

[Escriba aquí]

Sección de Medicina
Universidad de La Laguna

Enfermedad neumocócica invasiva:

Factores de riesgo, incidencia y resistencia antibiótica.

Autor: Melchor Eloy Francisco Ravelo

Tutor: Dr. Francisco Javier Cuevas Fernández. Departamento: Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología. Servicio: Medicina preventiva y salud pública. Centro de salud de Barranco Grande.

Cotutor: Dr. Diego García Martínez de Artola. Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.



[Escriba aquí]

Resumen

Introducción y objetivo: La enfermedad neumocócica invasora (ENI) está causada por el *Streptococcus pneumoniae*, el cual posee más de 90 serotipos y fue declarada enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España en el año 2015 dada su alta mortalidad y comorbilidades asociadas. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la incidencia de ENI y sus distintos serotipos, las resistencias antibióticas y los factores de riesgo en los pacientes hospitalizados por ENI en nuestro Área de Salud (zona sur de Tenerife, correspondiente al CHUNSC).

Material y método: estudio descriptivo transversal realizado con todos los pacientes diagnosticados de ENI (127) en el CHUNSC entre el 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2018. Se analizaron datos microbiológicos, demográficos y clínicos de los pacientes. Además, se realizó un análisis bivariante usando como variables dependientes el ingreso en UCI y la mortalidad.

Resultados: Se observó una incidencia de ENI de 2,5/100.000 habitantes por año. El 50% de los casos sucedieron en el grupo etario de 5-65 años. Los serotipos más frecuentemente observados fueron en su mayoría serotipos no vacunales, resultando mayoritario el 3. Obtuvimos un 29% de cepas resistentes a penicilinas y un 33,6% a la eritromicina. Los factores de riesgo estudiados estuvieron en una proporción entre el 13 y 24%, salvo esplenectomizados 2,4% y VIH+ 3,9%, lo que podría deberse a la vacunación sistémica en este grupo.

Palabras clave: Enfermedad neumocócica invasiva, *Streptococcus pneumoniae*, incidencia, resistencias antibióticas, Tenerife.

Abstract

Background and Objectives: Invasive pneumococcal disease is caused by *Streptococcus pneumoniae*, which possesses more than 90 serotypes and was declared EDO in Spain in 2015, given its high mortality and associated comorbidities. Our study aimed to investigate the incidence of ENI and its various serotypes, antibiotic resistance, and the risk factors of hospitalized patients with ENI, placed in our Health Area (South Tenerife, corresponding to CHUNSC).

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted among patients with an ENI diagnosis (127) in CHUNSC between the 1st of January 2009 and the 31st of December 2018. We analyzed microbiological and clinical data and patients' demographics. Moreover, we implemented a bivariate analysis, using admission to UCI and mortality as dependent variables.



[Escriba aquí]

Results: We observed an incidence of ENI of 2,5/100.000 habitants per year. Fifty percent of our cases were between 5 and 65 years old. In most cases, the serotypes more frequently observed were non-vaccinals, with serotype 3 being the most frequent. We obtained a 29% of resistant strains to penicillin and 33,6% resistant to erythromycin. The proportion of the studied risk factors was between 13 and 24%, except for splenectomized (2,4%) and HIV+ (3,9%), which could result from the systemic vaccination of this group.

Key words: Invasive pneumococcal disease, *Streptococcus pneumoniae*, incidence, antibiotic resistance, Tenerife.



[Escriba aquí]

Introducción

Enfermedad Neumocócica invasiva.

El *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo grampositivo del que se conocen más de 90 serotipos y es capaz de causar en el ser humano una gran variedad de patologías/enfermedades infecciosas, las cuales las englobamos principalmente en dos categorías principales: Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y no invasiva(1,2). La ENI se define como aquel proceso infeccioso en el que se aísla este microorganismo en un territorio estéril (como, por ejemplo, sangre, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, líquido articular)(3–5). Por el contrario, la enfermedad neumocócica no invasiva se define como una otitis, sinusitis o neumonía causado por el *S. pneumoniae*, que es un colonizador nasofaríngeo habitual(2).

La enfermedad neumocócica invasiva fue declarada enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España en el año 2015 dada su alta mortalidad y comorbilidades asociadas, sobre todo en aquellos pacientes que presenten ciertas patologías crónicas de base o factores de riesgo(4). Las EDO son un conjunto de enfermedades infectocontagiosas que suponen un riesgo para la salud pública y por lo que la red canaria de vigilancia epidemiológica está obligada a informar a la Dirección General de Salud Pública(6).

Epidemiología.

La incidencia de la ENI presenta un pico bimodal estando aumentada en menores de 2 años y mayores de 65 años(1,4,7–9). En el caso de España se percibe desde el año 2013 un aumento año tras año del número de casos(8), hasta el año 2020 donde se observa una reducción del 38% debido a las restricciones impuestas por la pandemia(9). En la Tabla 1 se muestra la incidencia de ENI a nivel español y europeo desde el año 2011 hasta el año 2018(7,10,11).

En la Unión Europea durante el 2015 se notificaron al centro europeo de vigilancia 5,6 casos por cada 100.000 habitantes, si hablamos de mayores de 65 años la cifra se dispara a 16,1 casos/100.000 habitantes y en niños menores de 1 año a 12,9/100.000 habitantes, con un aumento significativo de casos en los meses de otoño-invierno(11). En el año 2017 se observó un incremento pasando a 6,2 casos por cada 100.000 habitantes, siendo de 18,9 casos/100.000 habitantes en mayores de 65 años y de 14,5 en menores de un año(7). Durante el 2018 se notificaron 6,4 casos/ 100.000 habitantes, en el grupo de los mayores de 65 años 18,7 casos/ 100.000 habitantes y de 14,4 casos/ 100.000 habitantes en menores de un año(10).



[Escriba aquí]

Cápsula y serotipos.

Los más de 90 serotipos conocidos se diferencian en función de los polisacáridos que conforman la cápsula, la cual es considerada su principal factor de virulencia, además de otorgarle en ciertos casos capacidad anti fagocítica (12,13). Dependiendo de la capacidad que posean los distintos serotipos para invadir se han clasificado en: altamente invasivos (serotipos 1, 5 y 7F), medianamente invasivos (serotipos 4, 14, 18 y 19) y bajamente invasivos (serotipos 3, 6, 8, 15, 19, 23 y 33)(13). Se ha observado que los serotipos más invasivos tienen una mortalidad menor que los menos invasivos, hecho que se cree se debe a varios factores como pueden ser: el tener una cápsula más fina permite un paso más fácil de las bacterias al torrente sanguíneo o a cualquier tejido, pero les hace una mejor diana para la fagocitosis. Por otro lado, estas bacterias altamente invasivas tienen una peor eficiencia metabólica que las menos invasivas que son las que suelen actuar como colonizadoras habituales, y por último, las menos invasivas solo atraviesan las barreras defensivas cuando éstas se encuentran alteradas como en estados proinflamatorios, inmunosupresión, edad avanzada, entre otros(4,13).

Vacunas.

Una de las herramientas de las que se dispone en la actualidad en la lucha contra la ENI y el resto de las infecciones causadas por el *S. pneumoniae* es la prevención primaria con el uso de las vacunas. Actualmente disponemos en España de diferentes vacunas contra el neumococo, las polisacáridas (VPN) y las conjugadas (VCN).

Entre las vacunas polisacáridas disponemos de la VPN23 que cubre 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)(4,13). En el año 2001 España recomendó la vacunación con esta vacuna a las personas que pertenecieran a algún grupo de riesgo y el año 2004 recomendó la vacunación de las personas mayores de forma sistemática(14). Las vacunas de polisacáridos puros no generan una respuesta inmune duradera, ya que es una respuesta inmune T-independiente, debido a su escasa antigenicidad, por este hecho tampoco genera respuesta inmune duradera en menores de 2 años ni en ancianos o pacientes inmunodeprimidos(13–15). Este tipo de antígeno tampoco genera inmunidad en las mucosas, por lo que tampoco nos es útil para la prevención comunitaria, además que la respuesta inmune disminuye con la revacunación(13–15).

El otro tipo de vacunas del que disponemos son las conjugadas. La primera fue la VCN7 que protegía frente a estos 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y fue introducida en España en el año 2001 para los niños entre 2 y 59 meses que estuviesen incluidos dentro de estos grupos: (enfermedades crónicas, inmunodepresión, infección VIH, síndrome de Down, antecedentes de enfermedad



[Escriba aquí]

neumocócica invasora, pacientes con implantes cocleares o susceptibles de recibirlos y prematuros de menos de 32 semanas de gestación o menos de 1.500 gramos de peso(4,14,16,17).

La VCN10 fue comercializada en España en 2009 e incluía protección contra los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F) (4,13,16).

En el año 2015, en Canarias y en la mayoría de CCAA españolas se introducen en sus calendarios vacunales infantiles la VCN13, la cual protege frente a los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A), aunque ya se encontraba comercializada en la Unión Europea desde 2011 (4,14,16,18).

Esta nueva generación de vacunas conjugadas se une el polisacárido de la cápsula bacteriana con otra proteína que le aporta mayor poder antigénico, induciendo de esta manera una respuesta inmune tanto del tipo T-dependiente como de células B, que va a proteger a los niños desde las 6 semanas de vida y a los inmunodeprimidos, además de aportar memoria inmunológica más duradera(4,14,19). Con la llegada de la VCN7 se comenzaron a vacunar a los niños <2 años y esto supuso un cambio en la distribución y frecuencia de los serotipos(4,13).

Con la llegada de las vacunas conjugadas también cambió la estrategia de vacunación de la población adulta(4). En las recomendaciones elaboradas durante el consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto de 2017, se recomienda la vacunación con 1 dosis de VCN13 y posteriormente, a las 8 semanas, 1 dosis de VPN23 a todos los mayores de 65 años, y a los de cualquier edad que presenten alguna de las siguientes características: estado de inmunosupresión, asplenia anatómica o funcional, portador de implante coclear o fístula de LCR. También se recomendó vacunar con la VCN13 a los <65 años que presenten algunas de las patologías de base o factores de riesgo que se nombraran en el próximo apartado(4,5). Las recomendaciones que se hallan vigentes según el ministerio de sanidad español son vacunar con 1 dosis de VPN23 a los mayores de 65 años y a los de cualquier edad con enfermedad cardiovascular y/o respiratoria crónica, enfermedades neurológicas y/o neuromusculares graves, hepatopatías crónicas, diabetes, celiaquía y personas institucionalizadas, con 1 dosis de recuerdo cada 5 años(20).La otra recomendación es vacunar con 1 dosis de VCN13 y posteriormente con un tiempo de espera de entre 8 semanas y 12 meses con 1 dosis de VPN23 a las personas con inmunodeficiencias, con alteraciones en el sistema del complemento, tratamiento inmunosupresor, asplenia o disfunción esplénica grave, infección VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, trasplantados, fístula de LCR o implante coclear, antecedentes de ENI, síndrome de Down, cirrosis hepática y alcoholismo crónico(20)



[Escriba aquí]

Existen 2 nuevas vacunas conjugadas en desarrollo, la PCV15 que estará dirigida a los serotipos de la PCV13 más la inclusión del 22F y el 33F. La PCV20 irá dirigida contra los serotipos ya incluidos en la PCV13 más los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F(12).

Vacunación en <65 años.

Dentro de los menores de 65 años que precisan de vacunación podemos dividirlo en tres grandes grupos; inmunodeprimidos, con patologías de base y con factores de riesgo(5).

Dentro del grupo de los inmunodeprimidos encontramos pacientes con: enfermedad de Hodgkin, leucemias, linfomas, mieloma múltiple, otras neoplasias, enfermedad renal crónica en estadio 4-5ª, enfermedad renal crónica estadio 3b con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores), trasplante 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)(4,5).

Las patologías de base para las que se recomienda vacunación antineumocócica son: enfermedad respiratoria crónica (se incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar), enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis), enfermedad cardiovascular crónica (incluyendo cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, valvulopatías y accidente cerebrovascular) y diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales o insulín dependientes(4,5).

El último grupo en el que se recomienda la vacuna es en aquel que presenta alguno de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, abuso del alcohol, antecedentes de ENI previa (4,5).

Resistencias antimicrobianas.

En la actualidad uno de los grandes problemas de salud a nivel mundial es la aparición en algunas cepas bacterianas de resistencias a antibióticos, proceso natural que se ha visto acelerado en las últimas décadas por el uso inadecuado de los antibióticos.

En los neumococos, la resistencia a los betalactámicos se debe a cambios de aminoácidos dentro del dominio transpeptidasa de las *Penicillin Binding Proteins* (principalmente PBP1A, 2B y 2X), generalmente por mecanismo de recombinación homóloga, dando como resultado genes mosaicos(21). La resistencia a otros antibióticos como la eritromicina, la tetraciclina o el cloranfenicol se asocia con la adquisición de elementos integrativos conjugativos (ICEs), que con frecuencia albergan múltiples determinantes de resistencia(21).



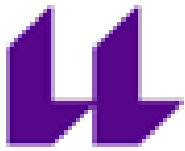
[Escriba aquí]

A nivel europeo observamos como desde el año 2015 al 2019 se está evidenciando una disminución de los porcentajes de resistencias a penicilinas(22). El porcentaje de resistencias a las penicilinas se situaban en el año 2013 en un 11%, en el 2015 un 14%, 2017 un 3% y 2018 un 2%(7,10,11). En cuanto a la evolución de los porcentajes de resistencias a eritromicina vemos como en el año 2014 era de 14%, 2015 un 17%, pasando al año 2017 con 17% y 2018 un 18% (7,10,11). En la Tabla 2 se muestran los porcentajes de resistencias antibióticas a nivel europeo desde el año 2015 hasta el año 2018(22).

Los neumococos no sensibles a la penicilina fueron una grave amenaza para la salud a partir de finales de la década de 1970, llegando a alcanzar en España, porcentajes del 40% entre los casos de ENI en la década de 1990(21). De igual manera, la resistencia a los macrólidos aumentó con la introducción de nuevos fármacos como la claritromicina o la azitromicina, y ambos fenómenos estuvieron asociados a la diseminación de unos pocos clones, de los cuales en España los cinco principales fueron (6B -ST90, 9V -ST156, 14 -ST18, 23F-ST81 y 19F -ST88)(21). España informó al centro de control de enfermedades europeo en el año 2015 un porcentaje de resistencias a penicilina del 23,8%(11). Se observa cómo en el área de Cataluña en el periodo 2015-2016 aparece resistencia a cefotaxima en serotipos (14, 19Fy 19A), aparecieron cepas del 11A resistentes a betalactámicos y cepas del 24F resistentes a penicilinas y macrólidos(12). Entre las cepas con mayor porcentaje de resistencias tenemos la 19A, 15A, 35B, 14(23,24).

Los estudios disponibles a nivel europeo sobre la proporción de resistencias antimicrobianas se realizan con muestras de ENI (mayoritariamente en muestras de hemocultivos y LCR), motivo por el cual se observa una disminución de los serotipos vacunales y un aumento de los serotipos no vacunales, hecho que parece estar en relación con la disminución de las resistencias a nivel europeo, ya que los serotipos vacunales son los que clásicamente han estado asociados con mayor índice de resistencias.

Con el estado actual de conocimiento, se ha planteado el presente Trabajo Final de Grado (TFG) con la hipótesis de trabajo de que la incidencia en el Área de Salud de Tenerife Sur, que tiene como hospital de referencia al de Nuestra Señora de Candelaria, tiene una incidencia menor con una distribución de serotipos similar, así como el porcentaje de resistencias será parecido a lo habitual de nuestro entorno, además de un bajo número de casos de ENI en pacientes con factores de riesgo debido a la vacunación en este grupo.



[Escriba aquí]

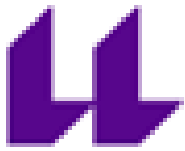
Hipótesis de trabajo y objetivos

1. Objetivo principal.

- Conocer la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva y sus distintos serotipos, las resistencias antibióticas y los factores de riesgo en los pacientes hospitalizados por ENI en un Área de Salud en el periodo que comprende desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2018.

2. Objetivo secundario.

- Comprobar si existe una distribución estacional en los casos hospitalizados por ENI.
- Describir el estado vacunal de los pacientes ingresados por ENI.
- Discernir factores sociodemográficos, clínicos, de riesgo y estado vacunal influyentes a una evolución a gravedad en los pacientes hospitalizados por ENI.



[Escriba aquí]

Material y métodos

1. Pacientes.

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se diseñó un estudio descriptivo transversal, conformado por una población muestral compuesta por todos los pacientes diagnosticados de ENI en el Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, CHUNSC (centro de referencia para el área sur de la isla de Tenerife y las islas de La Gomera y el Hierro) en el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2018. La población asignada al CHUNSC a diciembre de 2020 era de 507.064 personas.(25)

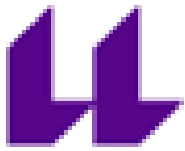
Los casos de ENI se obtuvieron filtrando por microorganismo el *S. pneumoniae*, tipo de muestra (LCR, líquido pleural y hemocultivos) en el OpenLab (sistema informático usado por los laboratorios del CHUNSC).

2. Variables analizadas.

Mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes, se recopilaron las variables relativas al microorganismo (fecha, N.º de muestra, tipo de muestra, serotipo, antibiograma y detección de antigenuria para *S. pneumoniae*), datos demográficos (NHC, edad y sexo), clínicos para saber si cumplían criterios de vacunación y si estaban vacunados (tratamiento inmunosupresor, patologías respiratorias, oncológica, renal o cardíaca, diabetes, fumador, esplenectomizado, VIH y vacuna antineumocócica) y clínicos del momento del diagnóstico (fiebre, síntomas respiratorios, concentración de hemoglobina y N.º de plaquetas, hematíes, leucocitos y neutrófilos al diagnóstico, diagnóstico, tratamiento, exitus y motivo del exitus).

Las variables de diagnóstico de sospecha, tratamiento, fecha y edad se agruparon para una mejor comprensión de los datos estadísticos quedando de la siguiente manera:

- Diagnóstico de sospecha: se formaron 10 grupos diagnósticos (fallo multiorgánico, shock séptico, sepsis, meningoencefalitis, meningitis, neumonía, endocarditis, apendicitis, enteritis y no disponible).
- Fecha: fue dispuesta en 10 grupos, que abarcan desde 2009 hasta 2018, incluyendo en cada grupo, el periodo que va desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre, es decir, años naturales completos.
- Edad: quedaron establecidos 3 grupos etarios, que comprenden a los \leq de 2 años, de 2 a 65 años y \geq de 65 años.



[Escriba aquí]

Para el cálculo de las estaciones se creó una nueva variable en donde se agruparon en invierno todos los casos desde 22 de diciembre al 21 de marzo, primavera (22 de marzo al 21 de junio), verano (22 de junio a 21 de septiembre) y otoño (22 de septiembre al 21 de diciembre).

La variable hemoglobina viene expresada en g/dl y se dividió en 4 grupos: anemia grave (<8), anemia moderada (8-10), anemia leve (10-12) y sin anemia (>12). Las variables plaquetas, leucocitos y neutrófilos venían expresados como 10^3 (plaquetas, leucocitos o neutrófilos)/dl y se dividieron en: 4 grupos para las plaquetas, quedando de la siguiente manera, trombopenia grave ($<50 \times 10^3$), trombopenia moderada ($50-100 \times 10^3$), trombopenia leve ($100-150 \times 10^3$) y sin trombopenia ($>150 \times 10^3$), 3 grupos para los leucocitos, leucopenia ($<4 \times 10^3$), normal ($4,1-11 \times 10^3$) y leucocitosis ($>11 \times 10^3$) y 5 grupos para los neutrófilos, neutropenia grave ($<0,5 \times 10^3$), neutropenia moderada ($0,6-1 \times 10^3$), neutropenia leve ($1,1-1,8 \times 10^3$), normal ($1,9-8 \times 10^3$) y neutrofilia ($>8 \times 10^3$).

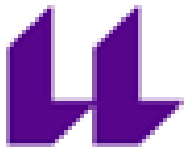
Para la variable exitus se tuvieron en cuenta aquellos pacientes que fallecieron en un periodo de tiempo de 5 años desde el diagnóstico de la ENI.

3. Estudios microbiológicos.

Las cepas serotipadas fueron obtenidas de cultivos de muestras de lugares estériles de pacientes: sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y líquido peritoneal. La identificación de *S. pneumoniae* se realizó en el Servicio de Microbiología del HUNSC mediante la observación de colonias α -hemolíticas umbilicadas o mucosa en agar sangre y sensible a optoquina. En casos dudosos, la especie se identificó determinando la solubilidad en bilis y la aglutinación con partículas de látex recubiertas de antisuero específico (Pneumo-Slides Test Kit, BioMérieux). Cuando las muestras de líquido cefalorraquídeo o pleural no dieron un cultivo positivo, las muestras se enviaron al laboratorio de referencia (Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid) para su identificación mediante una PCR cuantitativa en tiempo real que detecta el gen de la neumolisina (ply), y a partir del año 2012 la identificación se realizó mediante Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI-ToF).

La serotipificación se realizó en el laboratorio de referencia mediante el método Quellung, que consiste en una reacción de precipitación entre antisueros específicos y el antígeno polisacárido de la bacteria, haciendo la cápsula visible macroscópicamente, o utilizando metodología PCR cuando el cultivo fue negativo.

La sensibilidad antibiótica se realizó en el Servicio de Microbiología local mediante E-test (ABbio-disk) en agar Müller-Hinton con sangre para los siguientes antibióticos: penicilina, cefotaxima y eritromicina, complementando la tarjeta automatizada de antibiograma para α -hemolíticos de



[Escriba aquí]

BioMérieux (AST-ST01). Mientras que para tetraciclina, cloranfenicol y levofloxacino se utilizaron discos de ATB en placas de agar Müller-Hinton con sangre utilizando el método Kirby-Bauer.

Para las variables tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina y levofloxacino venían expresadas en las unidades mm y para las variables penicilina, cefotaxima, amoxicilina y vancomicina venían expresadas en mg/L, y se dividieron en sensible (S), resistentes (R) o susceptible con exposición aumentada (I) según la “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters”.(26) Quedando de la siguiente manera, para la penicilina se utilizó un disco de Bencilpenicilina, agrupamos la variable como R ($> 0,06$) y S ($\leq 0,06$), la tetraciclina, se agrupó la variable como R (<22), I (22-25) y S (≥ 25), para el cloranfenicol, R (<21) y S (≥ 21), eritromicina, R (<19), I (19-22) y S (≥ 22), cefotaxima, R ($>0,5$) y S ($\geq 0,5$), amoxicilina, R ($>0,5$) y S ($\geq 0,5$), levofloxacino, R (>16), I (16-50) y S (≥ 50) y vancomicina, R (>2) y S (≤ 2).

Para comprobar si los serotipos venían incluidos en las vacunas se creó una nueva variable para cada vacuna dando un valor de 1 a los serotipos incluidos en esa vacuna y 2 a los serotipos no incluidos en la vacuna. Para la VCN7, se dio el valor 1 para los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y 2 para el resto, para la VCN10, se dio el valor 1 a los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F) y 2 para el resto, en la VCN13, se dio el valor 1 para los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A) y 2 para el resto y para la VPN23, el valor 1 a los serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F) y 2 para el resto.

4. Análisis estadístico.

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó como medida central la media y como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM) y se expresa como media \pm EEM, y las variables categóricas se expresan con la frecuencia de aparición acompañado de su porcentaje.

Se realizó un análisis bivalente usando como variables dependientes el ingreso en UCI y la mortalidad y como variables predictoras el sexo, la edad, el tabaquismo, el estado vacunal y condiciones clínicas (existencia de fiebre o síntomas respiratorios durante el ingreso, estar esplenectomizado, sufrir de base enfermedad respiratoria, oncológica, cardíaca, renal o diabetes, ser VIH o tener tratamiento inmunosupresor), usando la Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher para las comparaciones, a un nivel de significación $p \leq 0,05$.

Los datos se analizaron con SPSS ® v25 (SPSS, Chicago, Illinois, EE. UU.).



[Escriba aquí]

5. Documentación necesaria.

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación clínica del CHUNSC (Anexo 1 y Anexo 2). No se requirió consentimiento informado, ya que se trata de un estudio observacional con aislamientos obtenidos como parte de la rutina normal del servicio de microbiología clínica.



Resultados

1. Descripción de la muestra.

El estudio se realizó con un tamaño muestral total de 127 pacientes, de los cuales 71 eran hombres (55,9%) y 56 mujeres (44,1%). La edad de la población estudiada estuvo comprendida entre 6 meses y 96 años, con una media de 53,057 años. La muestra se dividió en tres grupos etarios: ≤ 5 años 14 (11%), 5-65 años 63 (50%) y ≥ 65 años 50 (39%). Estos resultados se muestran en la Figura 1.

En cuanto a dividir la muestra por año de diagnóstico obtuvimos que en el año 2009 (n=10), 2010 (n=4), 2011 (n=4), 2012 (n=24), 2013 (n=20), 2014 (n=15), 2015 (n=16), 2016 (n=6), 2017 (n=14) y 2018 (n=14). Podemos observar como la mayoría de los casos 56 (44,1%) se dan en invierno, seguido por la primavera con 29 (22,8%), el otoño 24 (18,9%) y, por último, el verano con 18 (14,2%). Figuras 2 y 3.

Al observar las frecuencias según el tipo de muestra de laboratorio, 84 (66,1%) eran procedentes de hemocultivos, 25 (19,7%) de líquido cefalorraquídeo, en 7 (5,5%) fue positivo tanto en sangre como en LCR, 10 (7,9%) eran procedentes de líquido pleural y 1 (0,8%) de líquido peritoneal.

En cuanto a la incidencia de la ENI en nuestro medio es de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes por año y de 12,7 casos por año.

2. Descripción de los casos.

En la Tabla 3 se muestran los resultados del hemograma en el momento del diagnóstico (hematíes, plaquetas, leucocitos y neutrófilos), expresados con la media y EEM y según categorías (normalidad, disminución y elevación, ésta última sólo para el caso de los leucocitos). Lo más común fue observar pacientes con una concentración de hemoglobina normal o anemia leve y leucocitosis neutrofílica.

En la Tabla 4 se muestran las variables clínicas y diagnósticos al ingreso de los pacientes, la necesidad de ingreso en UCI, la mortalidad y los factores de riesgo para contraer la enfermedad neumocócica invasiva. La mayoría de los pacientes ingresaron con clínica respiratoria y/o fiebre y el diagnóstico inicial fue de sepsis, neumonía, meningocelalitis, meningitis o shock séptico en la mayor parte de los casos. 50 (39,4%) de los pacientes necesitaron ingreso en UCI debido a la gravedad del cuadro padecido y 46 (36,2%) finalizaron en exitus.

En referencia a si cumplían criterios de vacunación observamos que había:

- 17 (13,4%) pacientes recibiendo tratamiento inmunosupresor.
- 23 (18,1%) con patología respiratoria de base.



[Escriba aquí]

- 3 (2,4%) esplenectomizados.
- 26 (20,5%) eran pacientes oncológicos frente a 95 (74,8%) que no lo eran.
- 31 (24,4%) cardiópatas.
- 22 (17,3%) nefrópatas.
- 27 (21,3%) diabéticos.
- 47 (37%) fumadores.
- 5 (3,9%) portadores del VIH.

3. Descripción de las cepas.

En cuanto a los serotipos podemos observar cómo los tres serotipos más frecuentes fueron el 3 con 16 (12,6%) casos, el 7F con 15 (11,8%) y el 19A con 12 (9,4%), entre los tres acumulan un tercio del total de casos (33,8%). A continuación, se exponen el resto de los serotipos en orden de frecuencia, el 23A n=8 (6,3%), 22F n=7 (5,5%), 11A n=6 (4,7%), 8 n=5 (3,9%), los serotipos 10A, 14, 15A, 15B y 35B aparecieron 4 (3,1%) veces, los serotipos 1, 6A, 6C, 9N, 12F y 35F aparecieron 3 (2,4%) veces, los serotipos 16F, 23B, 23F y 33F aparecieron 2 (1,6%) veces y los serotipos 9V, 15C, 19F, 24F, 28, 31 y 34 aparecieron una (0,8%) vez. En la Figura 2 se muestran las frecuencias de aparición de los distintos serotipos.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de la susceptibilidad a antibióticos. En la misma podemos observar cómo hubieron de forma global 102 (81,6%), 110 (98,2%) y 122 (98,4%) casos de resistencias a tetraciclinas, cloranfenicol y a levofloxacino respectivamente y 88 (71%), 83 (66,4%), 107 (85,6%), 78 (78%) y 125 (100%) de las muestras fueron sensibles a penicilina, eritromicina, cefotaxima, amoxicilina y a vancomicina respectivamente.

4. Estado vacunal.

En cuanto al estado de inmunización no disponemos de los datos de vacunación de 56 (44,1%), 60 (47,2%) no estaban vacunados, mientras que 11(8,7%) habían recibido vacunación antineumocócica.

De los vacunados 7 (63,6%) eran hombres mientras que 4 (36,4%) eran mujeres. 9 (81,8%) eran menores de 5 años, mientras que hubo 1 (9,1%) paciente de 63 años oncológico (diagnosticado de mieloma múltiple) y fumador. Hubo otro paciente (9,1%) de 70 años oncológico (con diagnóstico de linfoma no Hodgkin) con patología respiratoria de base, diabético y fumador. En la Tabla 6 se muestran los serotipos causantes de ENI en los vacunados y su frecuencia.



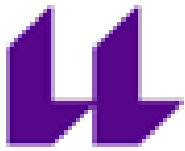
[Escriba aquí]

En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos de comparar si los serotipos causantes de ENI en nuestra muestra eran serotipos incluidos en las diferentes vacunas. Obtuvimos que en nuestra muestra habían 7 (5,7%), 25 (20,5%), 56 (45,9%) y 82 (67,2%) casos en los que el serotipo causante de la ENI eran serotipos incluidos en la VCN7, VCN10, VCN13 y VPN23 respectivamente.

5. Análisis Bivariante.

Los resultados del análisis de las variables sexo, edad, estado vacunal o tabaquismo como posibles factores influyentes para el ingreso en UCI o Exitus se muestran en la Tabla 8. Alcanzan la significación estadística para fallecer si se está ingresado por enfermedad neumocócica invasiva, el ser mayor de 65 años y ser fumador como factores de riesgo. La falta de información sobre el estado vacunal de 56 (44,1%) pacientes no da fiabilidad a los resultados, pero sí podemos afirmar que ninguno de los 11 pacientes con vacunación confirmada falleció.

Los resultados del análisis de las variables de fiebre y síntomas respiratorios al ingreso, así como de factores de riesgo para ingreso hospitalario por ENI como posibles factores influyentes para el ingreso en UCI o Exitus se muestran en la Tabla 9. Alcanzan la significación estadística para fallecer si se está ingresado por enfermedad neumocócica invasiva, el padecer una enfermedad respiratoria de base, oncológica, cardíaca o renal.



[Escriba aquí]

Discusión

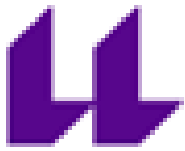
Los resultados obtenidos manifiestan que los factores de riesgo para contraer la ENI que se han estudiado también influyen en el desarrollo de una enfermedad grave (se han seleccionado como criterios de gravedad el ingreso en UCI o el exitus). Como planteamos en nuestra hipótesis inicial, la incidencia obtenida es menor a la de la Unión europea y a la española(4,7,10,11,27). Otra de las hipótesis que habíamos planteado era que el porcentaje de resistencias sería similar al del entorno, y en este sentido, observamos que el porcentaje de resistencias a penicilinas es mayor al de la Unión europea y ligeramente superior al de España, y el de la eritromicina es mayor al de la unión europea (4,7,10,11,28).

En cuanto a la distribución de los casos observamos que es más frecuente en los meses de otoño-invierno al igual que lo descrito en otros estudios(11,16,27). A diferencia de lo descrito en la bibliografía clásica, donde lo habitual es encontrar una frecuencia con 2 picos bimodales en los extremos de la vida (1,4,7-9), nuestra muestra presentó una frecuencia mucho mayor, de aproximadamente 50% de los casos, en el grupo de edad comprendido entre los 5 y 65 años, al igual que algunos estudios que sugieren cambios en la edad de presentación(13,15). En cuanto a los signos y síntomas más comunes en nuestros pacientes en el momento del ingreso fueron leucocitosis neutrofílica, clínica respiratoria y/o fiebre, datos que concuerdan con clínica infecciosa.

En la gran mayoría de los casos el diagnóstico inicial fue de sepsis, neumonía, meningoencefalitis, meningitis o shock séptico, que coinciden con las formas de presentación típicas de la enfermedad neumocócica, ya que el *S. pneumoniae* es un colonizador nasofaríngeo habitual que puede invadir las vías aéreas causando neumonías que pueden complicarse por su paso a sangre resultando en sepsis, que a su vez podría atravesar la barrera hematoencefálica provocando cuadros de meningitis o meningoencefalitis, o bien complicarse terminando en shock séptico y/o fallo multiorgánico(2,3,13). La ENI es una enfermedad grave y mortal, como puede comprobarse con los datos de necesidad de ingreso en UCI y exitus, donde obtuvimos que 50 (39,4%) de los pacientes necesitaron ingreso en UCI y 46 (36,2%) finalizaron en exitus, además existen estudios que demuestran que tras la introducción de la vacuna se ha observado un aumento de la necesidad de ingreso en UCI y de la frecuencia del shock séptico, que puede estar motivado por el cambio de serotipos(1,3,13).

Nuestro estudio, al igual que anteriores estudios, demuestra con significación estadística que el ser mayor de 65 años o fumador, son factores de riesgo para fallecer si se está ingresado por enfermedad neumocócica invasiva(4).

Indagamos sobre si reunían factores de riesgo para contraer una ENI, y, por lo tanto, si cumplían criterios de vacunación, observando que había unos datos bajos, de aproximadamente el 20% para los



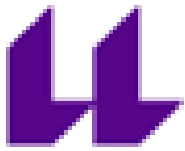
[Escriba aquí]

más frecuentes. Estos datos tan bajos podrían deberse a varios factores, entre los que tenemos, por un lado que los pacientes con factores de riesgo estén vacunados y por ese motivo contraigan menos ENI, y por otro lado tenemos, que los serotipos con mayor potencial invasivo predominan en adultos jóvenes sin patologías de base, lo que explicaría que en nuestra muestra el mayor número de casos, se correspondan al grupo de edad comprendido entre los 5 y los 65 años, mientras que los serotipos menos invasivos se comportan como gérmenes oportunistas, afectando a pacientes de edad más avanzada y con comorbilidades, que a su vez son los que entran dentro del programa de vacunación(13).

En nuestro estudio, se demuestra con significación estadística, que padecer una patología respiratoria de base, oncológica, cardíaca o renal son factores de riesgo para terminar en exitus si se contrae ENI. Además, el padecer una enfermedad oncológica, aunque en nuestro estudio no alcance la significación estadística como factor de riesgo para el ingreso en UCI, es un resultado que se debería tener en cuenta, ya que el número tan bajo de pacientes oncológicos en nuestra muestra, pudiera ser el motivo por el que no haya alcanzado dicha significación estadística. Estos datos surgidos de comparar, si las variables clínicas recogidas en nuestro estudio son criterios de gravedad en caso de ENI, podrían justificarse debido a que las condiciones clínicas recogidas, eran los factores de riesgo para contraer una ENI, y por los que se justifica la vacunación, quedando demostrado que además de ser factores de riesgo para contraer la ENI, son a su vez, factores de riesgo para que la misma se dé de una forma más grave(4).

El grupo de pacientes portadores de VIH que contrajo una ENI durante el periodo del estudio fue de 5 (3,9%), esto probablemente pueda ser debido a los programas de vacunación sistemática de estos pacientes, sumado a la mejoría y gran generalización que existe del tratamiento antirretroviral, que en los últimos años han logrado una importantísima mejoría del sistema inmunológico de los pacientes VIH, lo que se traduce en una reducción de la incidencia de enfermedad neumocócica de hasta el 50% según algunos estudios(13).

En nuestra muestra, el serotipo más frecuente fue el serotipo 3 con 16 (12,6%) casos. Es especialmente importante mencionar que este serotipo solo viene incluido en la VPN23 y la VCN13. De igual manera, es importante resaltar, que diversos estudios han relacionado este serotipo con aumentos de la mortalidad de hasta un 30%(1). Por otra parte, se ha visto que este serotipo está muy relacionado con el shock séptico, además de ser el serotipo más prevalente en muchos de estos estudios(1,3,13). Este aumento de prevalencia, además, parece estar en relación con el cambio de serotipos producido tras la introducción de la VCN10 y VCN13 (1,3,15,28). Diversos estudios realizados en la región de Europa occidental posicionan al serotipo 8 como uno de los más frecuentes y que en nuestra muestra solo fue detectado en 5 (3,9%) ocasiones(8,12,15,27–31). Otro serotipo al que se ha relacionado con el shock

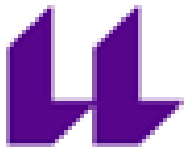


[Escriba aquí]

séptico es el serotipo 19A, que en nuestro caso fue el tercero en frecuencia con 12 (9,4%) de los casos(13). Los serotipos 1, 5, 7F y 8 se han visto relacionados con aumento de infección en adultos jóvenes sin comorbilidades y además poseen gran capacidad de invasión. En nuestra muestra tenemos que el serotipo segundo en frecuencia fue el serotipo 7F con 15 (11,8%) de los casos, que junto al serotipo 8 y el serotipo 1, el cual apareció 3 (2,4%) veces, están relacionados con una menor mortalidad(3,4,12,13,32). Otros serotipos que se han visto relacionados con aumento de la mortalidad son los serotipos 6B, 9F, 11A, 19F y 23F, de los que en nuestra muestra tenemos el 11A con 6 (4,7%) casos, el 23F con 2 (1,6%) casos y 19F con 1 (0,8%) casos(13). Obtuvimos que en nuestra muestra habían 7 (5,7%) casos en los que el serotipo causante de la ENI eran serotipos incluidos en la VCN7, 25 (20,5%) incluidos en la VCN10, 56 (45,9%) incluidos en la VCN13 y 82 (67,2%) incluidos en la VPN23. Se observa como el mayor número de casos son serotipos no vacunales, lo que concuerda con los estudios publicados, en los que se afirma que se está realizando un reemplazo de los serotipos colonizadores habituales de nasofaringe por serotipos no vacunales debido a los programas de vacunación infantil, con el consiguiente aumento de ENI en la población no vacunada(1-4,13,15,27,30,31). La presencia de serotipos vacunales como, por ejemplo, el serotipo 3 (que fue el más frecuente en nuestra muestra), podría estar explicado, primero debido a que la mayoría de los casos en nuestra muestra sucedieron en el grupo de edad no expuesto a la vacunación, en segundo lugar, podría estar asociado a la adquisición de nuevos clones de estos serotipos que poseerían nuevos tipos capsulares a través de la transferencia horizontal del ADN, y tercero, que el polisacárido capsular de este serotipo tiene menor inmunogenicidad con lo que se alcanzarían niveles más bajos de anticuerpos que no protegerían de la colonización(12,15). Los serotipos 19A, 16F y 33F por lo general, tienen bajo potencial invasivo y están asociados a colonización nasofaríngea, este hecho parece ser que les confiere mayor porcentaje de transferencia horizontal de ADN, lo que ayuda a que acumulen mayor porcentaje de resistencias(12,15,24).

En referencia a los datos de vacunación, solo de 11(8,7%) de los pacientes disponíamos de datos de vacunación completa. Estos datos tan bajos de vacunación podrían explicarse debido a que los pacientes vacunados están mejor protegidos, por lo que la incidencia de ENI en este grupo es inferior. Además, el hecho de no disponer de información sobre el estado vacunal de 56 (44,1%) pacientes no da fiabilidad a los resultados de comparar si el estar vacunado o no es un factor de riesgo para el ingreso en UCI o para el exitus, pero sí podemos afirmar que ninguno de los 11 pacientes con vacunación confirmada falleció.

Sería interesante realizar un estudio posterior diseñado a tal fin, donde se compare cada serotipo con su forma de presentación clínica, con la frecuencia de resistencias antibióticas, con el riesgo de ingreso



[Escriba aquí]

en UCI o exitus y con el tiempo de hospitalización, ya que algunos autores incluso abogan que sería más correcto considerar las infecciones causadas por los diferentes serotipos como diferentes enfermedades, más que considerarlas como una única enfermedad neumocócica, además de numerosos estudios que asocian aumentos de resistencias a algunos serotipos concretos(2,3,13,24,32).

Limitaciones y fortalezas del estudio

Entre las fortalezas de nuestro estudio podemos citar que se han valorado todos los factores de riesgo recogidos en la bibliografía existentes a excepción del bajo nivel socioeconómico y el hacinamiento, además de ser un estudio observacional a largo plazo, 10 años, para toda la población comprendida en un Área de Salud. Otra de las fortalezas es que la obtención, transporte, conservación y procesamiento de las muestras se han realizado bajo un riguroso protocolo establecido y bajo unos estándares de calidad, además de que todas las muestras han sido obtenidas de lugares estériles bajo rigurosas condiciones de asepsia.

El trabajo presentado tiene una serie de limitaciones que se deben de conocer, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, hemos tenido que contar con un registro desigual de la información en la historia clínica electrónica, además de la pérdida de datos por no disponibilidad de estos, característica de este tipo de estudios. En el cálculo de la incidencia, este no se realizó año por año, sino que se efectuó un cálculo de la incidencia global de los 10 años que duro el seguimiento. Otra de las limitaciones fue debido al número tan reducido de episodios de ENI con algunas de las características que queríamos estudiar como pueden ser pacientes VIH o esplenectomizados. Además, el estudio está realizado en un área geográfica relativamente pequeña (507.064 habitantes), lo cual limita la validez externa de los resultados, otro hecho que la limita, es que los estudios al respecto tienen todos entre si una metodología distinta, al centrarse cada uno en un aspecto diferente de la ENI (en las resistencias, los serotipos, la clínica, etc.). Por todo ello, son necesarios otros estudios que confirmen y permitan generalizar estos resultados.



[Escriba aquí]

Conclusiones

- La incidencia de ENI en nuestra área de salud fue de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes por año y de 12,7 casos por año, menor que la europea y española.
- La distribución de los serotipos más frecuentes en nuestra muestra son en su mayoría serotipos no vacunales, de entre ellos el serotipo más frecuente fue el 3.
- En cuanto a las resistencias antibióticas, tenemos que el porcentaje de resistencias a penicilinas es mayor al de la Unión europea y ligeramente superior al de España, y el de la eritromicina es mayor al de la unión europea.
- Los factores de riesgo para contraer ENI estudiados estuvieron presentes en nuestra muestra entre un 13 y 24%, a excepción de los esplenectomizados 3 (2,4%) casos y portadores de VIH 5 (3,9%). Estos datos tan bajos podrían deberse a que los pacientes de este grupo estén vacunados, también podría deberse a que los serotipos con mayor potencial invasivo predominan en adultos jóvenes sin patologías de base, lo que explicaría que en nuestra muestra el mayor número de casos, se correspondan al grupo de edad comprendido entre los 5 y los 65 años.
- Observamos que la ENI es más frecuente en los meses de otoño-invierno.
- El hecho de que solo 11(8,7%) de los sujetos de la muestra estaban vacunados, podrían explicarse debido a que los pacientes vacunados están mejor protegidos e ingresan en menor medida.
- El ser mayor de 65 años y el ser fumador son factores de riesgo de fallecer si se está ingresado por enfermedad neumocócica invasiva, con significación estadística. El ser hombre, aunque no alcance la significación estadística como factor de riesgo tanto para ingresar en UCI como para fallecer, es un resultado para tener en cuenta.
- Entre las comorbilidades, son factores de riesgo para fallecer si se está ingresado por enfermedad neumocócica invasiva, con significación estadística, el padecer una enfermedad respiratoria de base, oncológica, cardíaca o renal. El padecer una enfermedad oncológica, aunque no alcance la significación estadística como factor de riesgo para ingresar en UCI es un resultado para tener en cuenta, ya que probablemente no haya alcanzado la significación estadística debido al número tan bajo de pacientes oncológicos con respecto a los que no lo son. Estos resultados apuntan a que, además de ser factores de riesgo para contraer la ENI, son a su vez, factores de aumento de la morbimortalidad.
- La falta de información sobre el estado vacunal de un alto número de pacientes no da fiabilidad a los resultados de comparar si el estar vacunado o no es un factor de riesgo para el ingreso en UCI o para el exitus, pero sí podemos afirmar que ninguno de los 11 pacientes con vacunación



[Escriba aquí]

confirmada falleció, lo que podría indicar que además de menor riesgo de ENI, en caso de contraer la enfermedad sería más leve.



[Escriba aquí]

¿Qué he aprendido durante este TFG?

- Realizar un planteamiento previo de hipótesis y establecer una matriz de datos con las variables que se pretenden estudiar.
- Buscar información en bases de datos hospitalarias (OpenLab y Drago).
- Introducción de datos y análisis estadístico en el software SPSS, eligiendo la técnica estadística adecuada para cada tipo de variable a estudio.
- Realizar una búsqueda bibliográfica adecuada en bases de datos médicas.
- Utilizar gestores bibliográficos.
- Citar adecuadamente la bibliografía consultada de acuerdo con las normas de Vancouver.
- Completar conocimientos en lo referente a la ENI, área de microbiología clínica y redacción de artículos científicos.



Bibliografía

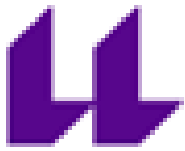
1. Martínez-Osorio J, García-García JJ, Moraga-Llop F, Díaz A, Hernández S, Solé-Ribalta A, et al. Invasive pneumococcal disease in children under 60 months before and after availability of 13-valent conjugate vaccine. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2022; 96(6): 501-10. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S2341287921001137>
2. Fernández Rivero ME, del Pozo JL. Actualización en la enfermedad neumocócica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2018; 12(49): 2895–900. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/pii/S0304541218300222>
3. Bergman K, Härnqvist T, Backhaus E, Trollfors B, Dahl MS, Kolberg H, et al. Invasive pneumococcal disease in persons with predisposing factors is dominated by non-vaccine serotypes in Southwest Sweden. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021; 21(1): 1-756. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8335464/>
4. Domínguez-Alegría AR, Pintado V, Barbolla I. Tratamiento y prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2018; 218(5): 244–52. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbt.ull.es/science/article/abs/pii/S0014256518300237?via%3Dihub>
5. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2017; 30(2): 142–68. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/2/gonzalez15feb2017.pdf>
6. Gobierno de Canarias. Sistema EDO: Enfermedades de declaración obligatoria [Internet]. [citado 2 Jun 2022]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=72483736-0d7a-11de-9de1-998efb13096d&idCarpeta=0f67aaf7-9d88-11e0-b0dc-e55e53ccc42c>
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive pneumococcal disease. ECDC: Annual epidemiological report for 2017 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>
8. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Gobierno de España (Ministerio de Ciencias e Innovación y Universidades) [Internet]. 2020: 54-8. Disponible en:



[Escriba aquí]

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf

9. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, J Maiden MC, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet* [Internet]. 2021; 3(6): 360-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtk.ull.es/science/article/pii/S2589750021000777>
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive pneumococcal disease. ECDC: Annual epidemiological report for 2015 [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2015>
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive pneumococcal disease. ECDC: Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>
12. González-Díaz A, Càmara J, Ercibengoa M, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020; 26(6):753–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtk.ull.es/science/article/pii/S1198743X19305890>
13. Cibrian JB. Implicación de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en niños en la enfermedad neumocócica invasiva en adultos [tesis doctoral en línea]. Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. 2013. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/129129#page=1>
14. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf



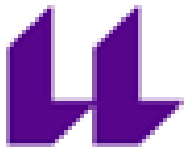
[Escriba aquí]

15. CAV-AEP. Manual de Vacunas en línea. Actualización abril 2018. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Madrid: AEP [Internet]; 2018 [citado 23 Jul 2019]. Disponible en: <https://vacuna-saep.org/print/documentos/manual/cap-31>
16. Santana Hernández M, Aguiar-Santana IA, Artiles Campelo F, Colino Gil E. Paediatric invasive pneumococcal disease on the island of Gran Canaria: 16-year prospective study (2001–2016). *Enferm Infecc Microbiol clin* [Internet]. 2018; 36(10): 607–11. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbt.k.uill.es/science/article/pii/S2529993X18302363>
17. Gobierno de Canarias. PAUTAS DE TRANSICION DE LA VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCOCICA EN POBLACION INFANTIL DE RIESGO [Internet]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/5138de82-850b-11df-b998-6ff93f31e00f/PAUTASTRANSICIONVACUNAANTINEUMOCOCICAIL.pdf>
18. Calendario Vacunal Infantil Canarias 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/238d9368-ddd9-11e4-b8de-159dab37263e/CalendarioVacunasParedINFANTIL2015.jpg>
19. Flores-Copete M, Reolid-Martínez R, López-García M, Alcantud-Lozano P, Mudarra-Tercero E, Azorín-Ras M, et al. Riesgo de enfermedad neumocócica en pacientes ancianos con y sin vacunación previa. *Aten Primaria* [Internet]. 2018; 51(9): 571-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbt.k.uill.es/science/article/pii/S0212656718302348>
20. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Enfermedad neumocócica invasiva - Profesionales Sanitarios - Vacunas [Internet]. [citado 2 junio 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/profesionales/enfNeumococicaInvasiva.htm>
21. Cámara J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M, et al. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021; 76(2): 507–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254238/>
22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019.ECDC [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
23. Yahiaoui RY, Bootsma HJ, den Heijer CDJ, Pluister GN, John Paget W, Spreeuwenberg P, et al. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus*



[Escriba aquí]

- pneumoniae in nine European countries. BMC Infect Dis [Internet]. 2018; 18(1): 440. Disponible en: <https://web-s-ebSCOhost-com.accedys2.bbtK.ull.es/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=a2c76d48-a3a5-4e2e-bcde-9b8404e0457f%40redis>
24. Chen YY, Hsieh YC, Gong YN, Liao WC, Li SW, Chang IYF, et al. Genomic Insight into the Spread of Meropenem-Resistant Streptococcus pneumoniae Spain23F-ST81, Taiwan. Emerging Infect Dis [Internet]. 2020; 26(4): 711–20. Disponible en: <https://web-s-ebSCOhost-com.accedys2.bbtK.ull.es/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=a25cd361-8c92-4bea-bada-82d0dcb38359%40redis>
 25. Gobierno de Canarias. Memoria de Actividades 2020: Hospital Nuestra Señora de Candelaria [Internet]. [citado 9 junio 2022]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/scs/as/tfe/27/Memorias/2020/index.html>
 26. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. version 12.0 [Internet]. 2022; 49–54. Disponible en: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 27. Vila Córcoles Á, Dacosta C, Córcoles VA, Gondar OO, Gutiérrez RM, Bertomeu GF, et al. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona, 2012-2015: Incidencia letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2018; 92. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL92/O_BREVES/RS92C_201810073.pdf
 28. Correa AM, Onieva-García MA, López I, Montiel N. Enfermedad neumocócica invasiva en el hospital costa del sol: Emergencia de serotipos no vacunables Emergencia de serotipos no vacunables. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2018; (92). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL92/ORIGINALES/RS92C_201806034.pdf
 29. Sanz JC, Rodríguez-Avial I, Ríos E, García-Comas L, Ordobás M, Cercenado E. Increase of serotype 8, ST53 clone, as the prevalent strain of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in Madrid, Spain (2012–2015). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2020; 38(3): 105–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtK.ull.es/science/article/pii/S2529993X20300307>
 30. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a



[Escriba aquí]

prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018; 18(4):441–51. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbt.k.ull.es/science/article/pii/S1473309918300525>

31. Weinberger DM, Warren JL, Dalby T, Shapiro ED, Valentiner-Branth P, Slotved HC, et al. Differences in the impact of pneumococcal serotype replacement in individuals with and without underlying medical conditions. UT Southwestern Medical Center. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019; 69(1): 100-06. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/69/1/100/5128949?login=true>
32. Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C, et al. The relative invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect* [Internet]. 2018; 77(5): 368–78. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbt.k.ull.es/science/article/pii/S0163445318301828>



[Escriba aquí]

Leyenda de figuras

Figura 1. Frecuencia por edad y sexo.

Figura 2. Frecuencia por serotipo y año de aparición.

Figura 3. Frecuencia estacional.

Leyenda de tablas

Tabla 1. Incidencia ENI.

Tabla 2. Resistencia antibióticas a nivel europeo.

Tabla 3. Datos de Laboratorio.

Tabla 4. Datos clínicos.

Tabla 5. Susceptibilidad a antibióticos.

Tabla 6. Serotipos causantes de ENI en los vacunados.

Tabla 7. Serotipos de nuestra muestra incluidos en las diferentes vacunas.

Tabla 8. Ingresos en UCI y mortalidad según variables demográficas, estado vacunal y tabaquismo.

Tabla 9. Ingreso en UCI y mortalidad según condiciones clínicas.



[Escriba aquí]

FIGURAS



FIGURA 1



[Escriba aquí]

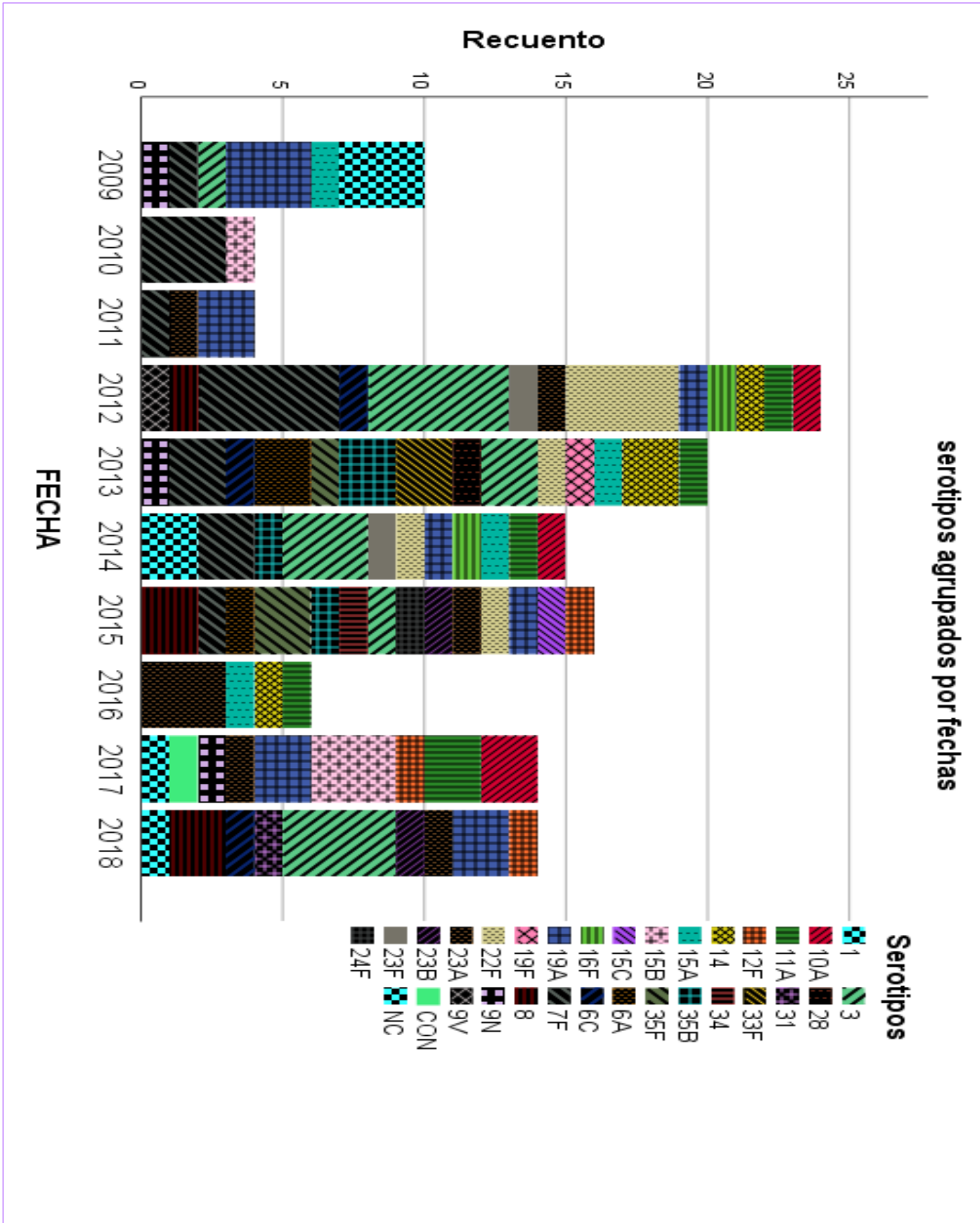


FIGURA 2



[Escriba aquí]

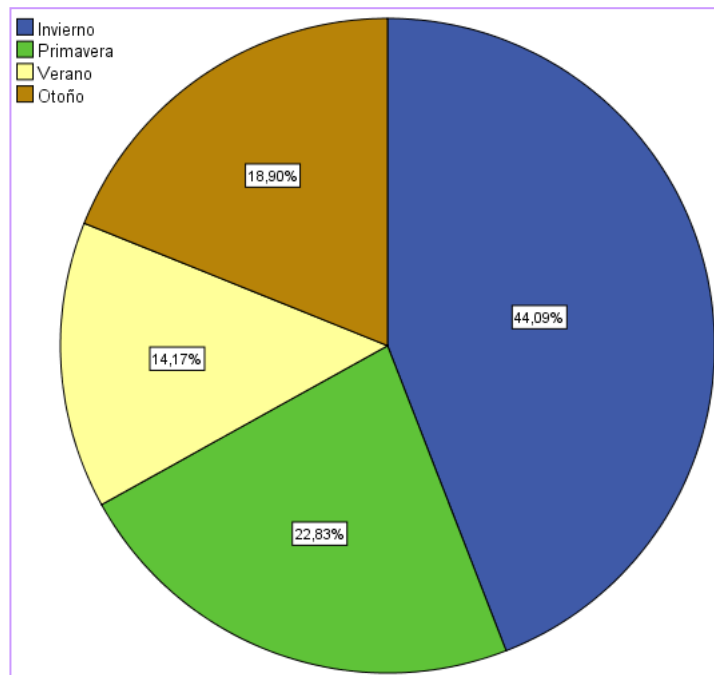


FIGURA 3



[Escriba aquí]

Tablas

TABLA 1. INCIDENCIA ENI

	<i>Spain</i>		<i>EU/EAA</i>	
	<i>Nº</i>	<i>Rate</i>	<i>Nº</i>	<i>R</i>
2011	2220	5,9	20828	5,8
2012	2260	6,0	20876	5,7
2013	2026	5,4	20014	5,5
2014	1856	5,0	17528	4,8
2015	2037	5,2	21124	5,4
2016	1825	4,9	21990	5,8
2017	2443	6,6	23891	6,2
2018	2365	5,9	24692	6,2

TABLA 2. RESISTENCIA ANTIBIÓTICAS A NIVEL EUROPEO.

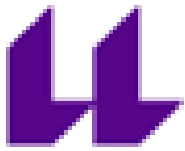
		<i>Penicilina</i>	<i>Macrólidos</i>	<i>Combinada: Penicilina + macrólidos</i>
		2015	N	12178
	%	14,2	16,6	8,5
2016	N	15666	16027	15182
	%	13,1	16,6	8,4
2017	N	17212	17613	16584
	%	12,9	15,7	8,2
2018	N	18676	19217	17811
	%	12,9	15,2	7,8



[Escriba aquí]

TABLA 3. DATOS DE LABORATORIO.

	<i>Variables</i>	<i>Media (x)</i>	<i>(EEM)</i>
<i>N.º de hematíes</i>		3,8447	0,05881
<i>Hemoglobina</i>		11,652	0,1833
<i>Plaquetas</i>		209,85	15,857
<i>Neutrófilos</i>		12,484	0,7652
	<i>Variables</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>Hemoglobina</i>	Hemoglobina normal	54	43,5
	Anemia leve	56	45,2
	Anemia moderada	13	10,5
	Anemia grave	1	0,8
<i>Plaquetas</i>	Normal	69	55,6
	Trombopenia leve	26	21
	Trombopenia moderada	11	8,9
	Trombopenia grave	9	7,3
<i>Leucocitos</i>	Leucopenia	13	10,5
	Normal	32	25,8
	Leucocitosis	79	63,7
<i>Neutrófilos</i>	Neutropenia grave	4	3,2
	Neutropenia moderada	2	1,6
	Neutropenia leve	4	3,2
	Normal	30	24,2
	Neutrofilia	84	67,7



[Escriba aquí]

TABLA 4. DATOS CLÍNICOS.

	<i>Variables</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>Fiebre</i>	Si	80	63
	No	34	26,8
<i>Síntomas respiratorios</i>	Si	76	59,8
	No	42	33,1
<i>Diagnóstico</i>	Sepsis	24	18,9
	Neumonía	22	17,3
	Meningoencefalitis	17	13,4
	Meningitis	15	11,8
	Shock séptico	10	7,9
	Fallo multiorgánico	1	0,8
	Endocarditis	1	0,8
	Apendicitis	1	0,8
	Enteritis	1	0,8
<i>Exitus</i>	Si	46	36,2
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>	Si	17	13,4
	No	103	81,1
<i>Patología respiratoria de base</i>	Si	23	18,1
	No	101	79,5
<i>Esplenectomizados</i>	Si	3	2,4
	No	118	92,9
<i>Pacientes oncológicos</i>	Si	26)	20,5
	No	95	74,8
<i>Patología cardiaca</i>	Si	31	24,4
	No	87	68,5
<i>Patología renal</i>	Si	22	17,3
	No	98	77,2
<i>Diabéticos</i>	Si	27	21,3
	No	95	74,8
<i>Fumador</i>	Si	47	37
	No	74	58,3
	Exfumadores	3	2,4
<i>VIH</i>	Si	5	3,9
	No	120	94,5
<i>Ingreso en UCI</i>	Si	50	39,4
	No	72	56,7



[Escriba aquí]

TABLA 5. SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS.

Variables		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Global
Penicilina	Resistentes (R)	n 3 % 30	1 25	1 25	4 16,7	8 40	3 23,1	5 31,3	2 33,3	4 30,8	5 35,7	36 29
	Sensibles (S)	n 7 % 70	3 75	3 75	20 83,3	12 60	10 76,9	11 68,8	4 66,7	9 69,2	9 64,3	88 71
Tetraciclinas	Resistentes (R)	n 7 % 70	3 75	3 75	19 79,2	16 80	12 85,7	14 87,5	4 66,7	13 100	11 78,6	102 81,6
	Sensibles (S)	n 3 % 30	1 25	1 25	5 20,8	4 20	2 14,3	2 12,5	2 33,3		3 21,4	23 18,4
Cloranfenicol	Resistentes (R)	n 10 % 100	4 100	4 100	24 100	19 95	11 100	16 100	5 100	4 100	13 92,9	110 98,2
	Sensibles (S)	n %				1 5					1 7,1	2 1,8
Eritromicina	Resistentes (R)	n 4 % 40	1 25	1 25	7 29,2	9 45	4 28,6	2 12,5	4 66,7	3 23,1	7 50	42 33,6
	Sensibles (S)	n 6 % 60	3 75	3 75	17 70,8	11 55	10 71,4	14 87,5	2 33,3	10 76,9	7 50	83 66,4
Cefotaxima	Resistentes (R)	n %		1 25	3 12,5	5 25	2 14,3	1 6,3		3 23,1	3 21,4	18 14,4
	Sensibles (S)	n 10 % 100	4 100	3 75	21 87,5	15 75	12 85,7	15 93,8	6 100	10 76,9	11 78,6	107 85,6
Amoxicilina	Resistentes (R)	n 2 % 20		1 25	3 12,5	7 35	3 30	2 12,5		3 75	1 25	22 22
	Sensibles (S)	n 8 % 80	4 100	3 75	21 87,5	13 65	7 70	14 87,5	4 100	1 25	3 75	78 78
Levofloxacino	Resistentes (R)	n 10 % 100	4 100	4 100	23 95,8	20 100	14 100	16 100	6 100	12 100	13 92,9	122 98,4
	Exposición aumentada (I)	n %			1 4,2						1 7,1	2 1,6
Vancomicina	Sensibles (S)	n 10 % 100	4 100	4 100	24 100	19 100	14 100	16 100	6 100	13 100	14 100	125 100

TABLA 6. SEROTIPOS CAUSANTES DE ENI EN LOS VACUNADOS.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
15B	2	18,2
15C	1	9,1
19A	3	27,3
23A	1	9,1
23B	1	9,1
3	1	9,1
7F	2	18,2



[Escriba aquí]

TABLA 7. SEROTIPOS DE NUESTRA MUESTRA INCLUIDOS EN LAS DIFERENTES VACUNAS.

<i>Variables</i>		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
		<i>(n)</i>	<i>(%)</i>
VCN7	Si	7	5,7
	No	115	94,3
VCN10	Si	25	20,5
	No	97	79,5
VCN13	Si	56	45,9
	No	66	54,1
VPN23	Si	82	67,2
	No	40	32,8

TABLA 8. INGRESOS EN UCI Y MORTALIDAD SEGÚN VARIABLES DEMOGRÁFICAS, ESTADO VACUNAL Y TABAQUISMO.

<i>Variable</i>	<i>Ingreso en UCI</i>	<i>p-valor</i>	<i>Exitus</i>	<i>p-valor</i>
	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>	
Sexo:				
Mujer	18 (33,0)	0,126	17 (30,4)	0,222
Hombre	32 (47,1)		29 (40,8)	
Edad:				
Hasta 5 años	5 (38,5)	0,842	2 (14,3)	0,007
Desde 5 años hasta 65 años	27 (43,5)		18 (28,6)	
Mayores de 65 años	18 (38,3)		26 (52,0)	
Estado vacunal:				
Desconocido	24 (46,2)	0,605	43 (76,8)	<0,001
No	22 (37,3)		3 (5,0)	
Sí	4 (36,4)		0 (0,0)	
Tabaquismo:				
No	29 (38,2)	0,358	23 (29,9)	0,050
Sí	21 (46,7)		22 (46,8)	



[Escriba aquí]

TABLA 9. INGRESO EN UCI Y MORTALIDAD SEGÚN CONDICIONES CLÍNICAS.

<i>Variable</i>		<i>Ingreso en UCI n (%)</i>	<i>p-valor</i>	<i>Exitus n (%)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Fiebre en el ingreso</i>	No	11 (32,4)	0,236	11 (32,4)	0,600
	Sí	35 (44,3)		30 (37,5)	
<i>Síntomas respiratorios en el ingreso</i>	No	14 (33,3)	0,185	13 (31,0)	0,520
	Sí	34 (45,9)		28 (36,8)	
<i>Esplenectomizado</i>	No	47 (40,2)	0,566	40 (33,9)	0,276
	Sí	2 (66,7)		2 (66,7)	
<i>Enfermedad respiratoria de base</i>	No	38 (38,0)	0,105	30 (29,7)	0,001
	Sí	12 (57,1)		15 (65,2)	
<i>Enfermedad oncológica</i>	No	40 (42,6)	0,116	28 (29,5)	0,008
	Sí	6 (25,0)		15 (57,7)	
<i>Enfermedad cardíaca</i>	No	34 (40,0)	0,999	25 (28,7)	0,004
	Sí	12 (40,0)		18 (58,1)	
<i>Enfermedad renal</i>	No	36 (37,5)	0,390	30 (30,6)	0,012
	Sí	10 (47,6)			
<i>Diabetes</i>	No	34 (36,6)	0,215	32 (33,7)	0,304
	Sí	13 (50,0)		12 (44,4)	
<i>VIH</i>	No	49 (41,9)	0,642	43 (25,8)	0,999
	Sí	1 (25,0)		2 (40,0)	
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>	No	41 (40,2)	0,939	34 (33,0)	0,261
	Sí	7 (41,2)		8 (74,1)	



[Escriba aquí]

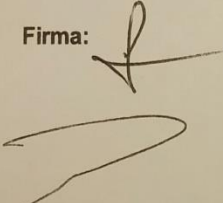
Anexos

Propuesta de Trabajo fin de grado

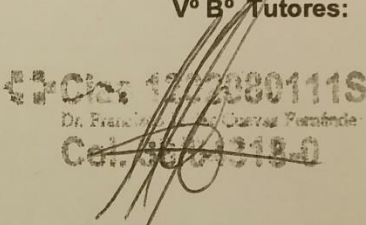
D. Melchor Eloy Francisco Ravelo alumno de 6º curso del grado de Medicina, solicita la admisión de su proyecto trabajo fin de grado titulado **“Enfermedad neumocócica invasiva: Factores de riesgo, incidencia y resistencia antibiótica”**, dirigido por los Doctores Francisco Javier Cuevas Fernández y Diego García Martínez de Artola, cuyo esquema de trabajo se resume debajo, para ser presentado y evaluado como trabajo fin de grado en la convocatoria de Junio/Julio de 2018.

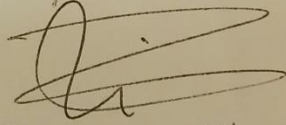
La Laguna, 01 de Diciembre de 2017.

El Alumno: Melchor Eloy Francisco Ravelo email: eloy.franciscoravelo@gmail.com

Firma: 

Vº Bº Tutores:


Dr. Francisco Javier Cuevas Fernández
Col. 36703180


Diego García Mtz de Artola

Esquema de trabajo (máximo 150 palabras)

El objetivo principal es realizar una revisión de la enfermedad neumocócica invasiva y los principales serotipos causantes de la misma en la isla de Tenerife y su resistencia antimicrobiana, así como el impacto de las vacunas conjugadas en los cambios de incidencia en los mismos.

La primera parte consistirá en una revisión bibliográfica sobre enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y los factores de riesgo relacionados con ella, además de la vacunación contra el agente causante de ella.

Para poder relacionar los diferentes serotipos con ENI se incluyeron todas muestras estériles en las que se aisló *Streptococcus pneumoniae* (LCR, sangre y líquido pleural) durante los años 2009-2017 en el HUNSC.

Se procederá a consultar en el Openlab los resultados de cada serotipo y su correspondiente antibiograma, la historia clínica de cada paciente y los factores de riesgo de los mismos, relacionándolos con los cambios de incidencia de esta enfermedad.

ANEXO 1



[Escriba aquí]

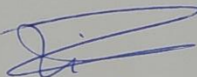
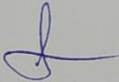
PROPUESTA DE TRABAJO FIN DE GRADO

Modalidad: Trabajo de Investigación Tutelado (TFG)

Melchor Eloy Francisco Ravelo, alumno de 6º Curso del Grado de Medicina, solicita la admisión de su proyecto Trabajo fin de grado titulado **enfermedad neumocócica invasiva: Factores de riesgo, incidencia y resistencia antibiótica**, dirigido por el tutor D. Francisco Javier Cuevas Fernández del departamento de medicina preventiva y salud pública y el cotutor D. Diego García Martínez de Artola FEA de microbiología del Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, cuyo esquema de trabajo se resume debajo, para ser presentado y evaluado como trabajo fin de grado en la convocatoria de Septiembre de 2022.

La Laguna 16 de junio de 2022

Firmas

Tutor:	Cotutor:	Estudiante:
<p>CUEVAS FERNANDEZ FRANCISCO JAVIER - 25067574N</p> <p>Firmado digitalmente por CUEVAS FERNANDEZ FRANCISCO JAVIER - 25067574N Fecha: 2022.06.16 15:50:50 +01'00'</p>	 <p>DIEGO GARCÍA MARTÍNEZ DE ARTOLA</p> <p>72471583-D</p>	 <p>ELOY FRANCISCO RAVELO</p> <p>78567988-B</p>

Esquema de trabajo (máximo 150 palabras)

El objetivo principal es realizar una revisión de la enfermedad neumocócica invasiva y los principales serotipos causantes de la misma en la isla de Tenerife y su resistencia antimicrobiana, así como el impacto de las vacunas conjugadas en los cambios de incidencia en los mismos.

La primera parte consistirá en una revisión bibliográfica sobre enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y los factores de riesgo relacionados con ella, además de la vacunación contra el agente causante de ella. Para poder relacionar los diferentes serotipos con enfermedad neumocócica invasiva se incluyeron todas las muestras estériles en las que se aisló *Streptococcus pneumoniae* (LCR, sangre y líquido pleural) entre los años 2009-2018.

Se procederá a consultar en el Openlab los resultados de cada serotipo y su correspondiente antibiograma, la historia clínica de cada paciente y los factores de riesgo de estos, relacionándolos con los cambios de incidencia de esta enfermedad.

Universidad de La Laguna – Apartado 456, 38200, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife
<https://www.ull.es/grados/medicina/>