

## Asociación temporal entre la circulación del virus influenza H1N1 2009 e incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar neumocócica grave en población pediátrica

**Autores:** Morillo Gutiérrez B., Molinos Quintana A., Falcón Neyra, D., Obando Santaella I.

**Centro:** Servicio de Pediatría Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Dirección corresp.:** B. Morillo Gutiérrez [bmorillo@gmail.com]

**Recibido:** 15-04-2010 **Aceptado:** 14-06-2010

Vox Paediatrica 2010; 17(2):19-22

### JUSTIFICACIÓN

Durante las pandemias previas por el virus Influenza se cree que muchas de las muertes fueron secundarias a infección bacteriana secundaria. A este respecto, Morens (1,2) revisó tanto los especímenes de autopsias de las víctimas de la pandemia 1918 y 1919 así como la literatura microbiológica de la época y concluyó que la mayoría de las muertes durante la pandemia fueron causadas por neumonía bacteriana secundaria. *S. pneumoniae* se identificó en un 71% de los casos con cultivo positivo (sangre, pulmón o pleura). Otros estudios epidemiológicos encuentran una correlación entre la gripe estacional y la enfermedad neumocócica invasora (ENI) (3, 4). Se han descrito, además, brotes de enfermedad neumocócica grave posteriores a infección por gripe estacional (5).

Este tipo de estudios confirman los hallazgos de modelos animales que demuestran por un lado un sinergismo letal en la infección cuando se inoculan ratones previamente infectados por influenza con cepas de neumococos (6), y, por otra parte, una persistencia de hasta 28 días de neumococos a nivel del tracto respiratorio en monos por coinfección experimental por virus influenza (7). Las bases de esta interacción son multifactoriales, incluyendo entre otros, mayor expresión y accesibilidad de receptores epiteliales por la acción combinada de la neuraminidasa de ambos gérmes, alteraciones en la respuesta inmune innata, potenciación de los mecanismos inflamatorios y mayor accesibilidad de los receptores subepiteliales por el daño viral a la superficie epitelial (6).

El propósito de este estudio es analizar si se han producido incrementos en la incidencia de ENI y/o de empiemas pleurales (EP) durante el periodo de circulación del virus influenza H1N1 2009 en comparación con los periodos previos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron prospectivamente todos los casos de ENI y EP durante el periodo 2005-09 en nuestro centro. El diagnóstico de ENI y de EP se realizó de acuerdo a criterios previamente establecidos (8). La identificación y serotipación de *S. pneumoniae* se realizó por cultivo convencional y Quellung respectivamente en los casos con aislamiento microbiológico, y mediante rt-PCR en alícuotas de líquido pleural en aquellos casos de EP con cultivo negativo. Se utilizó una metodología para el estudio molecular previamente descrita y validada por nuestro grupo de investigación (9).

El diagnóstico de infección por virus Influenza H1N1 2009 se realizó por rt-PCR utilizando primers y protocolo descritos por la CDC (10).

### RESULTADOS

Durante el año 2009 se identificaron 35 niños menores de 14 años con diagnóstico de ENI de los que 26 (74%) tuvieron enfermedad pulmonar grave (neumonía bacteriémica asociada o no a EP). La incidencia de ENI en niños menores de 14 años en este año fue de 47 casos por 100000 urgencias atendidas, lo que representa un incremento de un 93% ( $p < 0.001$ ) respecto a 2006 (Año con mayor tasa de incidencia de ENI en el periodo 2005-08). (Figura 1). La incidencia de EP en nuestro centro alcanzó un pico máximo de 60 casos por 100000 urgencias en el año 2005 y se mantuvo estable hasta el año 2008, incrementándose un 37% en el año 2009 ( $p = 0.08$ ). (Figura 2). *S. pneumoniae* se identificó en 74% de casos (37/50) en los cuales hubo un aislamiento microbiológico convencional. El rendimiento microbiológico convencional en los casos de EP neumocócica se incrementó significativamente ( $p = 0.01$ ) en el año 2009 hasta alcanzar un 33% en comparación con años previos (figura 3). Por el contrario, en el grupo con cultivo negativo la proporción de casos con identificación neumocócica por técnicas moleculares no varió a lo largo de los años.

Coincidente con una circulación incrementada del virus influenza H1N1 2009 se registró un aumento de la incidencia de EP, mayoritariamente de etiología neumocócica, que fue significativamente más elevada que la frecuencia media detectada durante el mismo periodo del año durante 2005-08 (13.5 casos, rango 11-17,  $p = 0.001$ ).

A nivel individual, hubo evidencia de coinfección por este virus en un 36% (8/22) de los pacientes con EP que fueron evaluados microbiológicamente. *S. pneumoniae* fue identificado en 6 de los casos de coinfección (3 por PCR), *S. aureus* meticilina resistente (clona USA300) en un joven de 12 años que adquirió la infección en Estados Unidos y en un niño adicional sin identificación microbiológica no se dispuso de muestra para estudio molecular. (Tabla I). Los serotipos identificados en los casos de etiología neumocócica fueron: 19 A (2), 1 (1) y 3 (1). La evolución de todos los pacientes fue satisfactoria con recuperación clínica y radiológica completa incluyendo los tres que desarrollaron neumonía necrotizante.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se aprecia un incremento significativo en la incidencia de ENI en el año 2009 y una tendencia en el límite de la significación de EP en este mismo año comparado con el cuatrienio anterior. Hubo una mayor frecuencia de casos durante el último cuatrimestre del año 2009 coincidente con la mayor actividad de H1N1 2009 en nuestro medio, incluyendo una agrupación de 6 casos en septiembre donde sólo se había registrado un caso en el cuatrienio anterior. A nivel individual se detecta en al menos un 27% de los casos analizados coinfección entre virus H1N1 2009 y *S. pneumoniae*. Todas estas evidencias indican que ha habido una asociación temporal y una mayor incidencia de enfermedad pulmonar neumocócica grave (*bacteriemia y/o empiema*) en los niños menores de 14 años en nuestro medio. Si bien a partir de los datos de este estudio no se pueden establecer relaciones de causalidad porque existen factores de confusión que deben ser analizados, los datos avalan la experiencia en pandemias previas, las evidencias epidemiológicas y los modelos animales que se han mencionado con anterioridad (1-5). La experiencia reciente aunque limitada durante el periodo de circulación del virus H1N1 2009 publicada en Estados Unidos indica que la coinfección neumocócica ha podido tener una importante relevancia. Por parte de la CDC, en una revisión de 36 niños que fallecieron por infección de influenza H1N1 2009, 10 (43%) de 23 fallecimientos con información disponible de cultivo fueron secundarios a infección bacteriana, identificándose *S. pneumoniae* en 3 casos, *S. aureus* en 5 casos, y 1 por *S. pyogenes* y *S. constellatus* (10). En otro estudio de vigilancia epidemiológica se ha encontrado entre los jóvenes adultos del área de Denver durante Octubre de 1999 un incremento de ENI coincidente con una mayor tasa de hospitalización debida a influenza. (4)

En nuestro estudio se detecta un incremento proporcionalmente más elevado de las formas de las infecciones neumocócicas con cultivo positivo en el año 2009. El rendimiento del cultivo microbiológico convencional fue significativamente más elevado este año, lo que podría explicar en parte este hallazgo. Es plausible, desde un punto de vista biológico, que la coinfección virus-neumococo pueda haber facilitado la mayor tasa de cultivos positivos en los EP, en relación con un mayor inóculo bacteriano y una mayor persistencia de éste en los casos de coinfección (7).

Como limitaciones del estudio, señalar que éste se produce durante un periodo limitado de tiempo, y es posible que otros factores como cambios en la circulación viral o condiciones climáticas puedan también haber contribuido al incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar grave neumocócica. En este tipo de estudios ecológicos sería importante comprobar que en otros medios diferentes se producen tendencias similares a las encontradas en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

Hemos encontrado una asociación temporal entre el periodo de circulación del virus influenza H1N1 2009 e incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar neumocócica grave en pacientes pediátricos en nuestro centro.

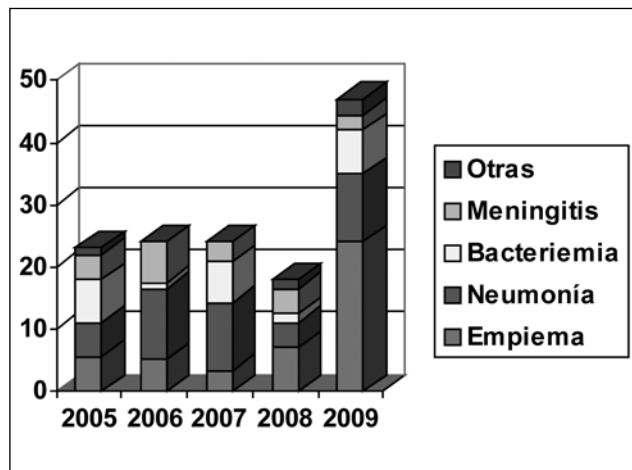
Por lo tanto, las estrategias de prevención de la gripe podrían ser de utilidad para reducir la carga de la enfermedad neumocócica en los pacientes pediátricos.

## BIBLIOGRAFÍA

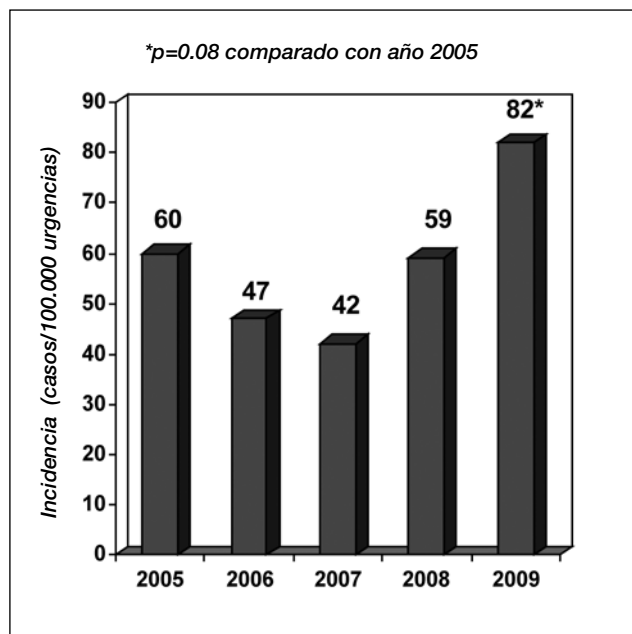
1. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza: preparedness. *Journal Infectious Disease* 2008 October 1; 198(7): 962-970.
2. Chien Y.W., Klugman K.P., Morens D.M.. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *New England Journal of Medicine* 2009. Dec 204; 361(26):2582-3.
3. Grabowska K., Högberg L., Penttinen P., Svensson A., Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *British Medical Infectious Disease* 2006; 6(58):1-9.
4. Ampofo k., Bender J., Sheng X., Korgenski K., Daly J., Pavia A.T., Byington C. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: Role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008; 122: 229-37.
5. O'Brien K.L., Walters M.I., Sellman J., Quinlisk P., Regnery H., Schwartz B., Dowel S.F. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:784-9.
6. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19(3): 571-82.
7. Berendt R.F., McDonough W.E., Walker J.S., Persistence of diplococcus pneumoniae after influenza virus infection and *Macaca mulatta*. *Infection and Immunity*. 1974; 10(2):369-74.
8. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:250-4.
9. Tarragó D., Fenoll A. Sánchez-Tatay D. ,Arroyo L.A., Muñoz Almagro C., Esteva C. Et al. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin Microb Infect*.
10. Center for Disease Control and prevention. Surveillance for pediatrics deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection- United States, april-august 2009. *Morbidity and mortality weekly report* 2009. 4;58(34):941-47.
11. Denver (no publicada) [www.cdc.gov/h1n1flu/in\\_the\\_news/pneumococcal.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/in_the_news/pneumococcal.htm)

### FIGURAS Y TABLAS

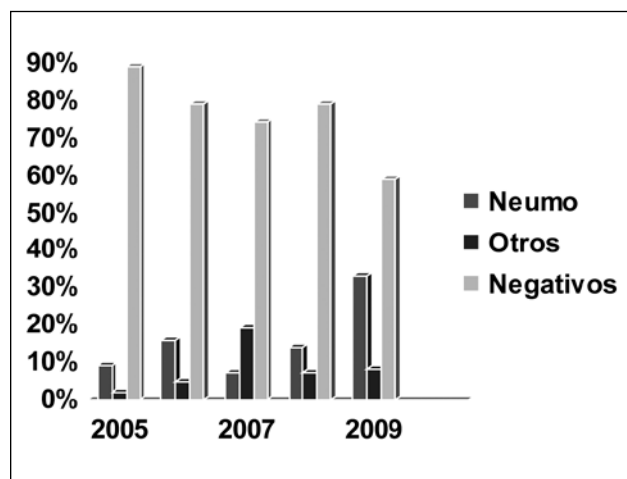
**Figura 1:** Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva durante el periodo 2005-2009



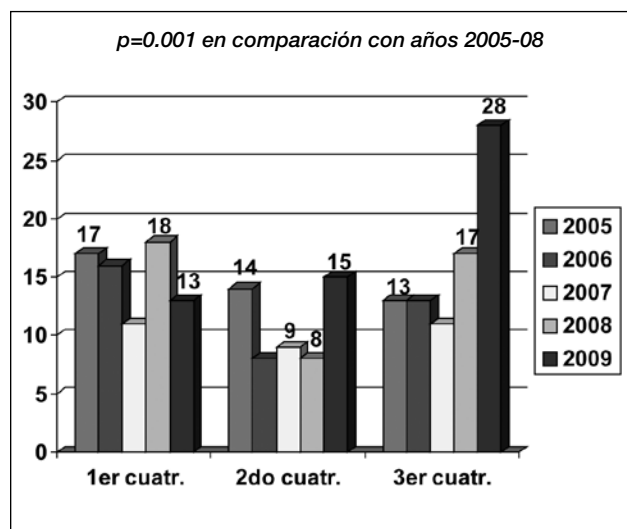
**Figura 2:** Epidemiología del derrame pleural durante el periodo 2005-2009 en Sevilla



**Figura 3:** Rendimiento microbiológico del cultivo convencional en los casos de empiema pleural durante el periodo 2005-2009



**Figura 4:** Frecuencia de casos de empiema pleural por cuatrimestres durante el periodo 2005-2009



**TABLA I**

**Datos a nivel individual de los casos de coinfección con virus influenza H1N1 desde Junio hasta Diciembre del año 2009**

Caso	Mes	Edad	Tiempo desde comienzo síntomas hasta ingreso (días)	UCI	Estancia hospitalaria (días)	Cultivo LP y HC	Rt-PCR Serotipo	Necrotizante
1	Junio	12 años	5	Sí	23	SAMR* LP	NP	Sí
2	Octubre	13 meses	4	Sí	6	Negativos	No muestra	No
3	Octubre	7 años	3	Sí	14	Negativos	Rt-PCR (+) Serotipo 19A	No
4	Noviembre	23 meses	5	No	9	Neumococo HC	Serotipo 19A	No
5	Noviembre	5 años	5	No	13	Negativos	Rt-PCR (+) Serotipo 1	No
6	Noviembre	4 años	8	No	8	Negativos	Rt-PCR (+) Serotipo 3	No
7	Noviembre	3 años	NC	No	11	Neumococo HC	No realizado	No
8	Diciembre	2 años	5	No	9	Neumococo LP	No realizado	Sí

**\*SARM:** staphilococcus aureus resistente a meticilina

**NP:** No procede

**LP:** Líquido pleural

**HC:** Hemocultivo