

## Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños

Mercado-Urbe Mónica Cecilia, Luévanos-Velázquez Antonio, Echaniz-Aviles Irma Gabriela, Martínez-Arce Pedro Antonio y Guerrero-Becerra Martín.

### Autor para correspondencia

Mónica Cecilia Mercado-Urbe. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara y Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde Barranquitas. C.P.44950 Guadalajara, Jal. Tel/Fax: (33) 3658 0990.

Contacto al correo electrónico [monicauribe\\_99@yahoo.com.mx](mailto:monicauribe_99@yahoo.com.mx).

**Palabras clave:** Empiema, vacunas, *Streptococcus pneumoniae*.

**Keywords:** Empyema, vaccines, *Streptococcus pneumoniae*.



# Impacto de la vacunación contra el neumococo en la etiología de empiema en niños

Mercado-Urbe MC<sup>a,b</sup>, Luévanos-Velázquez A<sup>a,b</sup>, Echaniz-Aviles IG<sup>c</sup>, Martínez-Arce PA<sup>a,b</sup>, Guerrero-Becerra M<sup>b</sup>

## Resumen

### Introducción

El neumococo es responsable de casi el 50% de las neumonías en los niños de los países en desarrollo. La etiología de los empiemas de origen comunitarios en la época anterior a la penicilina se asocian hasta en un 70% a esta bacteria. En el año 2004 la vacuna conjugada 7 valente contra neumococo fue introducida en México y posteriormente la 13 valente.

### Objetivo

Analizar la etiología de empiemas en niños durante la vacunación masiva con PCV7 y PCV13.

### Material y Métodos

Estudio epidemiológico. La muestra estuvo constituida por todos los casos de empiema pediátrico registrados en el periodo de 2010-2012, evaluamos presentación clínica, exposición a PCV, aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Determinamos frecuencias y proporciones de variables cuantitativas. Tasas de incidencia en expuestos y no expuestos a PCV7 o PCV13 RR con I.C. al 95%.  $\chi^2$  para variables no paramétricas.

### Resultados

Incluimos 32 casos con edad promedio 45.6 meses. En el 65.6% no identificamos agente etiológico. Neumococo fue relacionado en 25 % de los casos. Las tasas de incidencia de empiema por neumococo durante los periodos de 2001-2002 y 2010-2012 fueron comparadas. 53.8 x 100 casos contra 11.1 x 100 casos ( $\chi^2$  0.001)

### Discusión

Los niños expuestos a PCV7 o PCV13, tuvieron tasas de empiema menores que los no vacunados. Neumococo, es el agente prevalente en empiemas en este estudio.

**Palabras clave:** *Empiema, vacunas, Streptococcus pneumoniae.*

a. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

b. Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Guadalajara, Jal.

c. Departamento de Evaluación de Vacunas. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos.

#### Autor para correspondencia

Mercado Uribe Mónica Cecilia. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. y Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Torre de especialidades, piso 10. Calle Coronel Calderón 777 Col. Alcalde Barranquitas. C.P. 44950 Guadalajara, Jal. Tel/Fax: (33) 3658 0990. Contacto al correo electrónico: monicauribe\_99@yahoo.com.mx.

# Impact of pneumococcal vaccination in the children's empyema etiology

## Abstract

### Objective

To analyze the etiology of empyema in pediatric population, during the massive immunization age with PCV7 and PCV13.

### Material y Methods.

Epidemiologic study. The sample was constituted by all pediatric empyema cases registered during 2010- 2012. We evaluated clinical presentation, PVC exposition, bacteria isolated and antimicrobial sensitivity. Frequencies and proportions in quantitative variables were determinate. Empyema incidence rates in exposed and non exposed children to PCV7 or PCV13, RR, I.C. 95%.

### Results.

32 patients were diagnosed with empyema, average 45.6 months of age. 65.6% had not identified any etiologic agent. *Streptococcus pneumoniae* was identified in 25 %. Pneumococcal empyema incidence rate  $11.1 \times 100$  cases during 2010- 2012 was significantly low than during 2001- 2002 period  $53.8 \times 100$  cases.  $\chi^2 0.000$

### Discussion.

Children exposed to PCV7 or PCV13 had lower empyema rates than non immunized children. *S. pneumoniae* is the prevalent agent related to empyema in this study.

**Key Words:** Empyema, vaccines, *Streptococcus pneumoniae*.

## Introducción

En el año 2000 fue introducida al mercado estadounidense la vacuna conjugada 7 valente (PCV7 por sus siglas en inglés) para *Streptococcus pneumoniae* o neumococo que cuenta con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, responsables del 80% de los casos de enfermedad invasiva. Con su inclusión en el esquema de vacunación en los Estados Unidos (EU), la tasa de enfermedad invasiva disminuyó de 93.6 a 41 por cada 100,000.<sup>1</sup> A partir del año 2012, se realizó el cambio de la PCV7 a la PCV13 que añade 6 serotipos más que son: 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

El neumococo es responsable de casi el 50% de las neumonías en los niños de los países en desarrollo. En el año 2004 la PCV7 fue introducida en 14 municipios de México como un programa piloto; durante el periodo comprendido entre 2006 a 2011 la cobertura se amplió al resto del país. Actualmente la PCV7 se aplica en el esquema nacional de vacunación con dos dosis y un refuerzo en los menores de dos años.<sup>2,3</sup> En el año 2010, se notificó en el estado de Jalisco una cobertura de niños vacunados menor del 48%.<sup>4</sup>

Se ha reportado que el empleo de PCV7 logró disminuir las tasas de neumonía y enfermedad invasiva neumocócica, sin embargo, existe controversia respecto a un posible aumento en la tasa de empiema en niños vacunados, probablemente por algunas cepas emergentes como los serotipos 1, 3 y 19A.<sup>5-7</sup>

En el año 2011 la vigilancia de aislamientos de *S. pneumoniae* de México, reportó que en los niños menores de 5 años con derrame pleural presentan como etiología al *S. pneumoniae* serotipo 19A (35%), seguida de los serotipos 19F, 6A y 6B. Se reportó sensibilidad a penicilinas en un 50%,

intermedio en un 30% y resistencia en un 20%; no se reportó resistencia a ceftriaxona. Otros agentes aislados en derrames pleurales son *Neisseria meningitidis*, con predominio de serogrupo C, la resistencia a penicilina del 75%; así como *Haemophilus influenzae*, serotipo b y no tipificable, donde el 30% mostró ser productor de beta lactamasa, con sensibilidad a ceftriaxona en 100%.<sup>8-10</sup>

Durante los últimos 16 años en el departamento de Infectología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” (HCGFAA), hemos dado seguimiento al comportamiento clínico y etiológico de los empiemas. En 2003, 27 pacientes pediátricos con empiema fueron evaluados entre enero 2001 y diciembre 2002, en los cuales fue aislado *S. pneumoniae* en 57% y 29% *S. aureus* en líquido pleural.<sup>11,12</sup>

Fundamento de emergencia de serotipos de neumococo no incluidos en las vacunas aplicadas.

La etiología de los empiemas de origen comunitarios en la época anterior a la penicilina se encontró en 70% asociada a *S. pneumoniae*, en la actualidad la tasa de aislamiento no suele ser mayor al 15%, probablemente debido al uso de antibióticos beta lactámicos que con frecuencia se utilizan antes de realizar los cultivos. En algunos estudios en población adulta en el Reino Unido y los Estados Unidos, los aislamientos de *Streptococcus* del grupo *milleri* son frecuentes.<sup>13</sup>

El serotipo 1 de neumococo es responsable de solo 4 a 7% de neumonías bacterianas, pero es el agente más común en empiema (24 – 50%), este serotipo no está incluido en la PCV7. En Utah ha incrementado la incidencia de empiema

atribuible a los serotipos 1, 3 y 19A.<sup>14</sup>

El objetivo del presente estudio es analizar los cambios en la etiología de los empiemas en niños que fueron atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, en la era actual de la vacunación masiva contra el neumococo.

## Material y Métodos

Se trata de un estudio epidemiológico realizado en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde en la ciudad de Guadalajara Jalisco, México, en el periodo comprendido de febrero de 2010 a diciembre de 2012. Se incluyeron y analizaron los casos de empiema en menores de 14 años (evidencia clínica y radiológica de líquido pleural, evidencia de que este contenga material purulento, células inflamatorias o bacterias).

Las variables recolectadas incluyeron edad, sexo, factores de riesgo para infección por neumococo resistente a penicilina (asistencia a guardería, inmunosupresión, contacto con portadores de neumococo resistente a penicilina, uso previo de antibiótico beta lactámicos, hospitalización o neumonía en los 6 meses previos al diagnóstico), anormalidades cromosómicas, anatómicas o funcionales y estado de vacunación (obtenido por interrogatorio y confirmado por registro en la cartilla nacional de vacunación).

Las muestras de sangre y líquido pleural, fueron enviados al laboratorio local para ser cultivados, el primero en medio líquido marca Versa TREK REDOX 1 EZ Draw 40ml. TREK DIAGNOSTIC SYSTEMS Cleveland OH, USA. El líquido pleural, además de este medio se sembró en agar sangre y agar chocolate. Se practicó tinción de Gram a líquido pleural. Si se detectó crecimiento de algún espécimen, este fue resembrado en métodos convencionales, las colonias de *S. pneumoniae* fueron identificadas inicialmente por el método de susceptibilidad a optoquina y prueba de solubilidad en bilis y posteriormente por método de Sensititre Arix2X, método automatizado para identificación y sensibilidad bacteriana. Dos de las cepas fueron enviadas al Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos, donde la tipificación se realizó por medio de reacción de Quellung con antiseros de grupo, tipo y factor empleando sueros producidos por el Statens Seruminstitut de Dinamarca.

En el líquido pleural se realizó detección de antígenos capsulares para *H. influenzae*, *E. coli*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, todos ellos realizados en laboratorios externos y cubierto el costo por el familiar.

La identificación de agentes virales, fue realizada por medio de inmunofluorescencia directa para identificación de 7 virus: Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3, Metaneumovirus, Virus Sincitial Respiratorio y Adenovirus. Se realizó lavado nasofaríngeo obtenido de forma estéril, por medio de sonda de alimentación número 5 french, tan pronto como ingresó el paciente al hospital. Los especímenes fueron transportados de forma inmediata para su procesamiento en el servicio de Infectología pediátrica dentro de la primera hora siguiente a su colección. Las muestras nasofaríngeas fueron colocadas para procesamiento de las células epiteliales en porta objetos y teñidas con anticuerpos monoclonales, Millipore Billerica, MA. USA. Las muestras fueron examinadas por medio de microscopía fluorescente para identificación de virus

respiratorios.

Las variables descriptivas fueron empleadas en todos los análisis, no se requirió cálculo de muestra, debido a que este estudio capturó a todos los casos de empiema en el periodo de febrero de 2010 a diciembre de 2012.

## Análisis estadístico

Frecuencias y proporciones de variables cuantitativas, Tasas de incidencia en expuestos y no expuestos a PCV, RR con IC al 95%. Las variables continuas fueron comparadas por medio de T de student para muestras independientes. Las variables categóricas fueron analizadas por medio de Chi cuadrada o Test exacto de Fisher con  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el periodo comprendido de febrero de 2010 a diciembre de 2012 se registraron 189 pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana, de los cuales el 16.9% (n=32) presentaron empiema paraneumónico. La edad promedio de los pacientes fue de 45.6 meses con una edad máxima de 170 meses y mínima de 10. Se encontró una incidencia de empiema de 2 casos por cada 100 (Figura 1).

En el 65.6% (n=21) de los pacientes no fue posible identificar el agente etiológico en sangre, líquido pleural o por antígenos capsulares. En el 25% (n=8) fue posible identificar *S. pneumoniae* en cultivos; de los cuales 5 fueron por medio de antígenos capsulares en líquido pleural, dos en hemocultivo y uno en cultivo de líquido pleural. Los aislamientos restantes correspondieron a *Streptococcus imititis*, *S. aureus* y *N. meningitidis* (3.3%, n=1, cada uno). El primero en sangre, resistente a penicilina y ampicilina, el segundo en líquido pleural, oxacilina resistente y sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina y linezolid. El tercer agente fue identificado por medio de antígenos capsulares en líquido pleural.

Respecto a los neumococos aislados la cepa de líquido pleural fue sensible a penicilina, identificada con el serotipo 19A. Obtenida de sangre, otra cepa 19A, fue resistente a penicilina, y vancomicina. Neumococo fue el agente más frecuentemente asociado a empiema,  $\chi^2 18.813$  ( $p=0.000$ ) Las tasas de enfermedad en pacientes expuestos a vacunación con PCV7 podemos encontrarlas en la tabla 1.

El 97% de los pacientes que fueron ingresados con

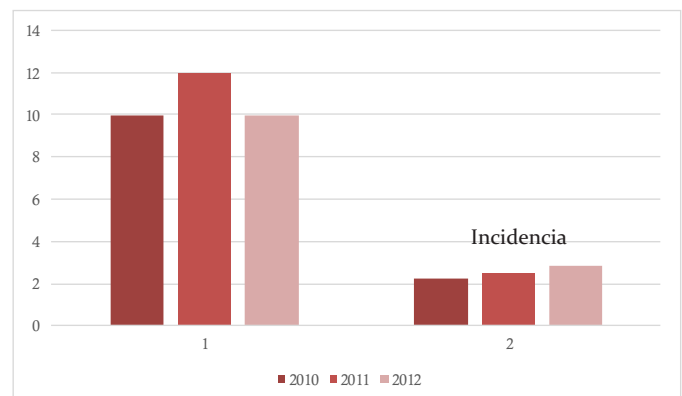


Figura 1. Tasas de Incidencia de empiema en población pediátrica del HCGFAA durante el periodo 2010-2012.



**Tabla 1.** Tasa de empiema por neumococo en niños expuestos a vacuna PCV

Año	Sin vacuna PCV7	Con vacuna PCV7	RR	p	IC 95%
2010	11.11 x 100	16.67 x 100	0.66	N.S.	0.07- 6.11
2011	20 x 100	100 x 100	0.2	0.007	0.06- 0.69
2012	28.6 x 100	0		N.S.	

PCV7, vacuna polivalente contra neumococo de 7 serotipos; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; NS, no significativo.

diagnóstico de neumonía en nuestro estudio fueron manejados con antibióticos beta lactámicos y cefalosporinas.

De los pacientes con empiema por neumococo el 43% (n=3) presentaron factores de riesgo para presentar microorganismos resistentes a penicilina.

Solo un caso tuvo reporte positivo por medio de inmunofluorescencia directa para virus Para influenza 1 y 2. La coinfección por virus de varicela fue observada en dos casos, aunque en ninguno de ellos se aisló agente bacteriano en sangre. En tres niños, registramos patología de base. Una metabolopatía, una malformación pulmonar abscedada y un caso de linfoma que reingresó en tres ocasiones y en el que no se aisló ningún agente bacteriano.

En el 78% de los casos registramos al menos una complicación; las más frecuentes: neumonía necrotizante y neumotórax (40.6%), sangrado y bulas (25%), infección nosocomial (18.7%). Se calculó la letalidad de empiema 3 por 100 casos.

## Discusión

Cuando comparamos la frecuencia de empiema por neumococo, tomada de nuestros registros del periodo 2001-2002 (15 de 27 casos de empiema) cuando aún no se había instalado de forma masiva la vacunación con PCV7 en la población infantil del Estado de Jalisco, que correspondió a una tasa de enfermedad por neumococo de 53.8 por cada 100

casos, y la frecuencia del periodo de 2010 a 2012 (8 de 32 casos de empiema) con una tasa global de 11.1 por cada 100 casos, encontramos una diferencia significativa entre ambos periodos por medio de  $\chi^2$  13.66 (p=0.001) RR 0.2 IC 95% 0.079-0.5

## Conclusiones

La población pediátrica que carece de seguridad social y que acude al HCGFAA por empiema, es el grupo de menores a cinco años de edad.

La vacunación completa contra neumococo en este grupo de edad, es menor al 5% en los últimos tres años en los pacientes que acuden al HCGFAA con diagnóstico de neumonía.

A pesar de la introducción de la vacuna PCV7, en el esquema de vacunación nacional, el neumococo sigue siendo el agente bacteriano más frecuentemente relacionado a empiema; como ha sido reportado por otros autores,<sup>6,7</sup> con una evidente disminución de la frecuencia de presentación de esta patología en nuestro hospital. La PCV7 ha sido sustituida por la PCV13 para mejorar la cobertura contra otras cepas de neumococo, entre ellas las que corresponden al serotipo 19A.

La morbilidad y complicaciones asociadas a empiema son severas, pero su tasa de aislamiento puede estar sub registrada debido al uso amplio, y a veces inapropiado de antibióticos.

Deberá incentivarse a las autoridades de salud para mejorar la disposición de biológicos y a la población, para adherirse a recibirlos, con el fin de disminuir los casos severos de neumonía y sus complicaciones.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en el orden de aparición en la publicación. Agradecen su participación en la recolección de datos y muestras biológicas a los médicos residentes de Infectología pediátrica del HCG FAA y al Jefe de servicio Dr. Arturo Plasencia Hernández, por su apoyo incondicional. A la QFB. Guadalupe Atilano y Dr. J. Jesús Rodríguez Chagollán, Jefe del laboratorio de Microbiología del HCG FAA, por su ayuda en el procesamiento, identificación y resguardo de las cepas bacterianas.

## Referencias bibliográficas

- Messina A, Katz-Gaynor K, Barton K. Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Ped Infect Dis J*. 2007;26: 461-467.
- 2012 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2010; 59(No. RR-11)
- Crisinel P A, Chevalier I, Rallu F, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of a reduced three-dose pneumococcal conjugate vaccine program: a pediatric tertiary care center experience. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1311-1315
- 2010 los Resultados de la encuesta nacional de coberturas rápida 2008/INSP por la COFEPRIS (Mural 18/02/2012)
- Strachan R, Cornelius A, Gilbert G L, et al. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009 *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1839-1845
- Su-Ting T. Li and Daniel J. Tancredi. Conjugate vaccine empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal. *Pediatrics* 2010; 125; 26-33
- Espínola-Docio B, Casado-Flores J, et al. Derrame pleural en niños con neumonía. Estudio de 63 casos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(3):210-4
- Macías-Felipe J, Quintana-Quintana M. Causas y prevalencia del derrame pleural en el Hospital General Naval de Alta Especialidad. *Med Int Mex* 2012; 28(3):240-243
- Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:319-323.
- Echániz-Avilés G. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2011
- Mercado-Uribe M., Guerrero-Becerra M, et al. Características clínicas de empiemas en pacientes pediátricos en el Hospital Civil de Guadalajara. Memorias del XXI Congreso anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. *Enf Infecc y Microbiol* 1996; Nov:13-16
- Mercado-Uribe M, Rivera-Venegas S, et al. Complicaciones encontradas en pacientes con empiemas en el servicio de Infectología pediátrica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Memorias del XXIX Congreso anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. *Enf Infecc y Microbiol* 2003; 23: 69
- Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*; 2007, 13:319-323