

Aspectos microbiológicos de losempiemas pleurales en edad pediátrica durante el periodo 2005-2009.

Autores: Molinos Quintana A., Morillo Gutiérrez B., Camacho Lovillo S., León Leal J.A., Porras González A., Tarragó D., Obando Santaella I.

Centro: Hospital Infantil Virgen del Rocío. Unidad de enfermedades infecciosas e inmunodeficiencias.

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

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

Vox Paediatrica 2010; 17(2):23-25

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural complicado (**DPC**) en la edad pediátrica se asocia con una importante morbilidad por las necesidades de hospitalización y drenaje quirúrgico (1). Se ha objetivado en los últimos años un aumento significativo en la incidencia de **DPC** en nuestro país y en otras áreas geográficas (2,3). Un reciente estudio multicéntrico de nuestro grupo mostró que el 80% de los **DPC** fueron causados por *Streptococcus Pneumoniae*, de los que el 89% fueron causados por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente (2). El serotipo 1 se identificó en el 48% de los casos, seguido de los serotipos 7F (13%), 3 (11%), 5 (8%), 14 (8%) y 19A (7%). Un análisis retrospectivo de los aislamientos de serotipo 1 remitidos al Centro Nacional de Microbiología (**CNM**) nos permitió demostrar que la expansión de una clona específica de este serotipo (*ST 306*) contribuyó de forma importante a la incidencia incrementada de **DPC** neumocócico en España. Se ha sugerido que el serotipo 1 puede producir ondas epidémicas de largo alcance y de duración no precisada, lo que puede incrementar en periodos temporales de forma muy importante la incidencia de enfermedad pulmonar neumocócica, como demuestra la experiencia en Suecia entre los años 1992 y 1997 (4). Sin embargo, estos hallazgos ocurrieron en un contexto de ausencia de inmunización antineumocócica y por tanto no se puede predecir si en nuestro medio con la actual presión vacunal estos hallazgos serían totalmente reproducibles.

La nueva generación de vacunas conjugadas antineumocócicas (10 y 13-valente) tiene una formulación optimizada para la cobertura teórica de los serotipos responsables del empiema pleural neumocócico (**EPN**) en años recientes en nuestro medio. La vacuna diez-valente incorpora los serotipos 1, 5 y 7F a los incluidos en la vacuna heptavalente (Serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y la vacuna 13-valente incluye además los serotipos 3, 6A y 19A. (5,6)

Hemos realizado un estudio prospectivo con objeto de obtener información adicional sobre los serotipos asociados con **EPN** en los años previos a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas que completamente durante un periodo de tiempo más prolongado la información de nuestro estudio previo sobre la epidemiología del **DPC**. Estos datos permitirán obtener una información que pueda ser utilizada posteriormente para el estudio de una manera fiable del impacto de la nueva generación de vacunas antineumocócicas sobre el **DPC** en la edad pediátrica. Como objetivos secundarios se pretende determinar si se han producido cambios a lo

largo del tiempo en la distribución del serotipo 1 y analizar de forma preliminar la relevancia de la coinfección viral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el año 2005 hasta el año 2009 se han identificado prospectivamente todos los pacientes diagnosticados de **EPN** en nuestro centro. El diagnóstico de **DPC** se definió de acuerdo a criterios previamente establecidos (7) La identificación y serotipación de *Streptococcus pneumoniae* en los casos de **EPN** con resultado negativo en cultivo microbiológico se realizó por real time **PCR** con amplificación de secuencias específicas de los genes del locus capsular, de acuerdo con la metodología descrita y validada por nuestro grupo (8). En un subgrupo de pacientes con **EPN** de los que se disponía de alícuotas conservadas de exudado nasofaríngeo se ha podido analizar retrospectivamente la existencia de coinfección viral mediante PCR múltiple desarrollada en el Centro Nacional de Microbiología (**CNM**) que identifica los siguientes virus: influenza A, B y C, virus respiratorios sincitial A y B, adenovirus, coronavirus 229E, coronavirus OC43, parainfluenza 1, 2, 3, 4a y 4b, enterovirus y rinovirus mediante técnicas descritas previamente (9). Se evaluó de forma prospectiva la existencia de coinfección por el virus **H1N1 2009** en muestras de aspirado nasofaríngeo en pacientes con **DPC** para lo que se utilizó la técnica de **rt-PCR** recomendada por la CDC (10)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron un total de 217 casos de **DPC** en niños menores de 14 años de edad. La incidencia anual osciló entre 42 (año 2006) y 82 (año 2009) casos por 100.000 urgencias atendidas. (Figura 1). Hubo una tendencia en el límite de la significación estadística ($p=0.08$) al incremento en la incidencia de **DPC** cuando se comparó el año 2009 con el siguiente año con mayor incidencia (2005). En un 23% (50/217) de casos se identificó un microorganismo mediante cultivo convencional, de los que *S. pneumoniae* fue el germen más frecuentemente aislado (74%), seguido de *S. pyogenes* (8%), *M. tuberculosis* (8%), *S. aureus* (6%) y *H. influenzae* no tipable (4%). (Figura 2) Adicionalmente, se identificó *S. pneumoniae* por **PCR** en el 81% (69/85) de muestras disponibles para análisis molecular. Se ha podido identificar el serotipo neumocócico en 82 casos con la siguiente distribución por orden de frecuencia: 1 (43%), 7F (22%), 3 (17%), 5 (6%), 19A (6%), 14 (4%). (Figura 3) La proporción de casos debido al serotipo 1 ha permanecido estable a lo largo del periodo de estudio (45% en Enero 2005-Julio 2007 vs 40% en Julio

2007-Diciembre 2009, $p=0,71$). Hubo evidencia de coinfección viral en un 25% (7/27) de los casos de empiema a los que se les ha podido realizar la **PCR** múltiple para diagnóstico virológico. Los virus identificados fueron por orden de prevalencia fueron rinovirus en cuatro pacientes, adenovirus 3 en 2 niños y parainfluenza 4 en otros dos pacientes (*uno de ellos asociado a rinovirus*). Hubo evidencia de coinfección por el virus influenza H1N1 en un 36% (8/22) de casos durante el periodo de mayor circulación del virus (*último cuatrimestre 2009*).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la incidencia de **DPC** ha continuado siendo elevada en los últimos cinco años. *S. pneumoniae* ha sido el germen más preponderante y en relación con serotipos no cubiertos por la vacuna heptavalente en un 96% de casos. La prevalencia de serotipo 1, que ha sido el más frecuente, ha permanecido estable durante el periodo de estudio. En una cuarta parte del subgrupo de pacientes a los que se les realizó estudio virológico, se encontró evidencia de coinfección viral con identificación de rinovirus, adenovirus y parainfluenza. Durante el periodo de circulación de **H1N1** hubo evidencia de coinfección en más de la tercera parte de los pacientes analizados.

En el estudio previo de nuestro grupo encontramos que la frecuencia anual de casos de **DPC** se había incrementado 13 veces entre 1998 y 2005 en Sevilla y Málaga. En el presente estudio apreciamos que se ha producido una estabilización en el número de casos aunque en el año 2009 se produce un incremento de un 39% en relación al año 2005 en asociación temporal con la circulación de **H1N1** (11). Estos hallazgos son comparables a los descritos en Utah donde apreciaron un incremento en la incidencia de **DPC** desde 1/100.000 niños en 1993 a 5 por 100/100000 niños en 1999 y 12.5/100000 niños en 2007 (12).

Se identificaron un reducido número de serotipos asociados con **DPC** y en su práctica totalidad no cubiertos por la actual vacuna heptavalente. La distribución de serotipos es similar a la encontrada en nuestro estudio previo y en otros países con impacto vacunal (3, 13) lo que sugiere que existen ciertos serotipos neumocócicos con un mayor tropismo para producir **DPC**. La introducción de la nueva vacuna de mayor valencia se espera que reduzca de forma importante la incidencia de **DPC** pediátrica en nuestra población. Sin embargo, existen algunas incertidumbres en relación con la existencia de efecto rebaño para el serotipo 1. Este serotipo que es el más relevante en **DPC**, tiende a producir enfermedad en niños relativamente mayores y para conseguir un mayor impacto a corto plazo a nivel población sería deseable que pudiera impactar sobre la colonización nasofaríngea lo cual es poco probable por ser un serotipo escasamente portado (14)

Una vez introducida las nuevas vacunas conjugadas, para poder analizar su impacto sobre el serotipo 1 en **DPC**, sería también recomendable realizar un análisis genotípico. La propia dinámica clonal, de acuerdo al modelo sueco, podría explicar una reducción sustancial de este serotipo en los próximos años aún en ausencia de presión vacunal. Para poder analizar esta cuestión es im-

portante evaluar si el previsible descenso en la circulación del serotipo 1 obedece a la disminución sincrónica de las tres clonas circulantes en la actualidad de este serotipo o sólo a una reducción de la clona emergente ST 306. Este tipo de análisis esperamos poder realizarlo en los próximos años.

La prevalencia de coinfección viral encontrado en el estudio es similar a la descrita en otros trabajos de neumonía neumocócica no complicada realizados con diferente metodología lo que sugiere un importante papel en la patogénesis de la enfermedad neumocócica (15, 16).

Como consecuencia, los análisis epidemiológicos de la enfermedad pulmonar neumocócica, deberían tener en cuenta la circulación viral estacional. Y por otra parte, las estrategias de prevención de las infecciones virales podrían tener relevancia para reducir la carga de la enfermedad pulmonar neumocócica.

CONCLUSIONES

Durante el periodo de estudio se ha detectado una elevada frecuencia de casos de **EPN**. La distribución de serotipos ha permanecido estable, siendo los serotipos 1, 7F y 3 los más prevalentes. La coinfección viral parece tener un papel patogénico relevante en la **EPN** que debe ser analizada con mayor profundidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002;110:1-6.
2. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarragó D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1390-7.
3. 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;25:250-254.
4. Henriques Normark B, Kalin M, Ortqvist A, Akerlund T, Liljequist BO, Hedlund J, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis*. 2001;184:861-869.
5. Hausdorff WP 2006 GSK Vaccine Development. Second Regional Pneumococcal Symposium, Sao Paulo, Brazil, December 13-14, 2006. <http://www.pneumococalsymposium2006.com.br/agenda.php>
6. Paradiso PR. Wyeth Existing and Upcoming Vaccines. Second Regional Pneumococcal Symposium. Sao Paulo, Brazil, December 13-14, 2006. <http://www.pneumococalsymposium2006.com.br/agenda.php>
7. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, 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.
8. Tarragó D, Fenoll A, Sánchez D, Arroyo LA, Obando I et al. Identification of pneumococcal serotypes from cul-

ture-negative clinical specimens by novel multiplex Real-time PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Sep;14(9):828-34.

9. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, et al. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol.* 2004 Mar; 72(3):484-95.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection- United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 Sept 4;58 (34):941-47.

11. Morillo Gutiérrez B, Molinos Quintana A, Falcón Neyra D, Obando Santaella I. Asociación temporal entre la circulación del virus influenza H1N1 2009 e incremento en la incidencia de enfermedad pulmonar neumocócica grave en población pediátrica. *Vox Paediatrica* 2010; 17(2):19-21

12. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ et al. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol.* 2010 Feb;48(2):520-5.

13. Bekri H, Cohen R, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. *Arch Pediatr.* 2007 Mar;14(3):239-43.

14. Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Tarragó D, Lirola MJ, Porras A, Fenoll A, Hausdorff WP, Brueggemann AB, Obando I. Antibiotic susceptibility and molecular epidemiology of nasopharyngeal pneumococci from Spanish children. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Aug;14(8):797-801.

15. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Nov;17(11):986-91.

16. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Apr;19(4):293-8.

FIGURAS

Figura 1. Evolución temporal de la incidencia del derrame pleural complicado durante el periodo 2005-2009 en Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla).

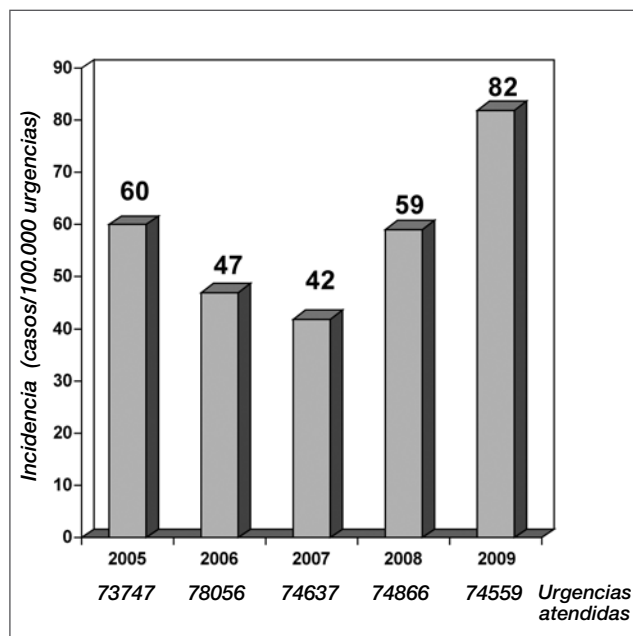


Figura 2. Distribución de serotipos entre 82 casos de derrame pleural complicado de etiología neumocócica.

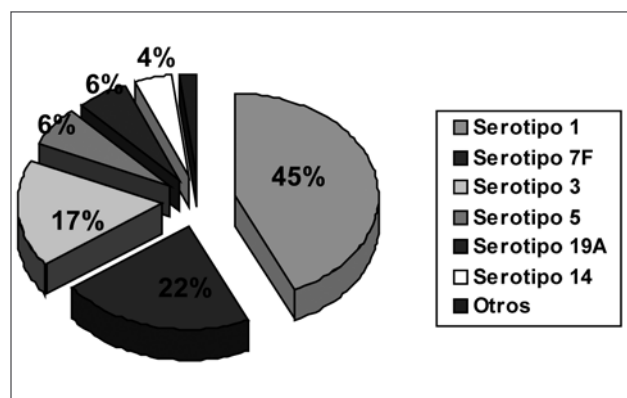


Figura 3. Identificación microbiológica mediante cultivo convencional en líquido pleural o hemocultivo durante el periodo 2005-2009.

