



«Sesión bibliográfica 27 de Marzo 2023»

Victoria Muñoz Embuena

-R5 M. Interna-

The JAMA logo consists of the letters "JAMA" in a bold, red, sans-serif font. A registered trademark symbol (®) is located to the upper right of the "A".

The Journal of the American Medical Association

Original Investigation

January 17, 2023

Prevalence of Colorectal Neoplasia 10 or More Years After a Negative Screening Colonoscopy in 120 000 Repeated Screening Colonoscopies

Thomas Heisser, MSc^{1,2}; Jens Kretschmann, MSc³; Bernd Hagen, PhD³; [et al](#)

JAMA Intern Med. 2023;183(3):183-190. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6215

INTRODUCCIÓN



LETHALITY

Se ha demostrado que la colonoscopia de cribado reduce la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) al permitir la detección y eliminación de lesiones precancerosas.



Se recomienda repetir la colonoscopia cribado del cáncer colorrectal en intervalos de 10 años, lo que conlleva una alta demanda de capacidades y costes.



La evidencia de los hallazgos en las colonoscopias de cribado realizadas 10 años o más después de un resultado negativo es escasa, y aún no está claro si los intervalos podrían prolongarse.

OBJETIVO



Evaluar la prevalencia de las neoplasias colorrectales avanzadas al menos 10 años después de una colonoscopia de cribado negativa en una gran cohorte en Alemania.

DISEÑO



Estudio transversal basado en los hallazgos de las colonoscopias de cribado notificados al registro alemán desde enero de 2013 a diciembre de 2019.

PARTICIPANTES



Se identificó un total de 120.298 participantes de 65 años o más que habían tenido una colonoscopia de cribado negativa previa al menos 10 años antes. Los hallazgos se compararon con todas las colonoscopias de cribado realizadas a los 65 años o más durante el mismo período (1,25 millones). Los datos se analizaron de marzo a julio de 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El uso repetido de la colonoscopia de cribado no se documentó en el registro hasta 2019 y, por lo tanto, se desconoce la fracción general de pacientes con colonoscopia repetida. Para identificar el subconjunto de usuarios de colonoscopias de cribado repetidas se aplicaron los siguientes criterios:

- ✓ (1) práctica médica e identificador idénticos de paciente asignado (que es único dentro de la misma práctica médica) para ambas colonoscopias de cribado,
- ✓ (2) intervalo de al menos 10 años desde la primera colonoscopia,
- ✓ (3) mismo sexo y (4) edad y coincidencia de intervalo de tiempo con la edad en la primera colonoscopia de detección.

MÉTODO

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Como la colonoscopia de cribado se ofrece como máximo dos veces, se excluyeron las colonoscopias de cribado documentadas con más de dos combinaciones de práctica médica e identificador del paciente.
- ✓ Intervalo entre ambas colonoscopias inferior a 10 años
- ✓ Los individuos con hallazgos neoplásicos en la colonoscopia índice, ya que en ambas circunstancias la segunda colonoscopia probablemente fue una colonoscopia de vigilancia mal clasificada.

Los usuarios de colonoscopias de cribado repetidas fueron predominantemente mujeres (60,1% vs 54,9%).

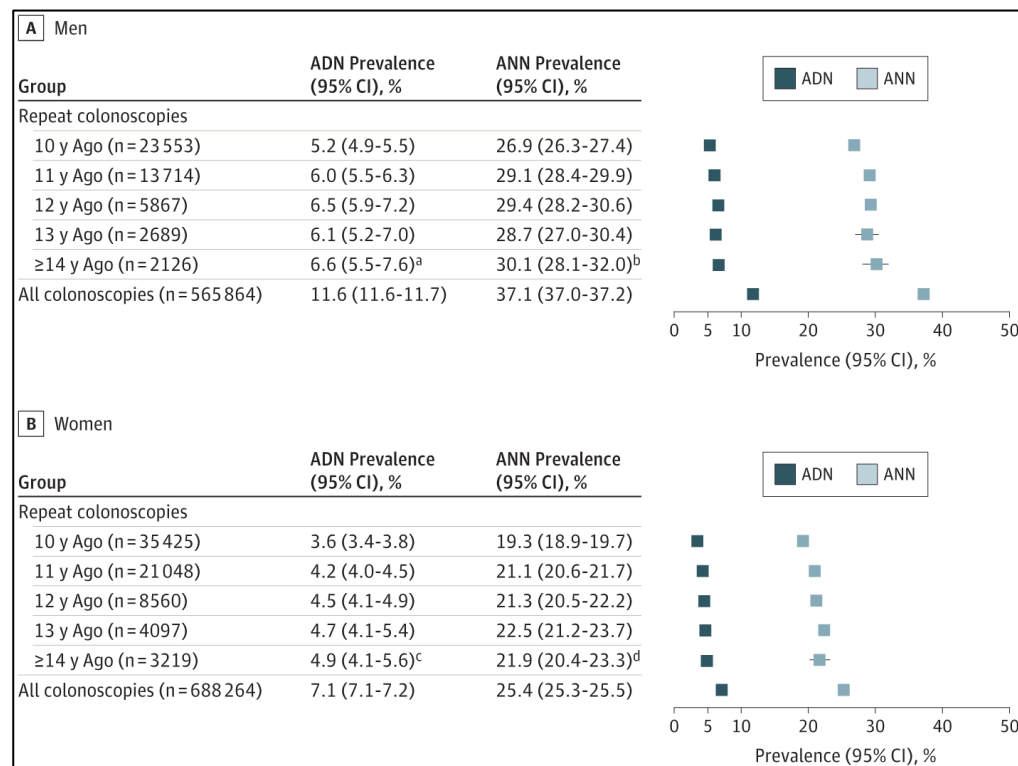
Entre los usuarios de colonoscopia de cribado repetida, la mayoría (71,1 %) no tuvieron ningún hallazgo.

Table 1. Characteristics of the Study Population		
	2013-2019, No. (%)	
Characteristic	Repeated screening colonoscopy users	All screening colonoscopy users
Sex		
Men	47 949 (39.9)	565 864 (45.1)
Women	72 349 (60.1)	688 264 (54.9)
Age at (last) screening colonoscopy, y		
65-69	49 160 (40.9)	511 708 (40.8)
70-74	40 322 (33.5)	388 840 (31.0)
75-79	24 504 (20.4)	265 127 (21.1)
≥80	6312 (5.2)	88 453 (7.1)
Most advanced finding at previous screening colonoscopy		
Nonneoplastic finding	34 741 (28.9)	NA
No finding	85 557 (71.1)	
Years between first and second screening colonoscopy		
10	58 978 (49.0)	
11	34 762 (28.9)	
12	14 427 (12.0)	
13	6786 (5.6)	NA
14	3374 (2.8)	
15	1522 (1.3)	
16	449 (0.4)	
Abbreviation: NA, not applicable.		

La estructura de edad fue en general comparable entre los grupos.

Aproximadamente la mitad de los individuos (49%) se realizaron la segunda colonoscopia 10 años después de la colonoscopia de cribado negativa.

RESULTADOS



Entre los usuarios de colonoscopia de cribado repetida, la prevalencia aumentó gradualmente con el tiempo desde la colonoscopia índice negativa (del 5,2% al 6,6% en hombres y del 3,6% al 4,9% en mujeres para intervalos de 10, 11, 12, 13 y ≥14 años).

Incluso la prevalencia 14 años o más después de una colonoscopia de cribado negativa fue notablemente más baja que la de todos los usuarios de colonoscopia, para quienes se encontraron neoplasias avanzadas en 65.911 hombres (11,6%) y 49.100 mujeres (7,1 %).

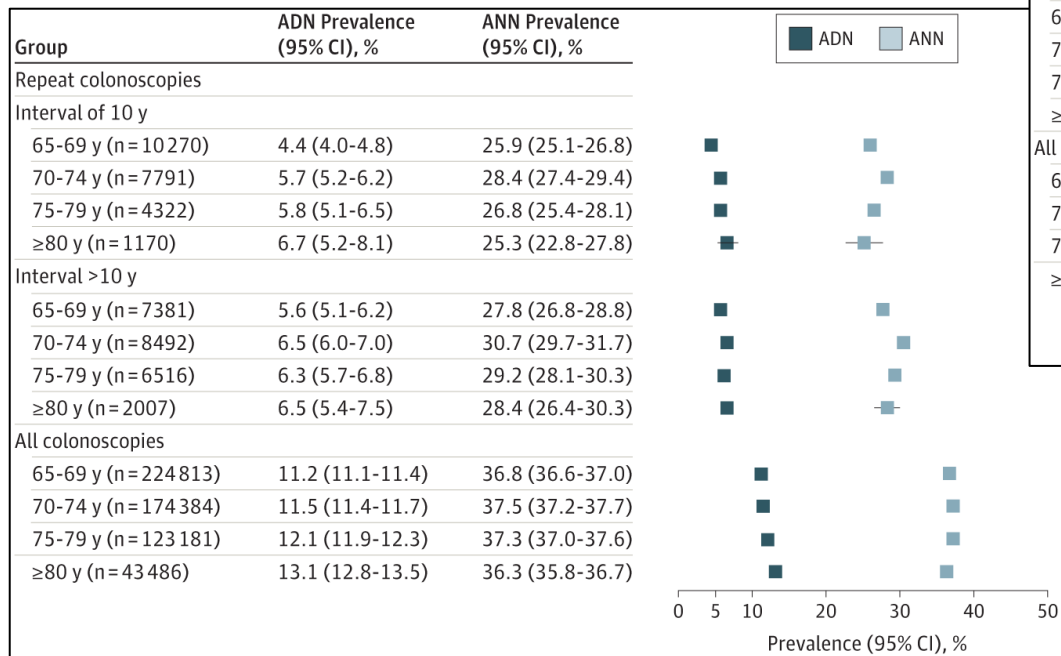
Findings at Screening Colonoscopy During 2013 to 2019 in Repeated Screening Participants and Overall as Stratified by Individual Years Since Previous Colonoscopy^a Test for trend in proportions. ADN indicates prevalence of any advanced neoplasm; ANN, prevalence of any neoplasm.

^a $\chi^2 = 19.20$; $P < .001$.

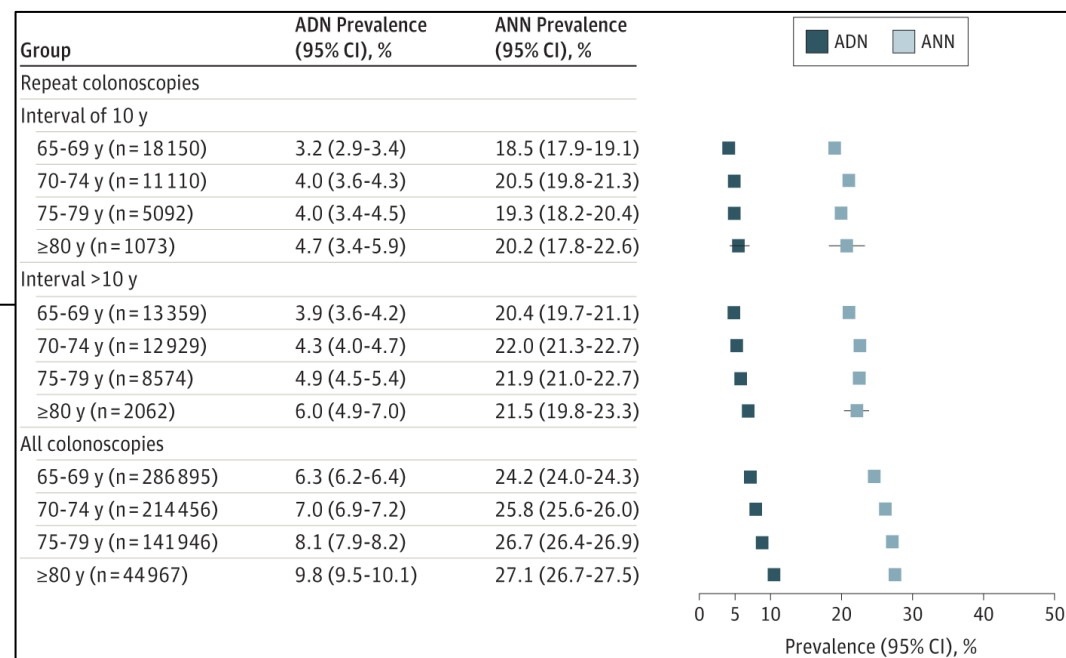
^b $\chi^2 = 23.40$; $P < .001$.

^c $\chi^2 = 33.31$; $P < .001$.

^d $\chi^2 = 42.17$; $P < .001$.



Findings at Screening Colonoscopy From 2013 to 2019 in Repeated Screening Participants and Overall as Stratified by Age for Men.



Findings at Screening Colonoscopy From 2013 to 2019 in Repeated Screening Participants and Overall as Stratified by Age for Women.

La estratificación por edad reveló una tendencia modesta hacia una mayor prevalencia de ADN, pero no de ANN, con edades más avanzadas en general.

LIMITACIONES



- Debido a la anonimización de los registros de colonoscopias de cribado, no se pudieron incluir todas las colonoscopias de cribado repetidas durante el período de observación.
- No se puede descartar la posibilidad de un sesgo de participantes sanos en aquellos que utilizan pruebas de cribado repetidas, ya que estos participantes podrían ser más conscientes de la salud que el grupo de personas que utilizan la prueba por primera vez, pero que no realizan un seguimiento (para quienes no hay datos disponibles).
- Además, algunos participantes de colonoscopias de cribado repetidas podrían haber tenido una colonoscopia con fines diagnósticos entre la primera y la segunda colonoscopia, lo que no se habría registrado.
- Este estudio tiene la limitación adicional de que el registro no incluyó suficientes detalles para evaluar la prevalencia estratificada por colon proximal y distal, lo que sería de interés dado el posible potencial variable para la prevención.
- Además, las regulaciones de privacidad impiden la vinculación con el registro de cáncer y los datos de mortalidad para informar la asociación de la colonoscopia de cribado con la prevención de la incidencia y la mortalidad por CCR.

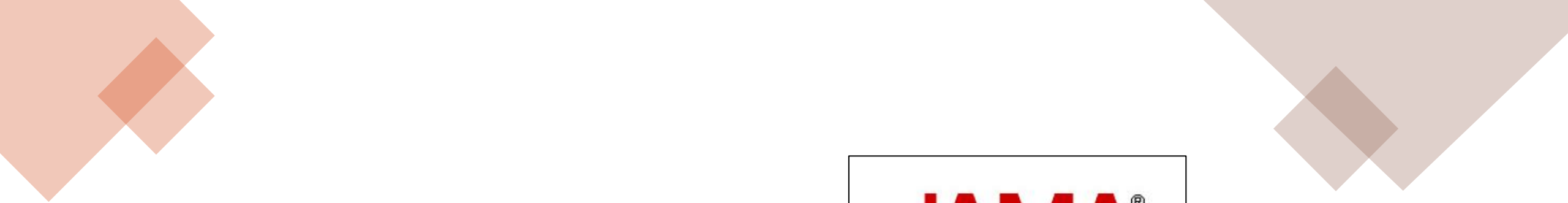
CONCLUSIÓN



En este estudio transversal, encuentran una baja prevalencia sostenida de ADN de aproximadamente 6% a 7% en hombres y 4% a 5% en mujeres, incluso más de 10 años después de una colonoscopia negativa.

La prevalencia de neoplasias avanzadas fue al menos un 40% más alta en hombres que en mujeres, independientemente del intervalo entre los exámenes, y la diferencia de sexo fue más pronunciada en edades más jóvenes.

Los resultados del estudio proporcionan evidencia de que, para los pacientes asintomáticos con un examen inicial negativo, los intervalos de colonoscopia de cribado actualmente recomendados son seguros y sugieren que el sexo y la edad podrían guiar la posible extensión de los intervalos de detección adaptada al riesgo más allá de los 10 años, especialmente para las mujeres y las participantes más jóvenes.



The Journal of the American Medical Association

ONLINE FIRST

Original Investigation

March 6, 2023

Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction

A Randomized Clinical Trial

Juan Sanchis, PhD¹; Héctor Bueno, PhD²; Gema Miñana, PhD¹; [et al](#)

JAMA Intern Med. Published online March 6, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0047

INTRODUCCIÓN

La fragilidad tiene un impacto perjudicial en el pronóstico de los adultos mayores con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). El manejo óptimo de pacientes frágiles con IAMSEST, es decir, estrategias invasivas o conservadoras, aún se desconoce puesto que hasta el momento ningún ensayo clínico se ha dirigido a pacientes frágiles.

Las guías europeas recomiendan las mismas estrategias diagnósticas e intervencionistas para pacientes mayores y jóvenes. De hecho, las directrices europeas reconocen la ausencia de datos sólidos sobre el manejo de pacientes frágiles con esta patología y recomiendan que las ventajas potenciales de los tratamientos deben sopesarse frente al riesgo de daño.

OBJETIVO



Comparar los resultados de las estrategias invasivas y conservadoras en pacientes mayores frágiles con IAMSEST al año.

DISEÑO



Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico llevado a cabo en 13 hospitales españoles entre el 7 de julio de 2017 y el 9 de enero de 2021 e incluyó a 167 pacientes adultos mayores (70 años) con fragilidad (puntuación de la Escala de Fragilidad Clínica 4) e IAMSEST. El análisis de datos se realizó desde abril de 2022 hasta junio de 2022.

Eligibility

Minimum Age: 70 Years

Maximum Age:

Sex: All

Gender Based: No

Accepts Healthy Volunteers: No

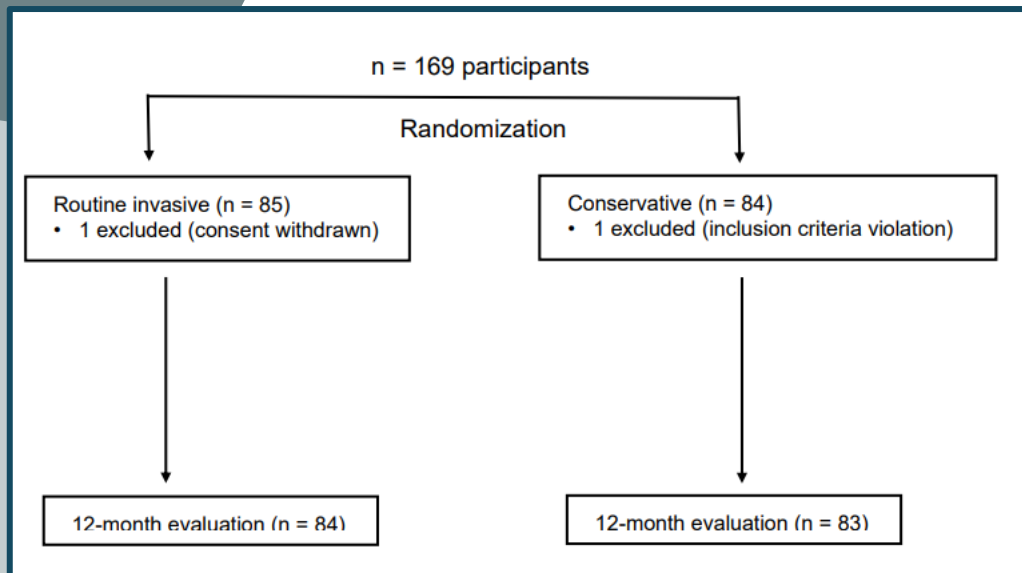
Criteria: Inclusion Criteria:

- Non-ST-elevation acute myocardial infarction
- Age ≥ 70 years
- Frailty criteria defined by ≥ 4 points in the Clinical Frailty Scale (Rockwood K CMAJ 2005).

Exclusion Criteria:

- Prior known non-revascularizable coronary artery disease
- Significant concomitant non-ischemic heart disease (i.e. severe heart valve disease, hypertrophic cardiomyopathy...)
- Unable to understand/sign informed consent
- Life expectancy < 12 months

MÉTODO



Clinical Frailty Scale*



1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.



3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.



5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9. Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy < 6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.

2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173:489-495.

© 2007-2009, Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.

Table 1. Baseline Patient Characteristics (n = 167)			
Characteristic	Patients, No. (%)		Standardized difference
	Invasive (n = 84)	Conservative (n = 83)	
Demographic data			
Age, mean (SD), y	86 (5)	85 (5)	.218
Sex			
Female	52 (62)	36 (43)	.401
Male	32 (38)	47 (57)	
Diabetes	50 (60)	43 (52)	.155
Insulin treatment	19 (23)	19 (23)	.006
Hypertension	77 (92)	76 (92)	.004
Hypercholesterolemia	63 (75)	65 (78)	.078
Current smoker	3 (4)	2 (2)	.230
Peripheral artery disease	9 (11)	9 (11)	.004
Chronic kidney disease	39 (46)	35 (42)	.085
Dialysis	3 (4)	2 (2.4)	.068
Prior myocardial infarction	19 (23)	32 (39)	.349
Prior PCI	19 (23)	33 (40)	.374
Prior CABG	5 (6)	11 (13)	.248
Prior history of atrial fibrillation	26 (31)	19 (23)	.181
Prior stroke	13 (16)	17 (21)	.203
Prior admission for heart failure	13 (16)	16 (19)	.100
Hemodynamic data			
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	139 (27)	141 (23)	.060
Diastolic	69 (16)	70 (12)	.105
Heart rate, beats/min	77 (15)	79 (21)	.095
Killip class			
I	67 (80)	61 (74)	.005
II	11 (13)	19 (23)	
III	6 (7)	3 (4)	

ECG			
Normal ECG	26 (31)	27 (33)	.127
ST-segment depression	34 (41)	25 (30)	.187
T-wave inversion	9 (11)	16 (19)	.043
Left bundle-branch block	10 (12)	10 (12)	.040
Pacemaker	5 (6)	5 (6)	.003
Blood test			
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	12.4 (2)	12.4 (2)	.008
Creatinine, mean (SD), mg/dL	1.4 (1)	1.3 (1)	.056
Geriatric conditions			
Clinical Frailty Scale score			
4	23 (27)	20 (24)	.073
5	32 (38)	40 (48)	
6	26 (31)	22 (27)	
7	3 (4)	1 (1)	
Frail scale, mean (SD), points	2.5 (1)	2.5 (1)	.015
Charlson index, mean (SD), points	2.5 (2)	3.0 (2)	.234
Barthel index, mean (SD), points	75 (23)	75 (20)	.001
Pfeiffer test, mean (SD), errors	1.8 (2)	2.0 (2)	.140

Table 2. Hospital Management

Variable	Patients, No. (%)		P value
	Invasive (n = 84)	Conservative (n = 83)	
Coronary angiography	82 (98)	9 (11)	<.001
Radial access ^a	69 (84)	9 (100)	.35
No. of vessels diseased ^a			
0	16 (20)	1 (11)	NA
1	25 (30)	2 (22)	NA
2	12 (15)	2 (22)	NA
3	29 (35)	4 (45)	NA
Left main disease ^a	13 (16)	1 (11)	.67
Coronary revascularization	50 (60)	8 (10)	<.001
PCI	48 (57)	8 (10)	<.001
Drug-eluting stents ^b	46 (96)	6 (75)	.06
CABG	2 (2)	0	.16
Complete revascularization	27 (32)	4 (5)	<.001
Length of stay, median (IQR), d	8.9 (12)	9.6 (11)	.67
Medical treatment at discharge			
Aspirin	70 (86)	72 (92)	.23
Clopidogrel	58 (72)	54 (69)	.74
Ticagrelor	7 (9)	8 (10)	.73
Prasugrel	0	0	NA
Dual antiplatelet therapy	57 (70)	57 (73)	.73
NOACs	14 (17)	13 (17)	.92
Antivitamin K	8 (10)	11 (14)	.41
Triple antithrombotic therapy	8 (10)	9 (12)	.80
Statins	75 (93)	74 (95)	.55
β-Blockers	56 (69)	65 (83)	.04
ACE inhibitors/ARB	47 (58)	51 (65)	.42

Abbreviations:

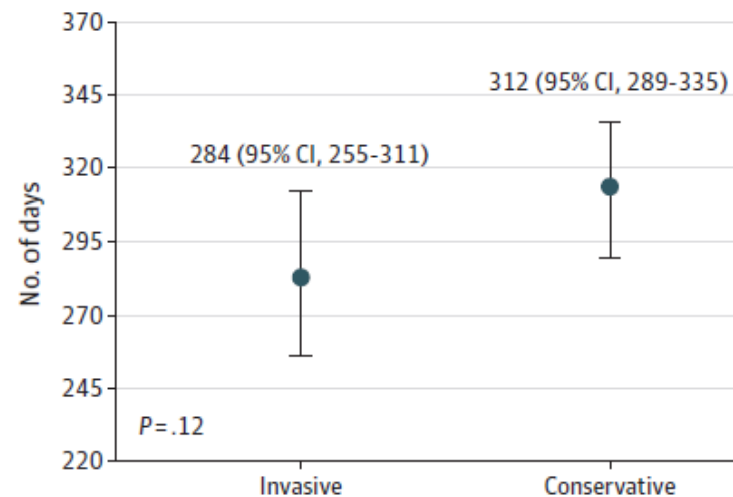
ACE, angiotensin-converting enzyme;
 ARB, angiotensin receptor blockers;
 CABG, coronary artery bypass graft;
 NA, not applicable; NOACs, novel oral
 anticoagulants; PCI, percutaneous
 coronary intervention.

^a Percentage of the coronary
 angiographies.

^b Percentage of PCIs.

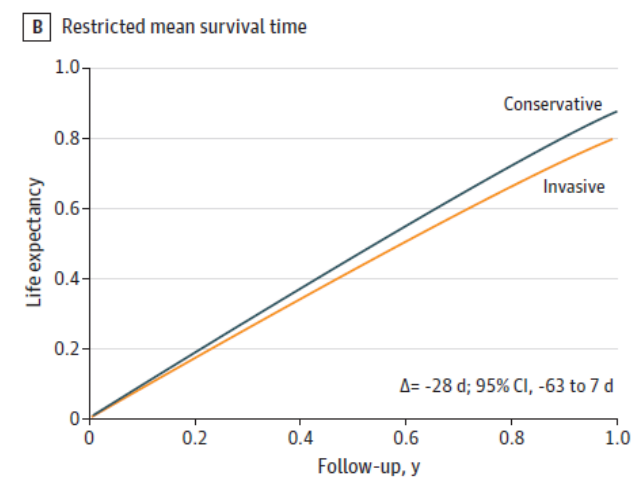
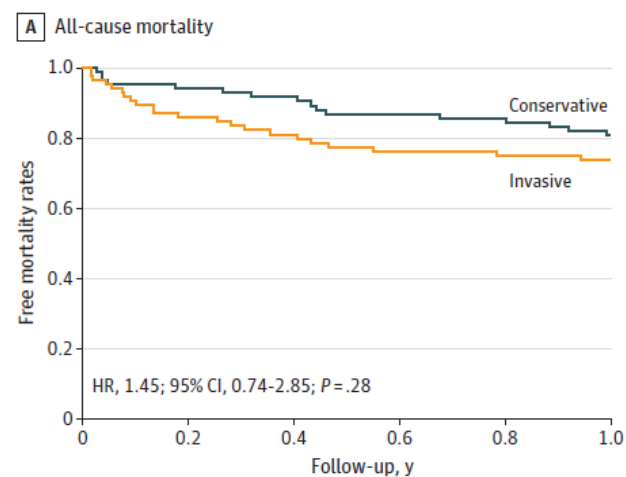
RESULTADOS

Figure 1. Results for the Primary End Point



Number of days alive and out of the hospital in both study groups.

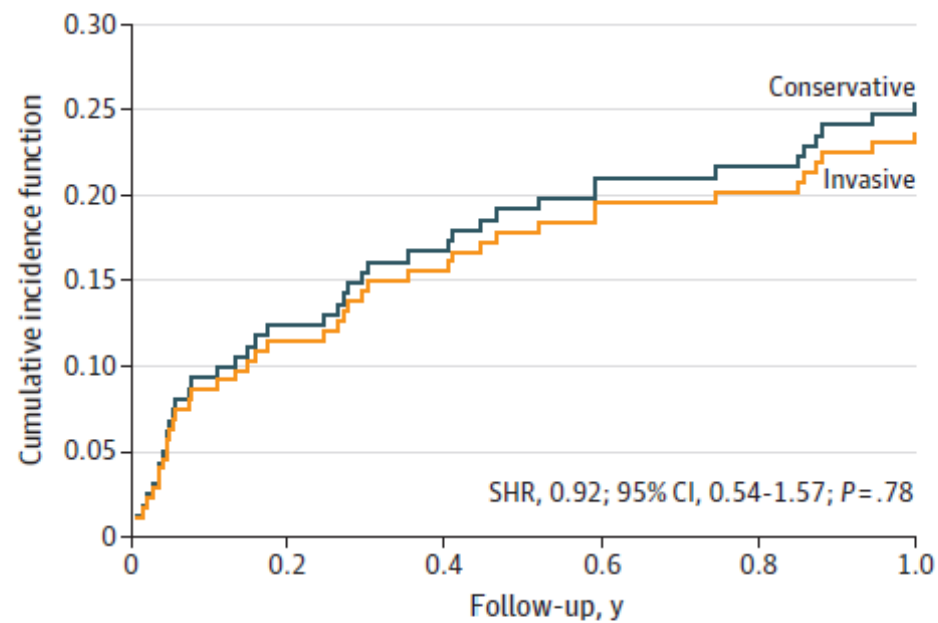
Figure 2. Results for All-Cause Mortality



No. at risk (events)											
Conservative	83	(5)	78	(2)	76	(4)	71	(2)	69	(3)	66
Invasive	84	(12)	72	(4)	68	(4)	64	(1)	63	(1)	62

A, Kaplan-Meier curves for all-cause mortality. B, Restricted mean survival time analysis. HR indicates hazard ratio.

Figure 3. Cumulative Incidence Function Curves for the Coprimary End Point



Comparison of the composite end point, including cardiac death, reinfarction, and revascularization, between the study groups. Analysis adjusted for noncardiac death as a competing event. SHR indicates subdistribution hazard ratio.

LIMITACIONES



- Primero, las restricciones de la pandemia permitieron el reclutamiento del 95% del tamaño de muestra estimado, por lo que el estudio podría tener poca potencia. Sin embargo, la dirección de los resultados no sugiere la superioridad del manejo invasivo incluso si se hubiera completado el tamaño de muestra estimado.
- En segundo lugar, no se recopiló la información sobre el número total de pacientes examinados para la inclusión. La inclusión fue relativamente lenta y no se consideró a todos los pacientes para la aleatorización, lo que podría haber dado lugar a un sesgo de selección.
- Se utilizó la Clinical Frailty Scale ya que las condiciones clínicas al ingreso impiden el uso de otras escalas de fragilidad, como la puntuación de Fried.
- La pandemia de COVID-19 podría haber influido en los resultados del estudio. El grupo conservador puede haber sido más reacio a acudir al hospital.
- Por último, el proceso de aleatorización no logró garantizar un equilibrio perfecto en las características iniciales.

CONCLUSIÓN



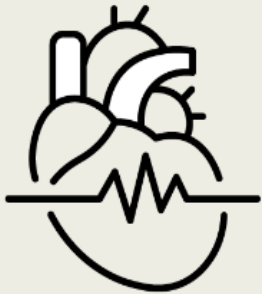
En este ensayo clínico aleatorizado en pacientes ancianos frágiles, definidos por una puntuación en la Escala de Fragilidad Clínica de 4 o más, con IAMSEST y estables al ingreso, una estrategia invasiva de rutina no aumentó el número de días fuera del hospital 1 año después del alta.

En base a esto, una política de vigilancia activa podría ser de elección para pacientes con fragilidad e IAMSEST, aunque sería un ensayo clínico aleatorizado más grande que pruebe la eficacia y la seguridad de esta estrategia.

RCT: Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction (NSTEMI)

POPULATION

79 Men, 88 Women



Adults ≥ 70 y with NSTEMI and frailty defined by ≥ 4 points on the Clinical Frailty Scale

Mean age, 86 y

SETTINGS / LOCATIONS



13 Hospitals in Spain

INTERVENTION

167 Participants randomized and analyzed



84 Routine invasive management

Coronary angiography and revascularization if deemed appropriate



83 Conservative management

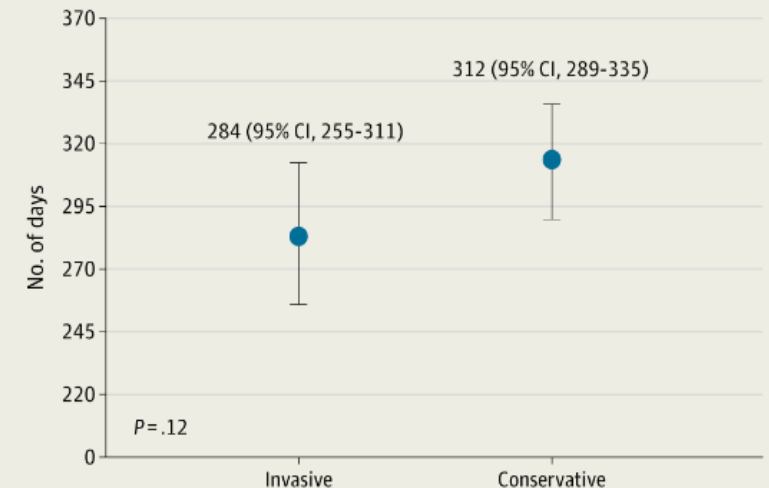
Medical therapy with coronary angiography only if recurrent ischemia

PRIMARY OUTCOME

The primary end point was the number of days alive and out of the hospital (DAOH) between discharge from the index hospitalization to 1 y

FINDINGS

There was no significant difference in DAOH between the routine invasive management and conservative management groups



Routine invasive management: 284 d; 95% CI, 255-311 d
Conservative management: 312 d; 95% CI, 289-335 d; $P = .12$

High Frequency of Specific Polysaccharide Antibody Deficiency in Adults With Unexplained, Recurrent and/or Severe Infections With Encapsulated Bacteria

Sarah Stabler,^{1,2,3,4} Catherine Lamblin,⁵ Sacha Gaillard,⁶ Nicolas Just,⁷ Mirela Mihailescu,⁸ Nathalie Viget,⁹ Thierno Sy Ndiaye,¹⁰ Arnaud Dzeing Ella,¹¹ Guillaume Brunin,¹² Pierre Weyrich,¹³ Anne Prevotat,¹⁴ Cécile Chenivresse,¹⁴ Olivier Le Rouzic,^{4,14} Geoffrey Mortuaire,¹⁵ Fanny Vuotto,³ Karine Faure,^{3,4} Amélie Leurs,¹⁶ Frédéric Wallet,¹⁷ Caroline Loiez,¹⁷ Marie Titecat,^{17,18} Rémi Le Guern,^{4,17} Eric Hachulla,^{1,2} Sébastien Sanges,^{1,2} Nicolas Etienne,^{1,2} Louis Terriou,^{1,2} David Launay,^{1,2,18} Benjamin Lopez,¹⁹ Mathilde Bahuaud,²⁰ Frédéric Batteux,²⁰ Sylvain Dubucquoi,^{18,19} Cyrielle Gesquière-Lasselin,¹⁹ Myriam Labalette,^{18,19} and Guillaume Lefèvre,^{1,2,18,19} for the DIPANOR network

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son condiciones hereditarias raras, pero datos epidemiológicos recientes sugieren que la prevalencia mundial puede estar subestimada.

Las deficiencias de anticuerpos y las deficiencias del complemento son las inmunodeficiencias primarias más comunes y, a menudo, se pueden diagnosticar en adultos. Se asocian especialmente con la susceptibilidad a bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus del grupo A*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

Las guías actuales recomiendan la detección de IDP en adultos después de al menos 2 infecciones bacterianas graves, de infecciones repetidas o que requieran terapia antibiótica prolongada.

Sin embargo, tales situaciones siguen siendo raras en sujetos jóvenes y aparentemente sanos.

OBJETIVO



Evaluar la utilidad de realizar la investigación sistemática de las deficiencias de anticuerpos y complemento en adultos con infecciones bacterianas no explicadas.

DISEÑO



Estudio multicéntrico prospectivo en 15 centros, en el que participaron neumólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, otorrinolaringólogos y especialistas en medicina interna, constituyendo la red regional multidisciplinar para el diagnóstico de las IDP en el norte de Francia (Red DIPANOR)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Infecciones recurrentes benignas de las vías respiratorias superiores e inferiores (ITR) durante al menos dos años (grupo 1),
- ✓ al menos una ITR superior o inferior que requirió hospitalización (grupo 2)
- ✓ y/o al menos una infección invasiva documentada con bacterias encapsuladas (grupo 3).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Cualquier afección local asociada que pudiera favorecer infecciones (p.e. pólipos nasales, tabaquismo, infección viral pulmonar reciente o enfermedades respiratorias crónicas)
- ✓ Condiciones generales asociadas que puedan explicar infecciones como el consumo de alcohol o drogas, infección por VIH, esplenectomía, neutropenia, cáncer, QT o tratamientos inmunosupresores, diabetes, insuficiencia renal o hepática.
- ✓ Manejo inadecuado de las ITR como retraso en la prescripción de antibióticos.
- ✓ Cualquier otra condición que impida que los pacientes participen en el estudio (embarazo, lactancia, alergias graves a la vacuna).

MÉTODO

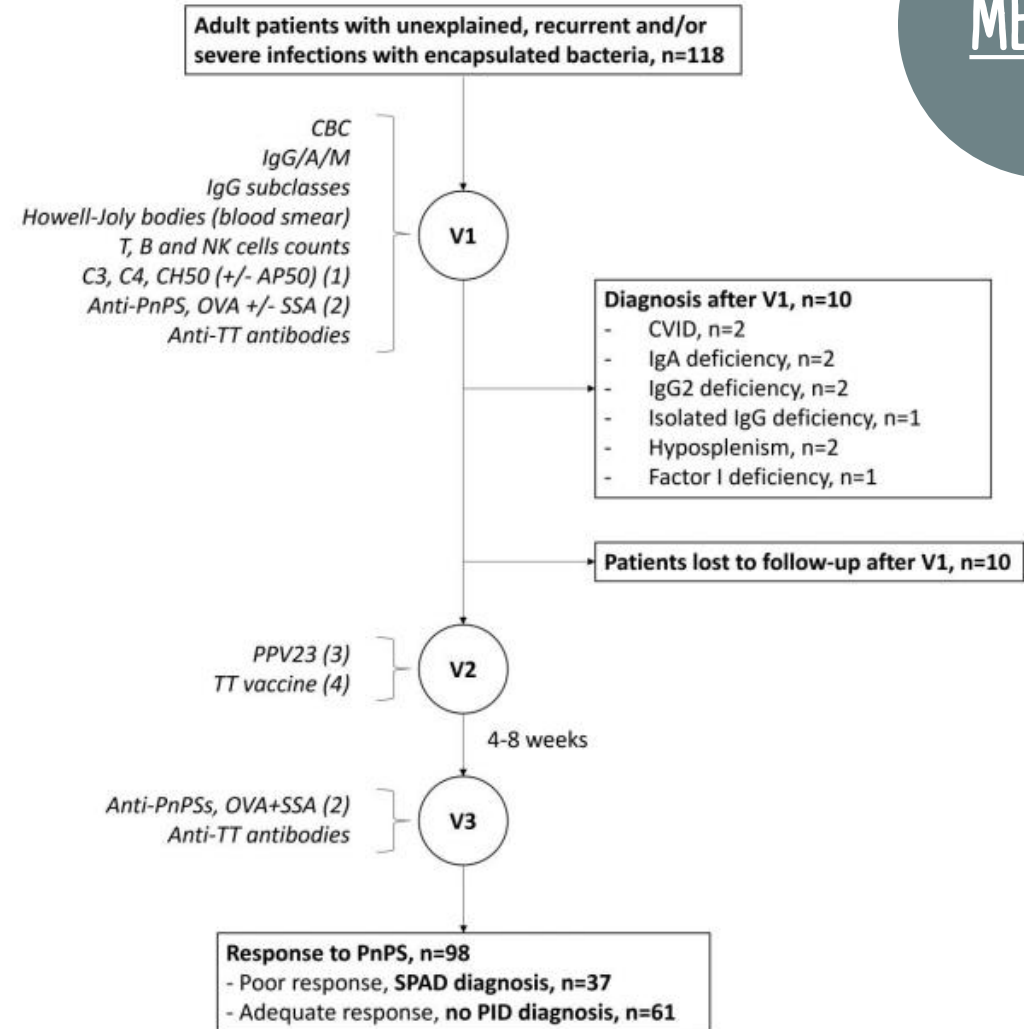


Figure 1. Flow chart. (1) Alternative pathway component deficiencies were only searched in male patients with meningococcal infection. (2) OVA was performed in all included patients, SSA was performed only in patients who were immunized with PPV23 at V2. (3) PPV23 was administered only in patients with no PID diagnosis after V1. (4) TT vaccine was administered only in patients with low TT antibodies at V1 and who were also tested with PPV23. Abbreviations: AP50, 50% hemolytic alternative complement pathway activity; CBC, complete blood count; CH50, 50% hemolytic classical complement activity; CVID, common variable immunodeficiency; Ig, immunoglobulin; OVA, overall response assay; PID, primary immunodeficiency; PnPS, pneumococcal capsular polysaccharide; PPV23, pneumococcal polysaccharide vaccine; SPAD, specific anti-polysaccharide antibody deficiency; SSA, single serotype assay; TT, tetanus toxoid.

RESULTADOS

Table 1. Population Characteristics

	n	No. (%) or Median (IQR)
Demographic		
Age (y)	118	41 (34–55)
Male gender	118	37 (31.4%)
Smoking	112	16 (14.3%)
Previous pneumococcal vaccination ^a	108	15 (13.9%)
Previous tetanus vaccination	118	43 (36.4%)
Familial history of infections, auto-immune diseases or neoplasms	95	11 (11.6%)
Infectious presentation	118	...
Group 1	...	73 (61.9%)
Upper RTIs ^b	...	48 (40.7%)
Lower RTIs ^c	...	52 (44.1%)
Associated with bronchiectasis	...	6 (5.1%)
Group 2	...	17 (14.4%)
Complicated otitis	...	1 (0.8%)
Complicated sore throat	...	0 (0%)
Complicated sinusitis	...	0 (0%)
Complicated pneumonia	...	16 (13.6%)
Associated with upper or lower RTIs	...	6 (5.1%)
Group 3	...	28 (23.7%)
Bacteremia	...	11 (9.3%)
Meningitis	...	11 (9.3%)
Purpura	...	1 (0.8%)
Arthritis	...	4 (3.4%)
Abscess	...	1 (0.8%)
Associated with upper or lower RTIs	...	1 (0.8%)
<i>Neisseria meningitidis</i> related infections	...	12 (10.2%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> related infections	...	0 (0%)
<i>Streptococcus pyogenes</i> related infections	...	1 (0.8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> related infections	...	18 (15.3%)
<i>Haemophilus influenzae</i> related infections	...	5 (4.2%)

Abbreviations: IQR, interquartile range; RTI, respiratory tract infection.

^aPrevious pneumococcal vaccinations were performed more than five years before inclusion except for one patient, who presented a lack of response after PCV13 1 year earlier.

^bUpper RTIs: sinusitis, otitis, sore throat.

^cLower RTIs: bronchitis, pneumonia.

Se diagnosticaron 47 inmunodeficiencias primarias, lo que corresponde a una prevalencia estimada del 39,8% (IC 95%).

SPAD fue el diagnóstico más frecuente con diferencia (n=37/47, 78,7%). Otros diagnósticos fueron IDCV (n=2, 4,3%), deficiencia aislada de IgG (n=1, 2,1%), deficiencia de la subclase IgG2 (n=2, 4,3%), deficiencia de IgA (n=2, 4,3%), deficiencia del complemento (n=1, 2,1%) e hipoesplenismo funcional (n=2, 4,3%)

Las frecuencias de IDP fueron bastante similares en cada grupo: 42,5% (n= 31/73), 29,4% (n=5/17) y 39,3% (n=11/28) de los pacientes de los grupos 1 a 3, respectivamente.

En cuanto a la identificación microbiológica, se diagnosticaron IDP en el 41,7% (n=5/12) de los pacientes con infección relacionada con meningococo, el 44,4 % (n=8/18) de los pacientes con infección relacionada con neumococo y el 60 % (n=3/5) de pacientes con infección relacionada con *H. influenzae*.

Table 2. Characteristics of Patients With SPAD Diagnosis

Gender	Age	Group	Type of Infection	Microorganisms	Post-vaccination OVA (mg/L)	Pre ± post Vaccination Anti-tetanus Toxoid Antibody Titers (mg/L)	Treatment	Time of Follow-up (m)	Outcomes (infections)
F	28	III	Meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	171	0.23; 3,68	Conjugate vaccines	72	No recurrence
M	20	III	Meningitis	<i>Neisseria meningitidis (B)</i>	51	2.10	Conjugate vaccines	60	No recurrence
F	36	III	Bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MD	3.17	Conjugate vaccines	16	Lost to follow-up
M	56	II	Hypoxemic pleuro-pneumonia	ud	141	2.40	MD	MD	Lost to follow-up
F	24	I	Upper RTIs	ud	>270	2.39	IgRT	62	No recurrence
F	48	I + II	Upper/lower RTIs + hypoxemic pneumonia	ud	>270	1.10	IgRT	59	No recurrence
F	59	III	Bacteriemia, arthritis, endophthalmitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MD	0.08; 1,50	Conjugate vaccines	58	No recurrence
M	39	III	Bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	230	2.93	Conjugate vaccines	23	No recurrence
F	63	I	Upper/lower RTIs complicated with bronchiectasis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	77	0.14; 2,65	IgRT	58	No recurrence
F	37	I	Upper/lower RTIs	ud	134	3.23	IgRT	43	No recurrence
F	53	III	Meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	>270	2.01	Conjugate vaccines	31	No recurrence
F	44	I	Upper RTIs	ud	82	1.25	Azithromycin/IgRT*	58	No recurrence
F	29	I	Upper RTIs	ud	MD	0.71; MD	IgRT	46	No recurrence
F	53	I	Lower RTIs	ud	>270	0.37; 3,38	Conjugate vaccines	36	No recurrence
F	19	III	Bacteremia	<i>Neisseria meningitidis (C)</i>	232	2.52	Conjugate vaccines	41	No recurrence
M	41	I	Upper/lower RTIs	ud	196	1.39	Azithromycin	46	No recurrence
F	62	I	Recurrent pneumonia complicated with bronchiectasis	ud	66	0.07; 2,51	Azithromycin	38	No recurrence
F	42	I	Upper/lower RTIs	ud	>270	0.69	Azithromycin/IgRT*	39	No recurrence
F	35	I	Upper RTIs	ud	>270	2.54	Conjugate vaccines	12	Lost to follow-up
M	25	III	Bacteremia, meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45	0.46; NA	Conjugate vaccines	7	Lost to follow-up
F	24	I + II	Upper/lower RTIs + multifocal pneumonia	ud	208	3.56	Conjugate vaccines	7	Lost to follow-up
M	35	I	Upper/lower RTIs	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>270	3.15	Conjugate vaccines	6	Lost to follow-up
M	40	II	Multifocal pneumonia	ud	95	1.34	Conjugate vaccines	27	No recurrence
M	32	I	Upper/lower RTIs	ud	199	3.35	Conjugate vaccines	22	No recurrence
F	65	III	Spondylodiscitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	164	1.13	Conjugate vaccines	19	No recurrence
F	40	I	Lower RTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	>270	1,13	Conjugate vaccines	34	Low-frequency
M	44	I	Lower RTIs	ud	133	1.43	Azithromycin	8	Low-frequency
F	43	I	Recurrent pneumonia	ud	>270	0.3; > 5	Azithromycin	8	Low-frequency
F	39	I	Upper/lower RTIs complicated with bronchiectasis	<i>Haemophilus influenzae</i>	>270	1.42	IgRT	35	No recurrence
F	53	I + II	Upper/lower RTIs + hypoxemic pneumonia	ud	>270	3.05	Conjugate vaccines	20	Low-frequency
F	57	I	Upper/lower RTIs	ud	77	0.28; 2,54	Conjugate vaccines	11	No recurrence
F	66	I	Upper/lower RTIs complicated with bronchiectasis	<i>Haemophilus influenzae</i>	177	0.17; 1,75	Conjugate vaccines	11	Low-frequency
F	21	I	Upper/lower RTIs	ud	92	0.61	Conjugate vaccines	17	Low-frequency
F	50	I	Upper/lower RTIs	ud	MD	0.07; 2,85	IgRT	23	No recurrence
F	25	I	Upper RTIs	ud	>270	1.18	IgRT	6	No recurrence
F	48	I	Upper/lower RTIs	ud	162	0.42; 1,66	Conjugate vaccines	MD	Lost to follow-up
F	61	I	Upper/lower RTIs	ud	>270	0.19; NA	Conjugate vaccines	12	No recurrence

Abbreviations: F, female; IgRT, immunoglobulin replacement therapy; M, male; MD, missing data; NA, not available; OVA, overall response assay; RTI, respiratory tract infections; SPAD, specific anti-polysaccharide antibody deficiency; ud, undocumented.

*Switch to IgRT after azithromycin failure.

Las presentaciones clínicas de SPAD fueron múltiples. Dos tercios de los pacientes presentaron ITR superiores recurrentes y benignas (23/37, 62,2%) como sinusitis crónica, o ITR inferiores recurrentes como bronquitis asociadas a bronquiectasias (n=4, 11%). El 20% de los diagnósticos de SPAD se realizaron tras una primera infección invasiva (9/37, 24,3%) como meningitis, bacteriemia o espondilodiscitis.

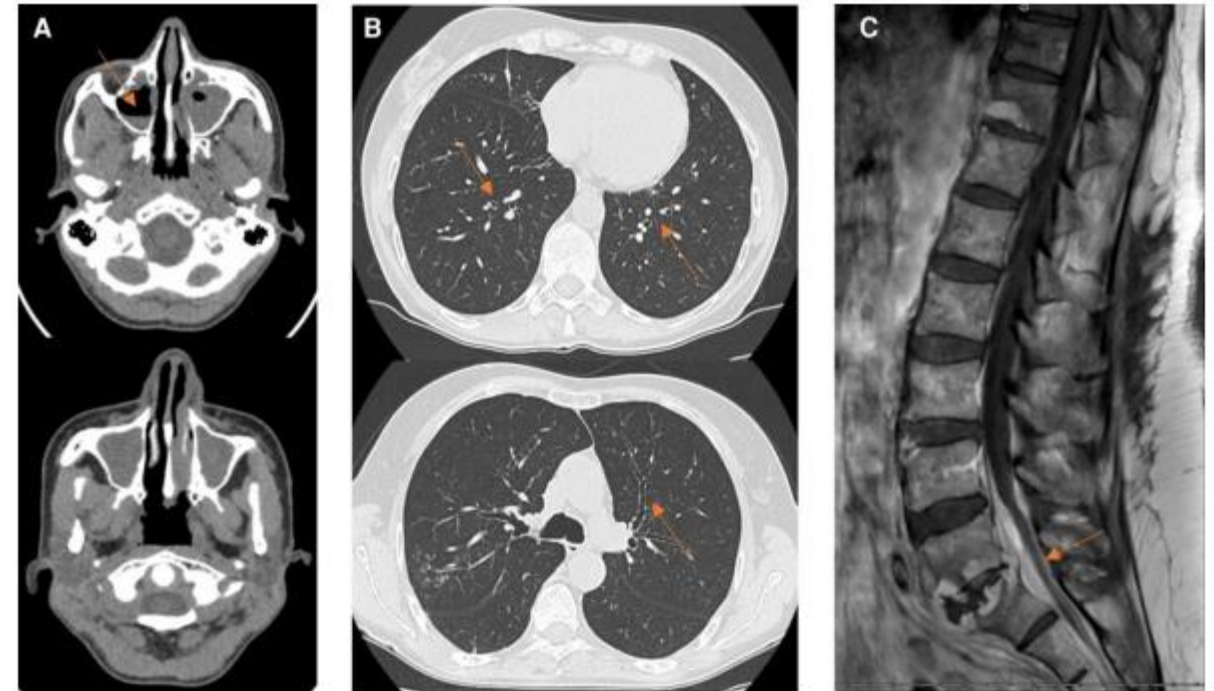


Figure 2. Infectious manifestations in SPAD patients. A, Chronic sinusitis with recurrent acute infections. B, Bronchiectasis in a patient with recurrent bacterial bronchitis and pneumonia. C, Spondylodiscitis documented with *Streptococcus pneumoniae*. Abbreviation: SPAD, specific anti-polysaccharide antibody deficiency.

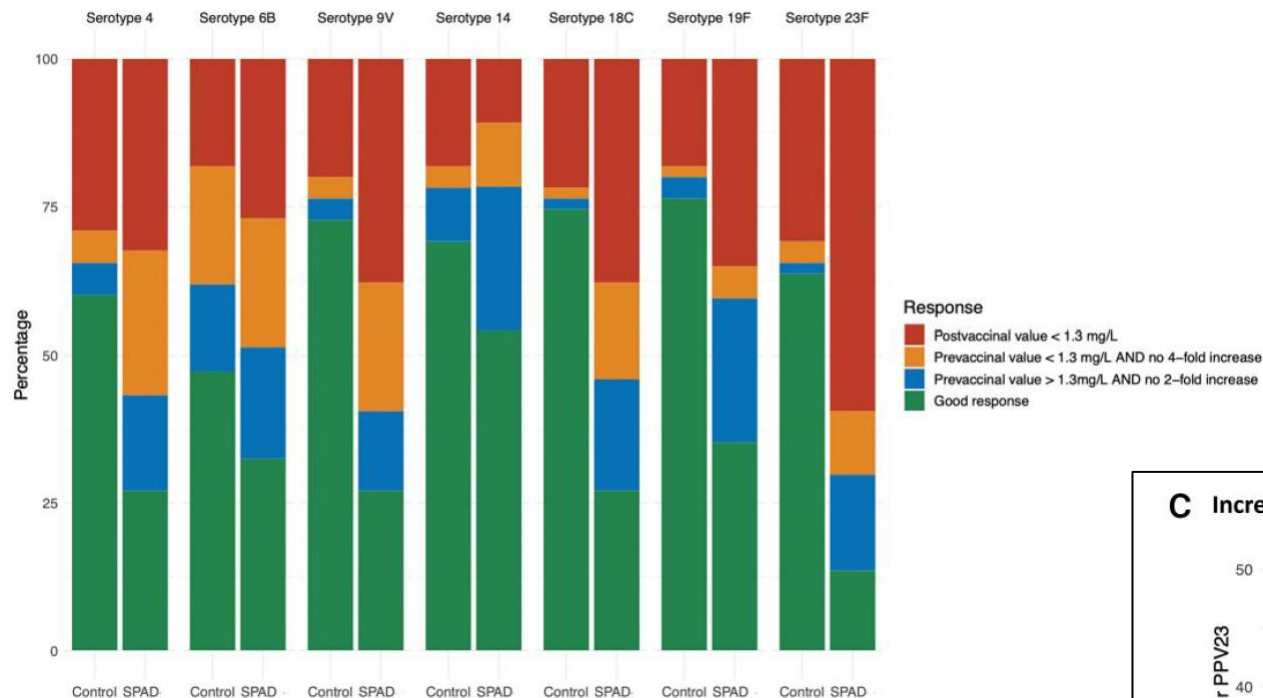
Todos los pacientes fueron informados sobre el riesgo de infección grave y recibieron vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* después del diagnóstico de SPAD. La vacuna antineumocócica conjugada se administró al menos 1 año después de la vacuna antineumocócica de polisacáridos administrada durante el estudio para evitar el fenómeno de hiporreactividad.

10 de los 23 pacientes SPAD del grupo 1 recibieron vacunación como único tratamiento: 4 dejaron de tener infecciones recurrentes y de consumir antibióticos y 3 experimentaron una menor incidencia de infecciones, lo que sugiere una inmunización, pero no se realizó un ensayo inmunológico (3 perdidos durante el seguimiento).

En casos de bronquitis recurrente se propuso antibiótico con azitromicina (n=6).

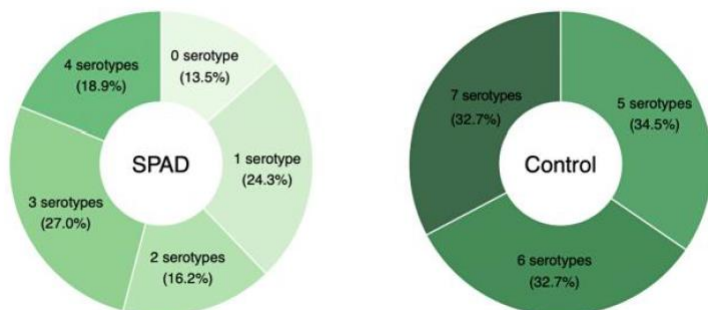
La terapia de reemplazo de Ig (IgRT) se introdujo en 10 pacientes con SPAD con numerosos ciclos repetidos de antibióticos, incluso después del fracaso de la azitromicina (n = 2/6). Después de una mediana (rango) de seguimiento de 44 (6, 60) meses, se observó una eficacia dramática de IgRT en todos los casos, de acuerdo con una disminución profunda en el uso de antibióticos y la ausencia de nuevas infecciones graves.

A Proportion of patients with good or inadequate responses against each serotype after PPV23.

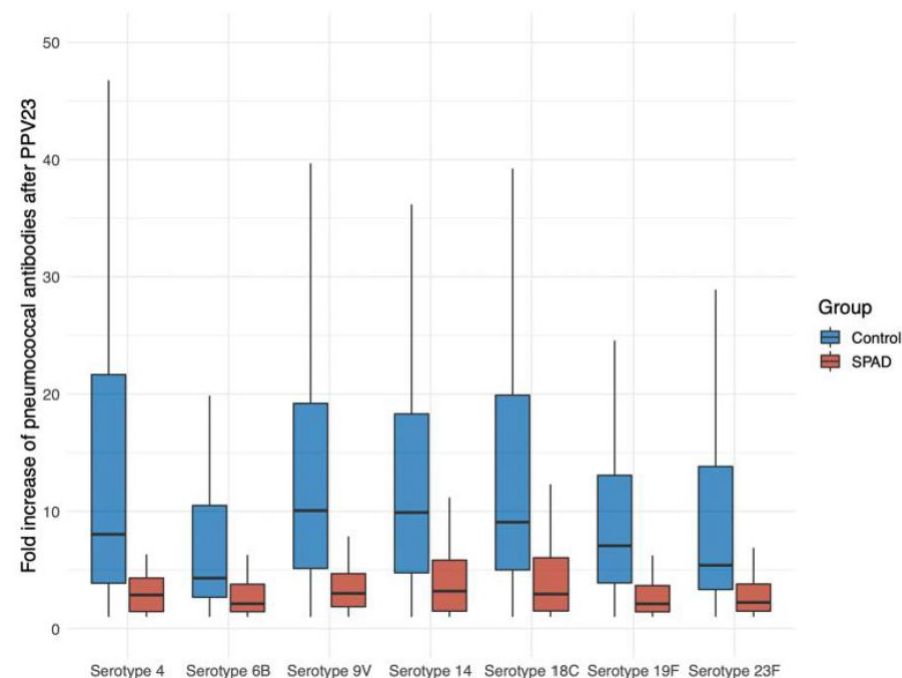


Los participantes control fueron pacientes incluidos para quienes no se realizó un diagnóstico de IDP al final del estudio. Se presentan las proporciones de pacientes con respuestas buenas o inadecuadas contra cada serotipo (A) y el número de respuestas normales en respondedores buenos y no respondedores (sujetos de control) (B) después de PPV23. El aumento de los títulos de anticuerpos entre las evaluaciones previas y posteriores a la vacuna (C) se presenta con rangos medianos e intercuartílicos.

B Number of normal responses against the 7 serotypes after PPV23.



C Increase of antibody titers between pre- and postvaccine assessments for each serotype after PPV23.



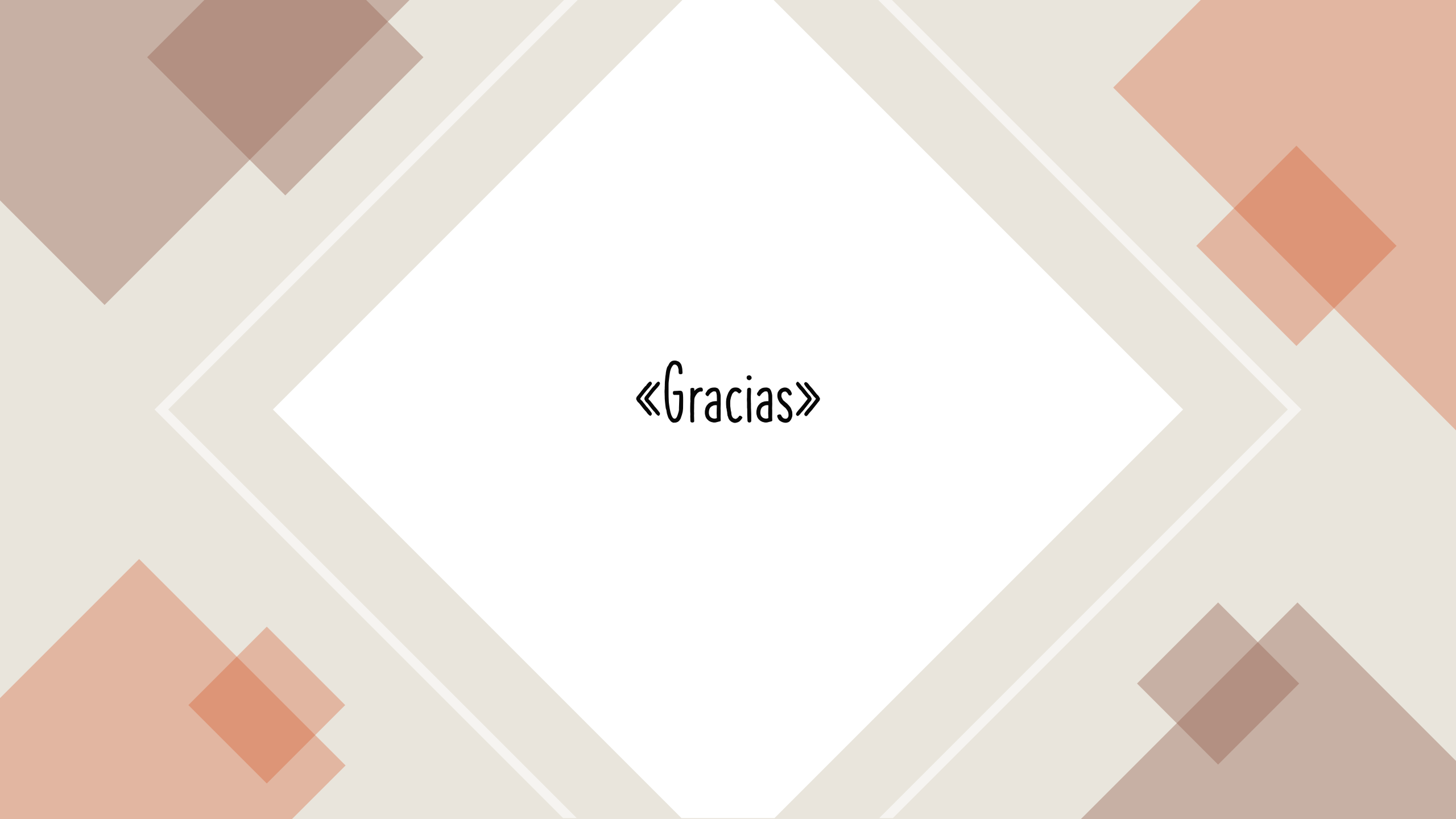
CONCLUSIÓN



La SPAD parece extremadamente frecuente en pacientes con infecciones bacterianas recurrentes y/o graves en ausencia de otros factores predisponentes relevantes. Después de haber descartado otras IDP, se debe considerar el cribado de SPAD.

La terapia de reemplazo de inmunoglobulina parece ser un tratamiento muy eficaz para SPAD con ITR recurrentes. Se justifican más estudios prospectivos para comprender los mecanismos inmunológicos subyacentes que conducen a SPAD, las posibles complicaciones no infecciosas de la enfermedad y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con SPAD.

Las pruebas inmunológicas como la dosificación del complemento, IgG o IgA o los niveles de subclases de IgG deberían realizarse en la práctica habitual.



«Gracias»