

Neumonía adquirida en la comunidad. Factores que predisponen al desarrollo de derrame pleural

C. de Mingo Alemany, M. Cernada Badía, D. Gallego de la Sacristana, E. Monteagudo Montesinos, B. Ferrer Lorente, V. Modesto Alapont, J. Gosálvez Marqués
Servicio de Pediatría. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

Objetivo: Describir nuestra experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de niños que precisan ingreso por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y analizar los factores que predisponen al desarrollo de derrame pleural paraneumónico (DPP).

Material y métodos: Estudio observacional de una cohorte prospectiva. Muestreo consecutivo de niños de 2-14 años de edad ingresados por NAC entre julio de 2007 y febrero de 2008. Variables independientes: edad, sexo, días de estancia, patología previa, antibioterapia previa, administración de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VCN7v), sintomatología, recuento de leucocitos y neutrófilos, proteína C reactiva, antígeno de neumococo en orina, hemocultivo, serología para *Mycoplasma*, test de tuberculina, radiología al diagnóstico y antibioterapia. Variables de resultado principal: evolución a DPP y su tratamiento. Ajustamos un modelo de regresión logística (RL) multivariable.

Resultados: Se estudió a un total de 102 pacientes con una mediana de edad de 4,8 años; un 13% tenía antecedentes de broncoespasmo; en 26 la vacunación con VCN7v era completa, en 29 incompleta, y 46 niños no habían sido vacunados; 23 pacientes desarrollaron un derrame pleural, 10 precisaron un drenaje pleural y urokinasa, y uno exclusivamente drenaje; en el resto se instauró tratamiento conservador. Describimos una incidencia de DPP con un intervalo de confianza del 95% de 13,95-31,15. Tras el análisis estadístico (RL), apreciamos que tanto la vacunación completa con VCN7v ($p=0,01$) como la serología indicativa de infección aguda por *Mycoplasma* ($p=0,01$) predicen independientemente la evolución a DPP.

Conclusión: El tratamiento evacuador, asociado o no a fibrinólisis, fue eficaz en todos los casos. Nuestros datos permiten conjeturar un posible papel causal de la VCN7v y de la coinfección por *Mycoplasma pneumoniae* en el desarrollo de DPP.

Palabras clave

Neumonía, derrame pleural, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, vacunación antineumocócica heptavalente

Abstract

Title: Community acquired pneumonia. Factors that predispose to pleural effusion

Objective: To describe our experience in the diagnosis and treatment of children with community-acquired pneumonia (CAP) that need hospitalization, and to analyze the factors that influence the development of parapneumonic pleural effusion (PPE).

Material and methods: Observational study of a prospective cohort. Consecutive sample of children aged 2 to 14 years admitted with CAP between July 2007 and February 2008. Independent variables: age, sex, days of stay, previous pathology, previous antibiotic therapy, vaccination with heptavalent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7), symptomatology, white blood cells and neutrophils, C reactive protein, pneumococcal antigen in urine, blood culture, serology of *Mycoplasma*, tuberculin test, chest radiology, antibiotic therapy. Primary outcomes: pleural effusion development and its treatment. We fit a multivariable logistic regression (LR) model.

Results: 102 patients. Median age 4.8 years, 13% had a history of bronchospasm. In 26 vaccinations with PCV7 was complete, incomplete in 29, and 46 cases had not been vaccinated. 23 patients developed PPE, 10 needed pleural drainage and urokinase, 1 exclusively drainage, the rest of the patients conservative treatment. We report an incidence of PPE 95% (CI= 13.95-31.15). After the statistical analysis (LR) we see that both PCV7 complete vaccination ($p=0.01$) and serology evidence of acute *Mycoplasma* infection ($p=0.01$) independently predict the development of PPE.

Conclusion: Treatment with drainage with or without effective fibrinolysis in all cases. Our data allows us to guess estimate a possible causal role of PCV7 and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in PPE development.

Keywords

Pneumonia, pleural effusion, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, heptavalent pneumococcal conjugated vaccine

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa frecuente de morbilidad infantil. Su incidencia en pediatría es de 10-40 casos/1.000 niños al año^{1,2} y es más habitual en niños de 1-5 años de edad.

La evolución suele ser satisfactoria en la mayoría de los casos, pero algunos pacientes pueden sufrir complicaciones; entre ellas, la más frecuente es el desarrollo de derrame pleural paraneumónico. Otras complicaciones que pueden aparecer son la atelectasia o la abscesificación.

Mediante las pruebas diagnósticas disponibles actualmente, puede identificarse la bacteria o el virus que produce una neumonía en el 40-80% de los casos de niños con NAC³. Los agentes etiológicos bacterianos asociados con más frecuencia al desarrollo de derrames pleurales paraneumónicos complicados son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*. El neumococo sigue siendo la primera causa, con diferencia, aunque algunos estudios señalan la emergencia de *S. aureus*^{4,5}.

Se calcula que el 2% del total de neumonías se complican con un derrame pleural, que llega hasta el 40% entre los casos que precisan hospitalización; este hecho se produce con mayor frecuencia entre las neumonías neumocócicas^{6,7} y menos del 5% de estos casos desarrollan empiema⁵.

En los últimos años diferentes trabajos han descrito, en nuestro medio, la existencia de un aumento del número absoluto de derrames pleurales complicados^{8,9}. Esta tendencia también se ha detectado en el resto de Europa y Estados Unidos, con un aumento en la incidencia de derrames pleurales complicados^{5,9,10}.

Objetivo

Los objetivos principales del presente trabajo son dos: a) describir la experiencia reciente en nuestro centro (Hospital Universitario «La Fe» de Valencia) en el diagnóstico y el tratamiento de niños que han precisado ingreso por NAC, y b) analizar qué factores pueden predisponer al desarrollo de derrame pleural paraneumónico.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional de una cohorte prospectiva. Se realiza un muestreo consecutivo de niños de 2-14 años de edad que ingresan con el diagnóstico de NAC, en la sala de pediatría del Hospital Universitario «La Fe» de Valencia, entre los meses de julio de 2007 y febrero de 2008.

Se estudian las siguientes variables independientes: edad, sexo, días de estancia, patología de base, antibioterapia previa en el domicilio, vacunación con vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) comercializada con el nombre Prevenar[®], sintomatología, recuento absoluto de leucocitos y

neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), antígeno capsular de neumococo en orina, hemocultivo, serología de *Mycoplasma pneumoniae*, test de tuberculina, radiología en el momento del diagnóstico y tratamiento antibiótico administrado.

El recuento de neutrófilos se practica en nuestro hospital con el contador hematológico Sysmex XT-1800. La PCR se determina por inmunturbidimetría con la plataforma Cobas 6000. La determinación del antígeno de neumococo en orina se realiza mediante pruebas comerciales (Binax-now), inmunocromatografías sobre membrana que detecta el antígeno (polisacárido C de la pared) de *S. pneumoniae* en la orina de los pacientes con neumonía causada por este microorganismo. La detección en sangre de microorganismos se realiza mediante el sistema BacT/ALERT 3D (bioMérieux) de hemocultivos, sistema automatizado de detección microbiológica basado en un método colorimétrico para detectar los microorganismos mediante la producción de CO₂ (recuperación >95% en 24 h y >98% en 72 h). Los medios de cultivo BacT/ALERT son capaces de detectar microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, por medio de una monitorización constante de la muestra. La determinación de la serología de *M. pneumoniae* (IgM e IgG) se realiza mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Sayvon Diagnostic). El test de la tuberculina (Mantoux) lo lleva a cabo el personal de enfermería de la sala de pediatría mediante inyección intradérmica de 5 UI de tuberculina (derivado proteico purificado) en la cara anterior del antebrazo. La prueba se interpreta (según la formación o no de pápulas en la zona de inyección) a las 48-72 h de su administración.

Hemos considerado una vacunación completa con VCN7v si los niños habían recibido tres dosis en el caso de que se hubiera iniciado la vacunación entre los 2 y 6 meses de edad, dos dosis en el caso de que se hubiera iniciado entre los 7 y 23 meses, y una dosis si se inició la vacunación a los 24 meses o posteriormente. Además, en los niños que iniciaron la vacunación antes de los 12 meses de edad, se necesitaba una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

Consideramos una vacunación incompleta si los niños habían recibido al menos una dosis de VNC7v pero no habían completado las pautas indicadas.

La variable de resultado principal es la evolución a derrame pleural paraneumónico.

Las variables categóricas se describen con porcentajes y se analizan con la prueba de la ji al cuadrado y el test exacto de Fisher. En cuanto a las variables continuas, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la distribución de los datos. Las variables continuas normales (Kolmogorov-Smirnov; p >0,05) se describen como media (intervalo de confianza [IC] del 95%), y las continuas no normales se describen con mediana (P25-P75). El análisis actuarial se describe con el método de Kaplan-Meier y se analiza con la prueba de rangos logarítmicos.

Se ajusta un modelo de regresión logística multivariable, por pasos hacia atrás, para valorar la contribución individual de cada una de las variables independientes sobre la variable de resultado principal, es decir, el desarrollo de derrame pleural paraneu-

TABLA 1

Características de los pacientes del estudio

Sexo	55 varones, 47 mujeres
Edad	Mediana 4,8 años (P25 [3]-P75 [7,4])
Antecedentes	
Patología de base	33 casos (32%)
Asma infantil/bronquitis de repetición	13 casos (13%)
Vacunación completa con VCN7v	26 casos (25%)
Vacunación incompleta con VCN7v	29 casos (30%)
No vacunados con VCN7v	46 casos (48%)
Vacunación VCN7v desconocida	1 caso (1%)
Recuento de leucocitos	16.959 leucocitos/mm ³ (IC del 95%: 15.275-18.643)
Recuento absoluto de neutrófilos	13.140 neutrófilos/mm ³ (IC del 95% 9.686-13.624)
Proteína C reactiva	164 mg/L (IC del 95%: 136-193)
Estudios microbiológicos	
Antígeno de neumococo orina positivo	38%
Hemocultivos positivos	16%
Gérmenes aislados en hemocultivo	1 <i>S. pneumoniae</i> , 2 <i>S. viridans</i> , 1 <i>Bacillus</i> spp., 3 <i>Corynebacterium</i> , 6 <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos
Prueba de la tuberculina positiva	0%
IgM <i>Mycoplasma</i> positiva	16%
Coinfección neumococo- <i>Mycoplasma</i>	5%
Radiología al ingreso	
Condensación segmentaria en la radiografía de tórax	48%
Afectación multifocal en la radiografía de tórax	20%
Neumonía lobar en la radiografía de tórax	13%
Derrame pleural en la radiografía de tórax	20%
Complicaciones	
Derrame pleural	23 casos (22%)

IC: intervalo de confianza.

mónico. Se describe su exactitud diagnóstica con una curva de características operativas para el receptor (ROC), y se acepta como nivel de significación estadística un valor de $p \leq 0,05$. Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 102 pacientes con NAC, 55 niños y 47 niñas. La mediana de edad

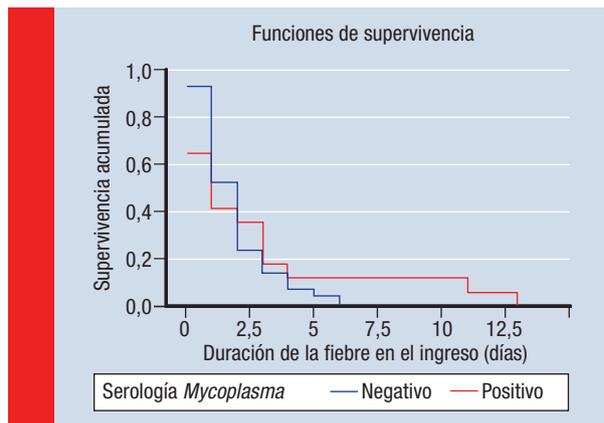


Figura 1. Análisis actuarial (Kaplan-Meier)

TABLA 2

Desarrollo de derrame pleural y su tratamiento

Derrame pleural	23 casos (22,3%) (19,6% en el momento del diagnóstico)
Tratamiento conservador	12 casos (52%)
Drenaje pleural	1 caso (4,3%)
Drenaje pleural e instilación de urocinas	10 casos (43,5%)

fue de 4,8 años (P25 [3]-P75 [7,4]). La duración media del ingreso fue de 7 días.

Las características de los niños incluidos en el estudio se describen en la tabla 1.

En cuanto a los antecedentes personales, cabe destacar que 33 de los niños tenían una patología de base; las más frecuentes eran el asma infantil y la bronquitis de repetición (13 casos [13%]).

El 97% refería haber tenido fiebre los días previos, con una mediana de duración de 3 días (P25 [1]-P75 [7]). Otros síntomas que referían en el momento del diagnóstico por orden de frecuencia eran: tos, vómitos, dolor abdominal, cefalea, dolor torácico, anorexia y diarrea.

En 26 pacientes (25%) la vacunación con VCN7v se había realizado de manera completa, en 29 de manera incompleta (30%) y 46 niños (48%) no habían sido vacunados. Desconocemos los datos sobre la vacunación de uno de los pacientes de la muestra.

En el 98% de los casos, tras el ingreso se inició un tratamiento antibiótico empírico con un betalactámico intravenoso (80% amoxicilina-ácido clavulánico, 18% cefotaxima o ceftriaxona), asociando después (en un 20% de los casos) un macrólido (claritromicina) y en un 11% un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina). Se asoció claritromicina en los casos en que se sospechó, o se confirmó, una infección por gérmenes productores de neumonía atípica (principalmente *Mycoplasma*). Se asoció un glucopéptido en los pacientes con un derrame pleural paraneumónico

TABLA 3

Modelo de regresión logística multivariable

Área bajo la curva

Área	Error estándar	Significación asintótica	IC del 95% asintótico	
			Límite superior	Límite inferior
0,768	0,076	0,003	0,619	0,918

IC: intervalo de confianza.

moderado-grave ante la posibilidad de que pudiesen estar infectados por *S. pneumoniae* resistente a betalactámicos.

Después del séptimo día de ingreso, todos los pacientes que permanecían febriles tenían una serología indicativa de infección aguda por *Mycoplasma* (figura 1).

Al alta se indicó tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, oral, asociado o no a claritromicina. La media de duración total del tratamiento (incluidos los días de tratamiento intravenoso y oral) fue de 14 días. En los pacientes afectados de derrame pleural paraneumónico la media de duración del tratamiento fue de 18 días.

Durante la evolución, 23 niños (22,6%) presentaron un derrame pleural paraneumónico (tabla 2), en 12 el tratamiento fue conservador y 11 requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) para realizarles un drenaje. De los que precisaron drenaje, en 10 se realizó un drenaje y un tratamiento local con urocinasa, y en uno exclusivamente la evacuación del derrame. No se observaron complicaciones derivadas de los procedimientos y se produjo la resolución completa en todos los casos. En nuestro estudio, el tratamiento evacuador asociado a fibrinólisis ha sido eficaz en todos los pacientes y ha evitado el tratamiento quirúrgico convencional.

Una vez realizada la descripción de las variables objeto de la primera parte del estudio, hemos desarrollado un modelo de regresión logística multivariable para valorar la contribución individual de cada una de las variables independientes sobre la variable de resultado principal (evolución a derrame pleural paraneumónico). Apreciamos que tanto la vacunación completa con Prevenar® ($p=0,01$) como la serología indicativa de infección aguda por *Mycoplasma* ($p=0,01$) predicen independientemente la evolución a derrame pleural paraneumónico (tabla 3 y figura 2).

Discusión

En 2000 se concedió en Estados Unidos la licencia de la VCN7v, y está incluida en su calendario vacunal desde 2001.

En España esta vacuna está comercializada con el nombre de Prevenar® desde junio de 2001. Está recomendada mediante ficha técnica para los niños menores de 2 años, e inmuniza frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

El Sistema Nacional de Salud (SNS) recomienda y financia esta vacuna para pacientes de entre 2 meses y 5 años de edad

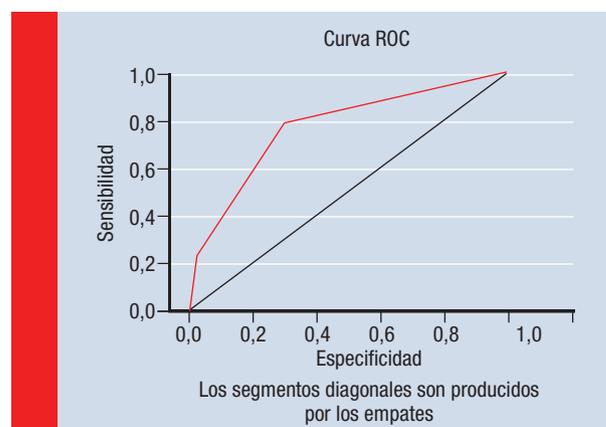


Figura 2. Curva de características operativas del receptor (ROC)

que pertenecen a grupos de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Siguiendo la propuesta de la Asociación Española de Pediatría (AEP), que recomienda la vacunación de todos los niños sanos con edades comprendidas entre los 2 meses y los 5 años, muchos pediatras han recomendado la vacunación de la población pediátrica sana, aunque no está financiada por el SNS para estos pacientes. Desde noviembre de 2006 está presente en el calendario vacunal de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Debido a la variabilidad en cuanto a la indicación y la administración de la vacuna, a lo que se suma el periodo de desabastecimiento vacunal previo (2004) que provocó muchas pautas de vacunación incompletas, no disponemos de datos exactos sobre la cobertura vacunal en España, pero se estima que es algo menor de un 40%⁸.

Desde la introducción de la VCN7v, se ha observado una disminución de la incidencia de ENI, sobre todo a expensas de un descenso en la bacteriemia oculta por neumococo. También parece que ha disminuido la proporción de casos de enfermedad neumocócica producida por serotipos resistentes a antibióticos. No obstante, se ha observado un menor descenso en la incidencia de neumonía neumocócica, con un aumento del desarrollo de empiema^{5,8-10}.

Varios estudios, algunos de ellos realizados en nuestro medio, relacionan el uso de la vacuna conjugada heptavalente con el incremento del desarrollo de derrames pleurales paraneumónicos^{5,11-14}.

En el estudio de Muñoz Almagro et al.¹⁴, realizado en el Hospital Sant Joan de Déu y publicado en 2008, se describe un incremento en la incidencia de derrame pleural paraneumónico entre el periodo prevacunal y el posvacunal. A favor de la vacuna, los autores describen una disminución de la resistencia a penicilina de los serotipos aislados, pero con una emergencia de los serotipos no vacunales.

En este sentido, Calbo et al.⁸ publicaron un estudio realizado en Terrassa (Barcelona) en el que detectan también un incremento en la incidencia de empiemas desde la introducción de la VCN7v.

Obando et al.¹⁵ obtuvieron resultados similares en dos estudios que evaluaban la epidemiología molecular de la ENI y el empiema en niños menores de 14 años, en dos grandes hospitales terciarios del sur de España. Hallaron un incremento significativo en la media de casos de empiema. El serotipo 1 era el predominante, y fue detectado en el 51% de los derrames pleurales.

En algunos trabajos, este aumento en la incidencia de derrames pleurales complicados se atribuye a un desplazamiento en los serotipos de neumococo causantes de neumonía, con un aumento de los serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, como el 1 y el 3, potencialmente más agresivos^{6,10,16,17}.

En nuestro trabajo describimos una incidencia de derrame pleural paraneumónico en niños de 2-14 años ingresados con NAC, con un IC del 95% de 13,95-31,15, una incidencia superior a la descrita en la época prevacunal^{8,15}.

Coincidimos con otros autores en que los reactantes de fase aguda no nos permiten predecir cuáles son las neumonías que se van a complicar con un empiema.

Nuestros datos permiten conjeturar un posible papel causal de la vacunación antineumocócica heptavalente y de la coinfección por *M. pneumoniae* en el desarrollo de derrame pleural paraneumónico.

No obstante, la relación de causalidad se debería estudiar y comprobar mediante ensayos epidemiológicos específicamente diseñados para tal fin, ya que el diseño de nuestro estudio no lo permitía.

M. pneumoniae tiene un papel desconocido y podría estar implicado en la existencia de picos epidémicos descritos en algunos serotipos.

No hay ensayos clínicos que estudien la asociación entre el desarrollo de derrame pleural y la coinfección de *M. pneumoniae* y *S. pneumoniae*.

Tampoco se ha publicado, de momento, ningún ensayo clínico que estudie la asociación entre la vacunación con VCN7v y el desarrollo de derrame pleural paraneumónico. A pesar de ello, creemos que la recomendación de nuevas vacunas frente a *S. pneumoniae* debe efectuarse con cautela, dada la experiencia observada. ■■■

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo «Neumonías» de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia. An Esp Pediatr. 1999; 50:189-195.
2. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med. 2002; 346: 430-437.
3. Sectish TC, Prober CG. Neumonía. En: Kliegman, Behrman, Jensen, eds. Staton. Nelson, tratado de pediatría, 17.^a ed. Madrid: Elsevier, 2006; 1.433.
4. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. Eur Respir J. 1997; 10: 1.150-1.156.
5. Byington CL, Spencer LY, Jonhson TA, Paving AT, Allen D, Mason E, et al. An epidemiological investigation as a sustained high rate of paediatric parapneumonic empyema; risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis. 2002; 34: 434-440.
6. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. Pediatrics. 2004; 113: 1.735-1.740.
7. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 499-504.
8. Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega 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: 867-872.
9. Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, Usher J, Tregnaghi P, Peeters P, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25: 370-372.
10. Hardie W, Bokulic R, García VF, Reising SF, Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. Clin Infect Dis. 1996; 22: 1.057-1.063.
11. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae among children in the Intermountain west: emergence of non vaccine serogroups, Pneumococcal serogroup emergence in children. Clin Infect Dis. 2005; 41: 21-29.
12. 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.
13. Pineda Solana V, Pérez Benito A, Domingo Puiggrosa M, Larramona Carrera H, Segura Porta F, Fontanals Aymerich D. Neumonía neumocócica bacteriémica. An Esp Pediatr. 2002; 57: 408-413.
14. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García J, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2008; 46: 174-182.
15. Obando I, Arroyo L, Sánchez-Tatay D, Tarragó D, Moreno D, Hausdorff W, et al. Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in southern Spain after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. Clin Microb Infect. 2006; 13: 347-349.
16. Postfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how? Curr Opin Infect Dis. 2004; 17: 177-184.
17. Singleton R, Hennesy T, Bulkow L, Hammit L, Zulz T, Harlburt D, 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: 1.784-1.791.