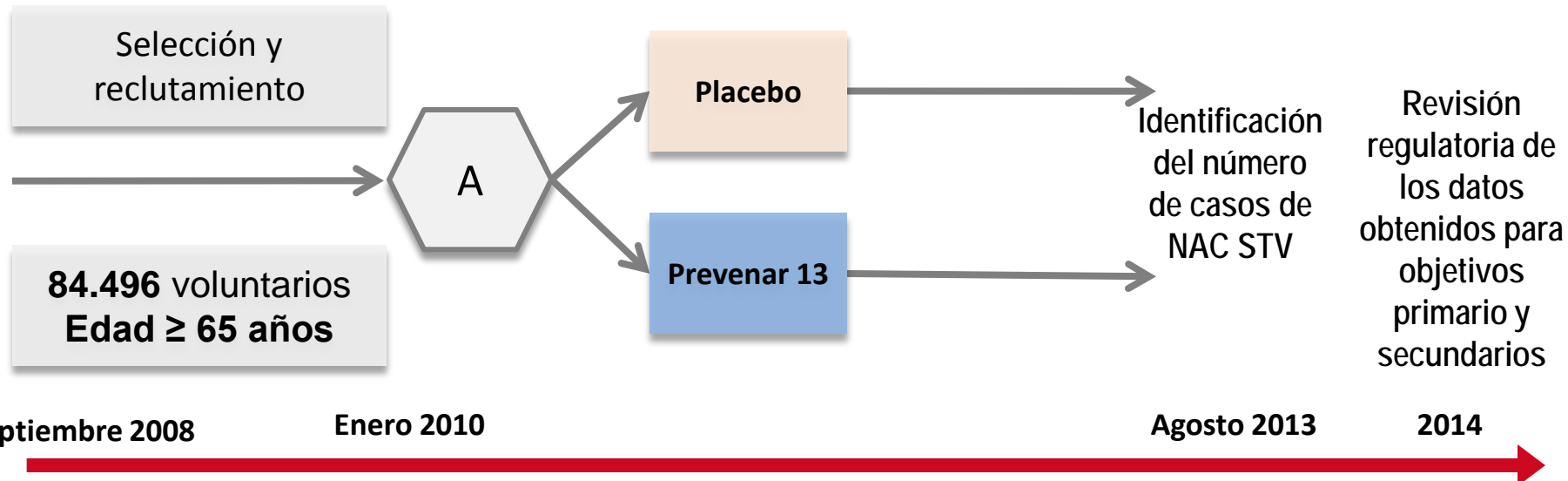
2.-Probablemente, la medida más costo-efectiva en los países de nuestro entorno para prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección neumocócica en los adultos con patología de base sea la que se obtiene vacunando a los niños (protección indirecta). En ausencia de una vacunación sistemática de la población infantil, la utilización de la VNC13 parece estar justificada en sujetos con inmunodeficiencias y en alguna otra patología de base.

Estudio CAPITA

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson,

N Engl J Med 2015;372:1114-25.



CAPITA es un estudio “*dependiente de casos*”: el tiempo de seguimiento dependió de cuando se alcanzó el número suficiente de casos de NAC debida a serotipos vacunales (STV)

Objetivos del estudio

Demostrar la eficacia de PCV13 en la prevención del primer episodio de:

- 1° NAC Neumocócica Invasiva o No Invasiva por serotipo vacunal (STV)
- 2° NAC Neumocócica No Bacteriémica/No invasiva (NB/NI) por STV
- 2° Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) por STV

Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al, Netherlands J Med, 2008;66:378-383.

Bonten MJM, et al. N Eng J Med 2015;372:1114-25

Objetivos primario y secundarios

Análisis Por Protocolo

Eficacia	Grupo Vacunal		EV (%)	IC 95.2%	p-valor
	Prevenar 13 (n=42.240)	Placebo (n=42.256)			
Primer episodio de NAC Neumocócica por serotipo vacunal	49	90	45,6	(21,8-62,5)	< 0,001
Primer episodio de NAC Neumocócica NB/NI por STV	33	60	45,0	(14,2-65,3)	0,007
Primer episodio de ENI por STV	7	28	75,0	(41,4-90,8)	< 0,001

STV = Serotipo Vacunal

NAC = Neumonía Adquirida en la Comunidad

NB/NI = No Bacteriémica/ No Invasiva

ENI = Enfermedad Neumocócica Invasiva

Por qué seguimos vacunando con PPV23?

En USA, la PPV23 cubre actualmente sólo al 65% de serotipos que causan ENI (Pilishvili T et al. J Infect Dis 2010)

En Europa, la PPV23 incluye el 81-91% de los serotipos que causan ENI. En cambio, la PCV-13 en Europa incluye 65-77% de los serotipos causantes de ENI

Indicación financiada VNC13

Sujetos considerados con inmunosupresión o inmunodeprimidos

- Enf. De Hodgkin, leucemia, linfoma
- Mieloma Múltiple
- Enf. Renal Crónica estadio 4-5
- Enf. Renal Crónica estadio 3 con riesgo aumentado (sd. Nefrótico, DM o tto inmunosopresor)
- Transplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas
- Tto quimioterápico o inmunosupresor
- Infección por VIH
- Enf.reumatológica inflamatoria autoinmune
- Enf. Inflamatoria intestinal

Indicación no financiada VNC13

Sujetos Inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo

- Enf. Respiratoria crónica (EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar)
- Enf. Hepática Crónica (incluye cirrosis)
- Enf. Cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuf cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular)
- DM en tto con ADO o insulino dependientes
- Tabaquismo
- Abuso de alcohol

Pauta de vacunación

	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23
Inmunodeprimidos Fístulas LCR Asplenia anatomica o funcional Implante coclear	VNC13 → 8 sem → VNP23	VNC-13 1 dosis (intervalo entre VNP23 y VNC13 > 1 año)
Inmunocompetentes con patologías de base	VNC13 (según consenso Español; Según CDC octubre del 2012, VNP23)	VNC-13 1 dosis (intervalo entre VNP23 y VNC13 > 1 año)

Los pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyéticos deberán recibir 3 dosis de VNC13 con intervalo mínimo de 1 mes entre dosis y una dosis de VNP23 a los 12 meses.

En pacientes que reciben tto con metrotexate o rituximab podrían requerir 2 dosis de VNC13 o esperar 1-3m después de finalizar el tratamiento

- Gracias.

XV Jornada d'Actualització Terapèutica 2015

