

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL EMPIEMA PLEURAL NEUMOCÓCIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

AUTORES

Ana Porras, David Moreno, David Sanchez Tatay, Manuel Fernández Fernández, Borja Croche, Juan Jose García, , Maria Soledad Camacho, Ignacio Obando. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

El objetivo de este estudio es evaluar las diferencias entre los serotipos neumocócicos con respecto a la epidemiología clínica y marcadores inflamatorios en pacientes pediátricos con EP.

Se incluyeron prospectivamente 108 pacientes pediátricos con EP de etiología neumocócica en los que se determinó el serotipo por distintas técnicas.

Los serotipos con alto potencial invasivo afectaron a niños de mayor edad que los niños con enfermedad debido a serotipos con bajo potencial invasivo. Los casos de empiema secundarios al serotipo 3 se asociaron de forma significativa con más complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de empiema pleural (EP) de etiología neumocócica se ha incrementado en años recientes entre la población pediátrica, sobre todo en relación con un incremento en la circulación del serotipo 1 [1-4]. Algunos estudios en población adulta sugieren que el serotipo 3 neumocócico se asocia de forma independiente con un riesgo incrementado de mortalidad [5, 6].

La relevancia de este serotipo vacunal en enfermedad invasora, que tradicionalmente ha sido muy baja, puede estar incrementándose por el impacto vacunal [7] y es importante conocer si produce unas manifestaciones clínicas de mayor gravedad que otros serotipos en los casos pediátricos de EP. El objetivo de este estudio es evaluar las diferencias entre los serotipos neumocócicos con respecto a la epidemiología clínica y marcadores inflamatorios en pacientes pediátricos con EP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente 108 pacientes pediátricos con EP de etiología neumocócica en los que se determinó el serotipo por distintas técnicas: (i) 51 casos por serotipación convencional mediante reacción de Quellung, (ii) 50 casos serotipados por técnicas moleculares mediante RT-PCR [8] y (iii) 7 casos adicionales con predicción de serotipo basado

en la asignación de genotipo por MLST [9]. El estudio se inició en Octubre del año 2003 en el hospital San Juan de Dios (Barcelona), incorporándose los hospitales Carlos de Haya (Málaga) y Virgen del Rocío (Sevilla) en Enero del año 2005 y finalizando el periodo de estudio en todos los centros en Junio del año 2006. El análisis de las variables categóricas se realizó mediante el test de la χ^2 test y el test, exacto de Fisher según fuera apropiado.

Las variables continuas se compararon por análisis de la varianza, seguido del test de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Cuando los datos no estaban normalmente distribuidos se usó el test de Kruskal-Wallis, y posteriormente se compararon los grupos individuales por el test U de Mann-Whitney U. Se utilizó un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados con complicaciones en el EP. En el modelo se introdujeron las variables con un valor p de ≤ 0.10 en el análisis univariante.

RESULTADOS

Los serotipos asociados con EP se dividieron en 3 grupos: (1) serotipos 1, 5, 7F y 14, que de forma consistente se han asociado con las estimaciones más elevadas de potencial invasivo serotipo específico [10, 11].; (2) serotipo 3 aisladamente y (3) serotipos 6A, 9V, 19A y 23F, que se ha demostrado tienen un menor potencial invasivo [9, 10].

Los serotipos con alto potencial invasivo (SAP) afectaron a niños de mayor edad (median de edad 56 meses) que los niños con enfermedad debido a serotipos con bajo potencial invasivo (SBP) (mediana de edad 24 meses; $p=0.0001$) (Tabla 1). Entre los aislamientos de SAP, 62 de los 84 (74%) casos de EP se debieron a serotipo 1 ($n = 53$) y 5 ($n = 9$), y los casos de EP causados por estos serotipos ocurrieron en niños de >36 meses de edad, mientras que el serotipo 14 ($n = 9$) solo fue causó EP en pacientes ≤ 36 meses ($p=0.0001$).

Los casos de EP secundarios al serotipo 3 se asociaron de forma significativa con más complicaciones que los causados por los grupos combinados de SAP y SBP ($p=0.004$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de serotipos individuales en el resto de características estudiadas (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los niños hospitalizados con EP, por categoría de serotipo, excluyendo los pacientes con enfermedad subyacente significativa.

Característica	Serotipos elevada invasividad* (n=84)	Serotipo 3 (n=11)	Serotipos baja invasividad* (n=13)	Valor p
Mediana de edad, meses (rango)	55.6 (2–180)	37.9 (9–71)	24 (2–36)	0.0001^a
Mediana días fiebre previo al ingreso (rango)	4 (1–21)	4 (2–8)	4 (1–14)	0.590
Utilización antibiótico uso	26%	0%	31%	0.134
Ingreso UCI	26%	18%	8%	0.311
Recuento leucocitario medio/ μ l (rango)	18705 \pm 8641 (2900–40100)	18560 \pm 7511 (4670–28900)	22035 \pm 10735 (6710–46900)	0.464
PCR media, mg/L (rango)	259 \pm 97 (53–512)	285 \pm 105 (92–472)	245 \pm 103 (74–415)	0.606
Glucosa media en L pleural (rango)	17.8 \pm 32.2 (1–198)	8.9 \pm 19.4 (1–60)	16.8 \pm 21.9 (1–61)	0.705
N evaluados	n=78	n= 9	n=11	
pH media en L pleural (rango)	7.15 \pm 0.43 (5.5–8)	7.23 \pm 0.29 (6.91–7.5)	7.37 \pm 0.32 (7–7.9)	0.399
N evaluados	n=48			
		Traslado otro centro	41% 27% 23%	0.375
		Fibrinolíticos primarios o toracoscopia [†]	64% 64% 77%	0.663
LDH, media IU/ml L pleural (rango)	14319 \pm 20787 (410–49000)	Mediana estancia hospitalaria [†] , d (rango)	13 (4–38) 15 (9–29) 10 (6–24)	0.042^b
N evaluados	n=52	Complicaciones [§]	10% 45% 0%	0.004^c
		Requirimientos Oxígeno >4 días	41% 64% 50%	0.323
Mediana días realización toracocentesis [†]	1 (0–11)	1 (0–9)	0 (0–5)	0.058

Las variables asociadas de forma significativa con un con un riesgo incrementado durante el curso clínico del EP incluyeron duración de la fiebre < 7 días antes de la toracocentesis, recuento leucocitario < 15.000 células/μl e infección con serotipo 3. La mayor edad (en meses) se asoció con un menor riesgo de complicaciones (Tabla 2).

Table 2. Análisis univariante y multivariante de las variables clínicas asociadas con complicaciones en 108 niños.

Variable	Análisis univariante	Análisis multivariante	
	p	OR (95% CI)	P
Sexo masculino	0.765	...	
Tratamiento antibiótico antes del ingreso	1	...	
Tratamiento primario con tubo torácico solo	0.362	...	
Traslado de otro centro	0.764	...	
Fiebre <7 días antes de la toracocentesis	0.047	11.02 (1.30–93.01)	0.028
Recuento leucocitario <15000 cels/μl	0.01	4.91 (1.01–23.99)	0.049
Edad (meses)	0.064	0.96 (0.94–0.99)	0.004
Infección con serotipo 3	0.0001	49.91 (5.84–426.37)	0.0001

nocócica, que habitualmente se asocia con leucocitosis significativa, se ha demostrado previamente como un marcador útil para diferenciar las neumonías complicadas de aquellas que siguen un curso clínico más benigno [12].

En adultos el serotipo 3, como se ha mencionado, se ha asociado a menudo con una mayor tasa de mortalidad en comparación con otros serotipos, lo que puede estar relacionado con la diferente estructura genética del loci capsular [5,6].

DISCUSIÓN

La duración de la fiebre <7 días antes de la toracocentesis, un recuento leucocitario de <15000 células s/μl, menor edad y la infección con el serotipo 3 fueron factores de riesgo asociados independientemente con complicaciones en los casos de EP neumocócico del estudio.

La rápida progresión de los síntomas que provoca un derrame pleural significativo sugiere la existencia de una virulencia incrementada del germen.

La presencia de un recuento leucocitario relativamente bajo en el contexto de una neumonía neu-

Existe poca información que sugiera que este serotipo tenga una virulencia incrementada en los casos de enfermedad invasora neumocócica (EIN) entre la población pediátrica, donde la tasas de mortalidad son muy bajas en los países industrializados.

A este respecto, en un estudio retrospectivo multicéntrico sobre la epidemiología del EP realizado entre los años 1993 y 2003, Tan et al encontraron que el serotipo 3 se asoció con una estancia hospitalaria más prolongada que el serotipo 1 u otros serotipos (17d vs. 10d vs. 13 d, $p < 0.001$), hallazgo muy similar al observado en el presente estudio [13].

El serotipo 3 generalmente ha sido generalmente una causa menor de enfermedad invasora en niños, a diferencia de la población adulta [14,15].

Este serotipo se identificó en el 5% de casos de EIN en niños < 14 años en nuestra area geográfica entre los años 2001 y 2006, así como a nivel nacional durante el año 2006 (A Fenoll, comunicación personal).

Sin embargo datos muy recientes de la vigilancia epidemiológica en Estados Unidos indican un incremento en la prevalencia de aislamientos invasores de este serotipo en niños y adultos tras la introducción de la vacuna conjugada heptavalente, lo que podría obedecer a un fenómeno de reemplazamiento [7].

La mayor virulencia intrínseca del serotipo 3 y su previsible incremento en próximos años si se generaliza el uso de la vacuna conjugada heptavalente son motivos de preocupación.

*Serotipos elevada invasividad serotipos: 1, 5, 7F and 14; serotipos baja invasividad serotipos: 6A, 9V, 19A y 19F. † Desde el ingreso. ‡ Desde el ingreso en el primer centro. §Complicaciones incluyeron (n): fistula broncopleural (3), pnoneumotorax (2), neumatoceles (4), abscesos pulmonares(1), ventilación mecánica >48 horas (2), anemia grave que requirió transfusión (2), hipoalbuminemia grave que requirió tratamiento con seroalbúmina (1). ¶HIDP serotipos alta invasividad comparados con serotipos baja invasividad por análisis post hoc. ºNo diferencias significativas entre los grupos individuales por análisis post hoc (p=0.023 para la comparación entre serotipo 3 y de baja invasividad). °Serotipo 3 comparado con los grupos de alta y baja invasividad combinados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002;110:1-6.
2. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA et al.. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002;34:434-440.
3. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59:522-525.
4. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel, Hernandez Gonzalez N, Pena Garcia P, del Castillo Martin F. Parapneumonic pleural effusion: An 11-year review. *An Pediatr*. 2006;64:40-45.
5. Henriques B, Kalin M, Orqvist A, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in five countries. *J Infect Dis* 2000; 182:833-9.
6. Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004; 4:21 .
7. Hicks LA, Harrison LH, Flanner B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *Clin Infect Dis* 2007;196: 1346-54.
8. Tarrago D, Fenoll A, Sánchez-Tatay D et al.. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR . remitido publicación *Clin Microbiol Infect*.
9. Enright MC, Knox K, Griffiths D, Crook DW, Spratt BG. Molecular typing of bacteria directly from cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:627-30.
10. Bruggemann AB, Griffiths, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003;187:1424-1432.
11. Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G, et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2004;189:785-96.
12. Wexler ID, Knoll S, Picard E et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:726-34.
13. Tan TQ and the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group (USPMPSSG). Clinical characteristics of children with complicated pneumococcal pneumonia caused by serotypes 1 and 3. Comunicación al 5º IPPD congress. Adelaida Springs. Australia . 2006.
14. Bruggemann AB, Peto TE, Crook DW et al. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004;190:1203-11.
15. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-140.