

> RINCÓN DE LA NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Incremento en la incidencia de empiema neumocócico pediátrico en Galicia

Martinón-Torres F.^{1,2}, Dosil Gallardo S.^{1,2}, Pérez del Molino Bernal M.L.³, Pardo Sánchez F.³, Alvez González F.⁴, Martinón Sánchez J.M.^{1,2}

¹Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Departamento de Pediatría. Santiago de Compostela. España.

²Grupo Gallego de Genética, Investigación y Vacunas Pediátricas (G3VIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago

³Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

⁴Servicio de Infectología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVO: Existe la percepción entre los clínicos de un aumento reciente en la incidencia de empiema, aunque la información objetiva disponible es limitada, al tratarse además de una patología de libre declaración para la que no existen sistemas de vigilancia epidemiológica activa específicos. Este trabajo pretende determinar y evaluar la incidencia del empiema pediátrico de origen infeccioso en Galicia, y analizar prospectivamente su etiología.

MÉTODO: a) Determinación de incidencia mediante análisis retrospectivo mediante revisión de la base de datos de CMBD-HA (Conjunto Mínimo de Base de Datos de Hospitalización de Agudos) de Galicia desde el año 1996 al 2008, utilizando las categorías 480-487; 510 y 511 de la CIE-9-MC (neumonía y relacionados) y los códigos de procedimiento 34.04 y 34.91 de la CIE-9-MC (toracocentesis y drenaje pleural). b) Evaluación prospectiva de la etiología mediante la recogida sistemática y análisis de los casos recogidos en el Hospital Clínico Universitario de Santiago entre 2006 y 2009.

RESULTADOS: Se identificaron un total de 234 ingresos hospitalarios con una edad media de 4,9 (4) años. La edad media de los niños ingresados con empiema también ha ido disminuyendo de forma significativa desde los 7,25 (6,3) años en el año 1996 hasta los 3,8 (1,8) en el año 2008. La incidencia de empiema se incrementó desde 1.27 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años hasta 8,26 casos por 100.000 habitantes en el año 2008. Durante la fase prospectiva de los 55 casos registrados en el CHUS se identificó etiología neumocócica en el 47% (n=27), predominando el serotipo 1.

CONCLUSIONES: Existe un marcado incremento en la incidencia del empiema pediátrico en Galicia con un descenso progresivo en la edad media de los pacientes afectados, y que es producido mayoritariamente por el *Streptococo pneumoniae* (serotipo 1). Parecen necesarios sistemas prospectivos de vigilancia epidemiológica y control del empiema.

PALABRAS CLAVE: Pediatría, Empiema, Neumococo, Derrame pleural paraneumónico.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha referido en múltiples publicaciones nacionales e internacionales un aumento de la incidencia de neumonías complicadas con derrame en niños^{1,9}. El *Streptococcus pneumoniae* es el germen detectado con mayor frecuencia en estos pacientes, pero aunque se han propuesto múltiples hipótesis para intentar explicar este fenómeno emergente, como la política antibiótica¹⁰, el reemplazamiento de serotipos neumocócicos circulantes secundario a la vacunación conjugada antineumocócica¹¹ o una mayor virulencia o expansión clonal de determinados serotipos neumocócicos como el serotipo 1, la explicación exacta del incremento de la neumonía complicada en la población pediátrica sigue siendo desconocida^{1,9}.

Un aspecto importante en el estudio del empiema bacteriano es que el agente causal es aislado en un porcentaje muy variable de casos que oscila entre un 8-76% con técnicas microbiológicas convencionales¹⁶. Con la reciente incorporación a la rutina diagnóstica de técnicas de identificación antigénica y molecular, el porcentaje de identificaciones es cada vez más alto, aunque muy variable entre los distintos centros, por la disponibilidad o no de dichas técnicas. Por otro lado, la información objetiva disponible en nuestro país es limitada, al tratarse además de una patología de libre declaración para la que no existen sistemas de vigilancia epidemiológica activa específicos.

El objetivo de nuestro trabajo fue doble: por un lado determinar y evaluar la incidencia del empiema de origen infeccioso en Galicia y por otro caracterizar prospectivamente su etiología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo caracterizado por dos fases:

a) Determinación de la incidencia:

Se identificaron todos los casos de empiema de origen infeccioso y en particular de etiología neumocócica, en niños menores de 15 años que ingresaron en alguno de los hospitales del Servicio de Salud de Galicia (SERGAS) desde Enero de 1996 hasta Diciembre de 2008 (13 años). Para identificar los casos se realizó una búsqueda retrospectiva basada en el análisis de la base de datos oficial de ingresos hospitalarios

de la red sanitaria del SERGAS (CMBD-HA o Conjunto Mínimo de Base de Datos de Hospitalización de Agudos), que incluye datos personales, administrativos y médicos de todos los pacientes ingresados en alguno de los hospitales de Galicia, incluyendo la codificación diagnóstica según la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC). Se aplicó una estrategia de búsqueda fundamentada en los códigos de las categorías de enfermedad 480 a 487; 510 y 511 (neumonía y relacionados, empiema y pleuresía) y los códigos de procedimiento 34.04 y 34.91 (toracocentesis y drenaje pleural). En todo caso se recogió el diagnóstico, la edad y la fecha de ingreso.

b) Búsqueda de la Etiología en las Neumonías con Derrame (Protocolo BEND)

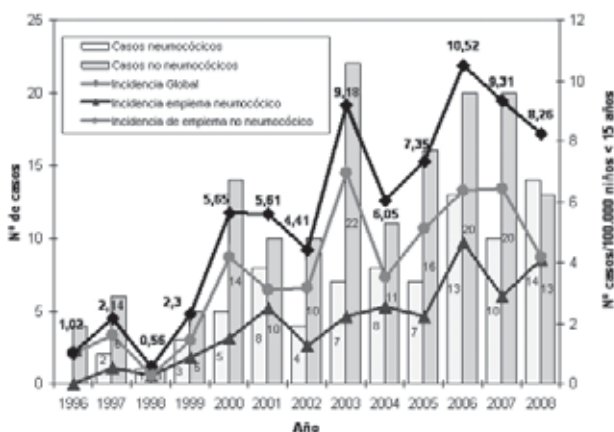
Se realizó un estudio prospectivo en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago que incluyó a todos los niños ingresados en el centro desde Enero de 2006 a Enero de 2009 con un derrame pleural parapneumónico o empiema de origen infeccioso. Se aplicó la definición estándar e internacionalmente aceptada de derrame pleural paraneumónico (según el sistema de Light, el derrame pleural paraneumónico se define como cualquier derrame asociado a neumonía bacteriana, absceso pulmonar o bronquiectasia). En cada caso que cumplió criterios de inclusión, se aplicó un cuestionario de recogida de datos en el que se incluyen datos demográficos, clínicos y analíticos. Además, en aquellos que se realizó toracocentesis o colocación de drenaje pleural, se recogió y almacenó congelada una muestra de líquido pleural sobre la que se realizó una identificación etiológica mediante técnicas moleculares en el líquido pleural, en aquellos casos con cultivos convencionales negativos (PCR real-time para determinación de neumococo y sus serotipos). El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Galicia. Para mantener la confidencialidad, los participantes en el estudio fueron identificados únicamente mediante un número especificado en los cuestionarios. En la fase prospectiva del estudio se obtuvo consentimiento informado de los pacientes o tutores previo a su participación. Cuando corresponde, los datos descriptivos se expresan como media (desviación estándar). Para los

cálculos de incidencias se utilizaron las poblaciones según los datos oficiales del padrón de Galicia del Instituto Gallego de Estadística y los datos del Censo Poblacional del Instituto Nacional de Estadística. Con fines comparativos los pacientes se agruparon según el empiema fuese de etiología neumocócica u ocasionado por otros microorganismos. Para el manejo y el análisis estadístico de los datos se empleó el programa estadístico informático SPSS® en su versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Entre Enero de 1996 y Diciembre de 2008 (13 años) se identificaron un total de 234 ingresos hospitalarios en los hospitales del Servicio Gallego de Salud, que cumplieron los criterios de inclusión. En la figura 1 se observa un aumento en la incidencia global de empiema en niños menores de 15 años a lo largo del período de estudio, con un incremento más marcado a partir del año 2000, pasando de una incidencia en el año 1996 de 1,27 casos por 100.000 habitantes a 8,26 casos por 100.000 habitantes en el año 2008, con un máximo de 10,52 casos/100.000 niños en el año 2006. Cuando se agrupan los pacientes en función de la identificación o no del *Streptococcus pneumoniae* como agente causal del empiema, se observa un aumento progresivo desde el año 1996, tanto en el número de casos como en las tasas de incidencia de ambos grupos (Figura 1).

Figura 1. Ingresos por empiema en niños menores de 15 años en Galicia desde 1996 a 2008. La línea negra representa la incidencia global/100.000 niños menores de 15 años.



Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media 4,9 (4) años. La edad media de los niños ingresados con empiema también ha ido disminuyendo de forma significativa desde los 7,25 (6.3) años en el año 1996 hasta los 3,8 (1,8) años en el año 2008, registrándose los casos de etiología neumocócica en pacientes de menor edad [4.5 (2.3) años frente a 5.8 (4.3) en los de etiología no neumocócica]. No se encontraron diferencias en cuanto al sexo, hallando una proporción similar de casos entre varones y mujeres. Durante la fase de estudio prospectivo etiológico (entre Enero de 2006 y Mayo de 2009), ingresaron 58 pacientes menores de 15 años con derrame pleural en el Departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, de los cuales 55 cumplieron criterios de inclusión. Los otros tres casos fueron excluidos del estudio al tratarse de derrames no paraneumónicos (un caso de pancreatitis aguda, y dos en relación con peritonitis). Se identificó agente causal en el 64% de los casos (n=35); el *Streptococcus pneumoniae* supuso el 47% (n=27) del global de los casos. Se identificó el agente causal mediante técnicas convencionales en 23 casos (42%), de los cuales en 16 (70%) se identificó al neumococo como agente etiológico, y en 7 casos (30%) se identificaron otros gérmenes (*Streptococcus pyogenes* en dos casos). En aquellos niños con cultivos convencionales negativos en los que se realizó PCR a tiempo real (n=13), se identificó neumococo en el 80% de los casos. El serotipo 1 fue el neumococo más frecuentemente identificado (45% de todos los casos de empiema neumocócico).

DISCUSIÓN

Nuestros datos confirman objetivamente el aumento de la incidencia del derrame pleural paraneumónico en niños en Galicia con un descenso en la edad media de los pacientes afectados y a expensas de la etiología neumocócica. Este patrón es similar al observado en países como el Reino Unido^{1,2,5,9}, Francia¹⁴ o Estados Unidos^{3,15} y en otras comunidades del territorio español¹⁶⁻¹⁸ y se inicia con anterioridad a la disponibilidad de la vacuna antineumocócica en nuestro entorno. Aunque se han propuesto múltiples hipótesis para explicar este fenómeno, como por ejemplo una reducción en el uso indiscriminado de antibióticos como

primera línea de tratamiento en atención primaria ante un niño con patología respiratoria inferior¹⁰, el reemplazamiento de serotipos neumocócicos circulantes secundario a la vacunación conjugada antineumocócica⁵ o una mayor virulencia de determinados serotipos como el serotipo 1, la verdadera explicación del incremento de la neumonía complicada en la población pediátrica sigue siendo desconocida.

El neumococo, y particularmente el serotipo 1, es el agente causal más frecuentemente identificado en los niños con empiema, incluso mediante técnicas moleculares en aquellos niños con cultivos negativos^{3,5,8,19}. Se desconocen las razones por las que el serotipo 1 tiene esta elevada capacidad invasiva y predilección por el espacio pleural⁵. La selección resistencia antibiótica, un fenómeno de tolerancia antibiótica o incluso la producción de algún factor no identificado importante para su supervivencia, son algunas de las explicaciones que se exponen para intentar explicar el comportamiento de este serotipo emergente^{5,15,20}.

El descenso progresivo de la edad de afectación de nuestros pacientes, similar al reseñado por Eastman et al⁵ o al referido en datos americanos^{3,15}, podría ser consecuencia, al menos en parte, a una mayor virulencia del serotipo 1 circulante en la neumonía infantil^{5,26}.

Uno de los aspectos más controvertidos en el aumento del empiema pediátrico es su potencial relación con la vacuna conjugada heptavalente, a través del reemplazamiento de serotipos vacunales por nuevos serotipos más virulentos. No existen pruebas de que el aumento en la incidencia del empiema en la edad pediátrica pueda tener relación con la introducción de la vacuna antineumocócica heptavalente, sin embargo, tampoco se puede excluir que el cambio en la epidemiología neumocócica secundario al reemplazamiento de serotipos pueda tener influencia en el espectro clínico de la enfermedad neumocócica en general y en el empiema en particular. Sin embargo, es importante destacar que este aumento en el número de casos de empiema neumocócico también se ha constatado en áreas donde la vacuna todavía no se ha introducido^{21,22}. Además, el descenso en la edad de los niños afectados por empiema neumocócico observado en nuestro trabajo y referido por otros autores, reforzaría aún más la importancia de la vacunación antineumocócica en edades tempranas de la vida.

Es incuestionable el impacto global que la vacunación antineumocócica ha tenido en la reducción de la carga de

enfermedad neumocócica en países como EEUU donde la vacuna heptavalente se ha incluido de forma sistemática en el calendario vacunal. Sin embargo, hay varias cuestiones que obligan a replantear la estrategia futura de la vacunación antineumocócica, como son la variabilidad geográfica de las cepas circulantes y sobre todo, el reemplazamiento por serotipos no incluidos en la vacuna^{27,28}. En este sentido, se han desarrollado nuevas vacunas antineumocócicas que incluyen los nuevos serotipos y pronto estarán disponibles comercialmente: una vacuna decavalente (incluye serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) (GlaxoSmithKline) y una vacuna trecevalente (que además incluye los serotipos 3, 6A y 19A) (Wyeth).

Nuestros resultados no pueden interpretarse exclusivamente como un cambio en la epidemiología de las neumonías complicadas con derrame, ya que pueden ser también fruto de un cambio en la metodología de codificación, y en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento. La mayor proporción de casos neumocócicos puede deberse también a una búsqueda más exhaustiva, con la incorporación reciente en nuestros centros de técnicas diagnósticas como la detección del antígeno de neumococo en orina y líquido pleural y las técnicas de PCR para detección del neumococo y sus serotipos²³⁻²⁵. La utilización de las técnicas de PCR en tiempo real en nuestro centro prácticamente dobló nuestra capacidad diagnóstica²⁹.

La incidencia de empiema en niños ha aumentado en Galicia tanto globalmente como la específicamente ocasionada por neumococo, sin que se conozca de momento la causa. La información disponible es limitada, ya que no existen sistemas de vigilancia específicos de la enfermedad neumocócica y el empiema no es una enfermedad de declaración obligatoria. Este cambio en la epidemiología del empiema pediátrico justificaría el establecimiento de sistemas prospectivos de vigilancia y control del empiema y la necesidad de desarrollar sistemas de vigilancia activos de la enfermedad neumocócica. Hasta el momento, no existen datos objetivos que permitan vincular el incremento de empiema pediátrico con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, sin embargo el mayor número de casos atribuibles al serotipo 1, no incluido en la cobertura de la vacuna heptavalente, parece ser el responsable de este incremento, por lo que se hace cada vez más necesario la puesta en marcha de las nuevas vacunas antineumocócicas que incluyan los serotipos identificados como responsables.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, Weller P. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet* 1997;349(9049):402.
2. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. Increase in incidence of childhood empyema. *Thorax* 1997;52(10):932.
3. 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(4):434-40.
4. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):499-504.
5. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004;59(6):522-5.
6. 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(3):250-4.
7. Byington CL, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J. Pneumococcal Empyema: Impact of Immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):854
8. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, Finn A. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):559-60.
9. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ* 2006;332(7553):1333.
10. Balfour-Lynn IM. Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60(2):94-6.
11. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004; 59(6):522-5.
12. Calbo E, Diaz A, Canadell E, Fabrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):867-72.
13. Obando Santaella I, Sanchez Tatay D, Mateos Wichmann I, Torronteras Santiago R, Leon Leal JA. [Increase in the incidence of parapneumonic pleural effusions]. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(2):176-7.
14. Guyon G, Allal H, Lalande M, Rodiere M. Pleural empyema in children: Montpellier´s experience. *Arch Pediatr* 2005; 12 Suppl 1:S54-7.
15. 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 (1Pt 1): 1- 6.
16. Martín-Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, Garcés Sánchez M, Gómez Campderá JA, Picazo JJ, Pineda Solas V. ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España?. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Feb;68(2):158-64.
17. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Pérez D, Dhillon S S, Esteva C, Hernandez-Bou C, García-García JJ, Hausdorff W P, Brueggemann A. Pediatric Parapneumonic Empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008 Sep;14(9):1390-7.
18. Espínola Docio B, Casado Flores J, de la Calle Cabrera T, López Guinea A. y Serrano González A. Derrame pleural en niños con neumonía. Estudio de 63 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69 (3):210-4
19. Eltringham G, Kearns A, Freeman R, Clark J, Spencer D, Eastham K, et al. Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype 1. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (1): 521-2.

20. Tuomanen E, Durack DT, Tomasz A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30 (4): 521-7

21. Wexler ID, Knoll S, Picard E, Villa Y, Shoseyov D, Engelhard D, et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41 (8): 726-34.

22. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee CY, Huang LM. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004; 38(6):830-5.

23. Andreo F, Dominguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (7): 682-4.

24. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, et al. Microbiological diagnosis of empyema in children : comparative evaluations by culture, polymerase chain reactions, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (8):1135-40.

25. Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H, Dehecq E, Magentie H, Raymond J, et al. Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55(2):89-94.

26. Henriques Normark B, Kalin M, Ortvist A, Akerlund T, Liljequist BO, Hedlund J, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2001; 184 (7): 861-9.

27. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784-92.

28. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740-8

29. Martinon-Torres F, Dosil Gallardo S, Pérez del Molino ML, Pardo Sanchez F, Tarrago D, Alvez Gonzalez F, Martínón-Torres F. Prospective identification of pneumococci in culture-negative samples of pediatric empyema in north-west Spain (Galicia). 27th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Brussels. Disponible en: <http://www.kenes.com/esp-id09/posters/Abstract793.htm>

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo ha sido galardonado en parte con el Premio Barrié de la Maza 2007 de la Real Academia Gallega de Medicina y Cirugía, y ha sido financiado parcialmente por la Fundación Mutua Madrileña Investigación Médica (2008 - PI- Martínón) y por la Consellería de Sanidade - Xunta de Galicia (RH107/2- Intensificación de la actividad investigadora F. Martínón-Torres) y el Instituto Carlos III de Madrid (Intensificación actividad investigadora).