

# Bacteriemia neumocócica durante el año 2009 en un hospital pediátrico de nivel 2: características clínicas y microbiológicas

I. Úbeda Páez<sup>1</sup>, Á. Díaz Conradi<sup>1</sup>, L. Selva Jove<sup>2</sup>, C. Esteva Afonso<sup>2</sup>, C. Muñoz-Almagro<sup>2</sup>, O. Urraca Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Nens de Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital «Sant Joan de Déu». Esplugues de Llobregat (Barcelona)

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con hemocultivo positivo a *Streptococcus pneumoniae* durante el año 2009 en un hospital pediátrico de nivel 2.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de los pacientes pediátricos con hemocultivo positivo a neumococo desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2009. Se analizaron las siguientes variables: edad, vacunación antineumocócica conjugada heptavalente, antibioterapia previa, diagnóstico clínico, serotipo y sensibilidad antibiótica, así como la necesidad de ingreso hospitalario.

**Resultados:** Se detectaron 15 pacientes con hemocultivo positivo a *S. pneumoniae*. El 60% de los aislamientos se obtuvo en niños entre 3 y 36 meses de edad. El diagnóstico clínico más frecuente fue neumonía, con o sin derrame pleural (67%). El serotipo aislado más frecuentemente fue el 1 (40%). Todos los pacientes infectados por el serotipo 1 presentaban como manifestación clínica la neumonía. Todas las cepas aisladas fueron sensibles a penicilina y cefotaxima según los nuevos criterios del Clinical Laboratory Standards Institute (2008). El 80% de los serotipos aislados están incluidos en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, el 67% en la 10-valente y ninguno en la 7-valente.

**Conclusión:** Los serotipos más frecuentemente aislados productores de enfermedad neumocócica invasiva durante el año 2009 en nuestro centro son serotipos no incluidos en la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. Todos los serotipos aislados fueron sensibles a penicilina y cefotaxima.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

*Streptococcus pneumoniae*, enfermedad neumocócica invasiva, bacteriemia, neumonía y serotipificación neumocócica

## Abstract

**Title:** Bacteremia pneumococcal throughout 2009 in a level 2 children's hospital: clinical and microbiological characteristics

**Objective:** To study the clinical and microbiological characteristics of patients with positive blood culture for *Streptococcus pneumoniae* in 2009 in a pediatric level 2 hospital.

**Material and methods:** Retrospective observational study of pediatric patients with positive blood culture for *Streptococcus pneumoniae* from January 1<sup>st</sup> to December 31<sup>st</sup> 2009. We analyzed the following variables: age, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), previous antibiotic therapy, clinical diagnosis, serotype and antibiotic sensitivity and need for hospitalization.

**Results:** We identified 15 patients with positive blood culture for *S. pneumoniae* (60%) and were obtained in children aged between 3 and 36 months of age. The most common clinical diagnosis was pneumonia with or without pleural effusion (67%). Serotype 1 was the most frequently isolated serotype (40%). All serotype 1-infected patients had pneumonia as a clinical manifestation. All isolates were susceptible to penicillin and cefotaxime under the new criteria of the Clinical Laboratory Standards Institute (2008). 80% of the isolated serotypes are included in pneumococcal conjugate vaccine 13-valent, 67% in 10-valent and none in 7-valent.

**Conclusion:** The most frequently isolated invasive pneumococcal disease producing serotypes in our center in 2009 were serotypes not included in PCV7 and were sensitive to penicillin and cefotaxime.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

*Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, bacteremia, pneumonia and pneumococcal serotypes

Fecha de recepción: 05/01/11. Fecha de aceptación: 31/08/11.

Presentado en la modalidad de póster en la XV Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Los resultados del estudio global fueron presentados en mayo de 2010 en el Congreso de la Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica (SEIMC), como parte de un estudio prospectivo multicéntrico de 30 hospitales de Cataluña: «Vigilancia epidemiológica molecular de la enfermedad invasiva neumocócica en la población pediátrica», coordinado desde el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona bajo el título «Estudio clonal y distribución de serotipos aislados de *S. pneumoniae* productor de enfermedad invasiva en población pediátrica de Cataluña. Potencial impacto de las nuevas vacunas conjugadas». Muñoz-Almagro, et al.

**Correspondencia:** I. Úbeda Páez. Servicio de Pediatría. Hospital de Nens de Barcelona. Consell de Cent, 437. 08009 Barcelona. Correo electrónico: 35566iup@comb.cat

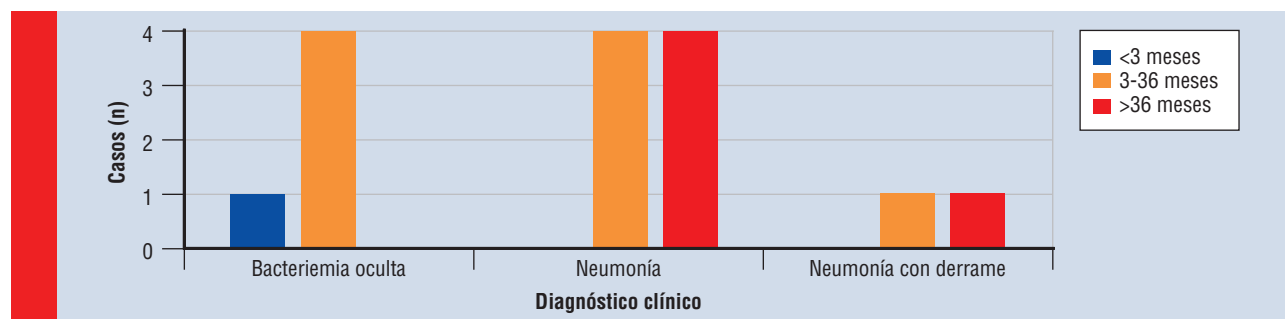


Figura 1. Manifestaciones clínicas (enfermedad neumocócica invasiva) de los pacientes con hemocultivo positivo a neumococo según la edad

## Introducción

La infección por *Streptococcus pneumoniae* puede producir desde infecciones respiratorias leves a enfermedades invasivas graves, como bacteriemia, neumonía y meningitis. Para producir una afección, es necesario que el neumococo colonice previamente la nasofaringe; es habitual la presencia de *S. pneumoniae* en la faringe en niños sanos (sobre todo en lactantes). Los factores asociados a mayores tasas de colonización nasofaríngea son una edad inferior a 2 años, la lactancia artificial, la asistencia a una guardería, el hacinamiento, la temporada invernal y el tabaquismo de los padres<sup>1,2</sup>.

La manifestación más común de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños es la bacteriemia, seguida de la neumonía, con o sin derrame pleural, y la meningitis. Las mayores tasas de ENI aparecen durante los primeros 2 años de vida (la incidencia máxima se da entre los 6 y los 11 meses de edad)<sup>3</sup>.

Hasta la fecha, se han identificado 92 serotipos neumocócicos. La identificación específica del tipo se basa en el polisacárido capsular, el principal componente antigénico protector que rodea la pared celular. La virulencia está determinada por la presencia, la composición y la cantidad de este polisacárido capsular antifagocítico. El desarrollo de la enfermedad neumocócica se relaciona tanto con la virulencia del serotipo como con la ausencia de anticuerpos específicos para el serotipo del patógeno invasor.

En 2000 se autorizó en Estados Unidos la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente (VNC7). En España está disponible desde 2001, aunque no está financiada por la sanidad pública, excepto en Madrid, que la incluyó en el calendario de vacunación en noviembre de 2006. La VCN7 contiene polisacáridos capsulares purificados de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Esta vacuna cubría más del 80% de los casos de ENI registrados en 1999 en el laboratorio de referencia de neumococo del Instituto de Salud Carlos III, que son además los que muestran mayores tasas de resistencia a los antibióticos<sup>4</sup>.

Tras la disponibilidad de la vacuna se ha comprobado una disminución de la incidencia de ENI, aunque se ha podido constatar que ha vuelto a aumentar recientemente hasta valores parecidos a la época prevacunacional, a expensas de serotipos no

vacunales, entre ellos el 19A y el 6A<sup>5,6</sup>. La política antibiótica empleada facilita la diseminación de clonas multirresistentes que expresan estos serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, aunque esta explicación no justifica el aumento de serotipos sensibles, como el serotipo 17<sup>8</sup>.

La transformación genética puede permitir que algunas cepas de la vacuna adquieran genes que codifican para cápsulas que no pertenecen a la vacuna (intercambio capsular).

El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos con hemocultivo positivo a *S. pneumoniae* durante el año 2009 en el Hospital de Nens de Barcelona, donde se contabilizaron 100.889 visitas en el servicio de urgencias durante ese año. Este hospital atiende a pacientes de 0-16 años de edad del área del Eixample Dret, un barrio céntrico de la ciudad de Barcelona.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional analizando las características de los pacientes con un hemocultivo positivo desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre del mismo año.

En el servicio de urgencias de nuestro hospital, se practicó un hemocultivo a todos los niños menores de 3 meses con fiebre, así como a los que presentaban fiebre sin foco (>39,5 °C de temperatura axilar) y mal estado general, independientemente de la edad y del estado de vacunación antineumocócica. Las variables estudiadas son: edad, vacunación antineumocócica con VCN7, toma de antibiótico los últimos 3 meses, diagnóstico clínico, sensibilidad antibiótica<sup>9</sup>, necesidad de ingreso (según la edad, las alteraciones analíticas y/o la afectación del estado general), factores de riesgo de ENI, según la Academia Americana de Pediatría, y serotipificación.

La serotipificación rápida se realizó en el Departamento de Microbiología Molecular del Hospital Sant Joan de Déu, mediante reacción en cadena de la polimerasa Multiplex específica de 20 serotipos (1-3-5-7-19A-19FBC-14-15BC-4-6A-6B-8-9V-18CB-23A-23F). Las cepas con otros serotipos no identificados por la técnica de Real-Time fueron serotipificadas mediante una técnica convencional (reacción de Quellung) en el laboratorio de

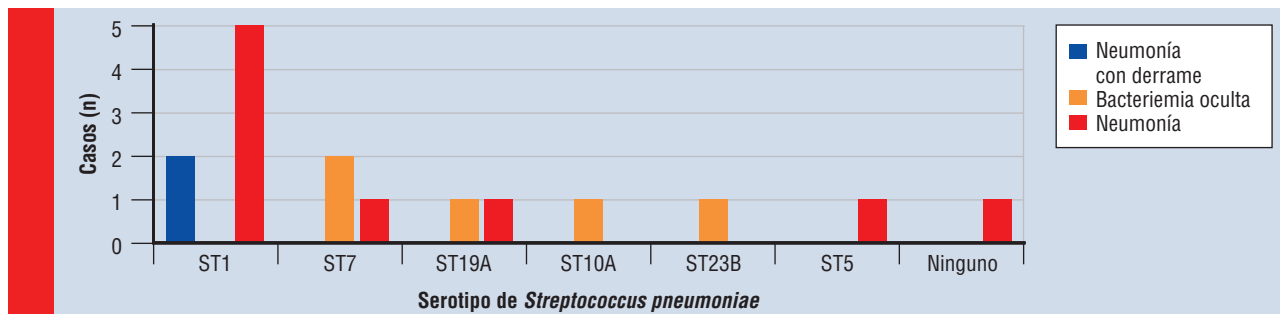


Figura 2. Manifestaciones clínicas (enfermedad neumocócica invasiva) distribuidas por serotipos

referencia de neumococo del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda (Madrid).

## Resultados

Durante el año 2009 se atendieron en el servicio de urgencias 100.889 consultas. Siguiendo los protocolos establecidos, se realizaron 2.279 hemocultivos (un 2,3% del total de casos; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,24-2,27), obteniéndose un resultado positivo en 33 (1,4%; IC del 95%: 1,04-2,02), de los cuales el 45% (15 pacientes) correspondió a *S. pneumoniae*.

Las edades de los 15 pacientes con hemocultivo positivo a neumococo oscilaron entre los 2 meses y los 7 años (una media de 32 meses). Se analizaron los resultados en cada uno de los tres grupos de edad: <3 meses (1 caso), 3-36 meses (9 casos) y >36 meses (5 casos).

Los diagnósticos clínicos fueron: neumonía con derrame y/o empiema (2 pacientes [13,3%]), neumonía (8 pacientes [53,3%]) y bacteriemia oculta (5 pacientes [33,3%]) (figura 1).

Cabe destacar que no se detectó ningún caso de meningitis neumocócica.

La mayor tasa de ENI se obtuvo en el grupo de edad de 3-36 meses (60%).

El único caso de ENI en menores de 3 meses correspondió a una bacteriemia oculta.

El 53% de los pacientes había recibido la VNC7 (dos o más dosis), y en este grupo la neumonía era la patología más prevalente (63%), mientras que en el grupo de no vacunados las tres patologías se distribuyeron por igual. No se pudo constatar ningún caso de neumonía con derrame y/o empiema en los pacientes vacunados.

Un 47% de los pacientes había recibido antibioticoterapia previa (amoxicilina) y sólo un caso tenía un factor de riesgo (IgG<sub>2</sub> baja).

Los serotipos encontrados fueron: ST1 (7 casos [46,6%]), ST7 (3 casos [20%]), ST19A (2 casos [13,3%]), ST23B (1 caso [6%]),

ST5 (1 caso [6%]), ST10A (1 caso [6%]). Todos los serotipos eran no vacunales.

Entre los pacientes vacunados, el serotipo más frecuentemente observado fue el ST1 (3 casos [37,5%]), seguido de los serotipos 19A, 23B, 5, 10A y 7, repartidos en las mismas proporciones (1 caso cada uno).

En los pacientes no vacunados predomina también el ST1 (4 casos [57%]), seguido de los serotipos 7 y 19A.

Debido al tamaño reducido de la muestra, los datos obtenidos no son estadísticamente significativos ( $p=1$ , según la prueba exacta de Fisher).

El ST1 fue la causa del 100% de las neumonías con derrame y/o empiema y del 62,5% de las neumonías sin derrame. Los otros serotipos causantes de neumonía fueron ST7, ST5 y ST19A (un 9% cada uno) (figura 2).

La bacteriemia oculta estuvo causada en el 40% de los casos por el ST7, y en el 60% restante por los serotipos 19A, 10A y 23 B (un 20% cada uno) (figura 2).

Estos datos tampoco fueron significativos ( $p=0,203$ ).

Todos los neumococos aislados fueron sensibles a penicilina y cefotaxima, y un 14% resistentes a eritromicina (según los criterios CLSI 2008).

La evolución fue favorable en todos los pacientes. Los pacientes que requirieron ingreso fueron tratados con cefotaxima 150 mg/kg/día i.v., o amoxicilina-ácido clavulánico 100 mg/kg/día i.v. (durante un mínimo de 7 días), y el 40% de los pacientes con bacteriemia que no precisaron ingreso hospitalario (IC del 95%: 16,3-67,7) realizaron tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico 80 mg/kg/día v.o. durante 10 días.

## Discusión

En nuestro estudio hemos diferenciado tres grupos de edad (<3, 3-36 y >36 meses), siguiendo el protocolo de nuestro hospital del manejo del niño con fiebre sin foco (basado en los criterios de Rochester y la escala de Yale).

Más de la mitad de nuestros pacientes (54%) ha recibido la VCN7 y, a pesar de ello, ha crecido *S. pneumoniae* en el hemocultivo.

En todos los casos los serotipos son no vacunales, por lo que no se ha producido ningún fallo vacunal, y los diagnósticos más frecuentes son neumonía y bacteriemia oculta.

Cabe resaltar, como se observa en múltiples estudios, que el aumento de los serotipos no vacunales provoca un cambio epidemiológico en cuanto a los serotipos productores de ENI. Este fenómeno no sólo está relacionado con la vacuna, sino con los factores del propio neumococo, como el intercambio capsular.

En algunos centros ha disminuido el uso de hemocultivo en los niños vacunados con VNC7. En nuestro caso, hemos aislado *S. pneumoniae* en sangre tanto en niños con fiebre sin foco (bacteriemia oculta) como en niños con neumonía, por lo que nos parece prudente continuar con la práctica tradicional de seguir realizando hemocultivos a los lactantes febriles a pesar de haber recibido la VCN7, ya que el aislamiento del neumococo y su posterior antibiograma ayuda al clínico a establecer el tratamiento de estos pacientes<sup>10</sup>.

Las bacteriemias son más frecuentes en la franja de edad inferior a 36 meses, lo cual no implica la necesidad de un ingreso hospitalario, pero sí de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para evitar posteriores complicaciones.

Llama la atención que todas las neumonías, y las neumonías con derrame y/o empiema, estén producidas por el mismo serotipo (ST1), hecho corroborado por otros autores.

Actualmente (junio de 2010) existen dos vacunas antineumocócicas conjugadas que amplían la cobertura en la prevención de la ENI. Son la 10-valente (VNC10), que contiene los serotipos adicionales 1, 5 y 7F, y la 13-valente (VNC13), que además de los 10 serotipos previos de la otra vacuna, contiene también los serotipos 3, 6A y 19A.

Del total de serotipos aislados en el hemocultivo, 12 están incluidos en la vacuna 13-valente (80%) y 10 (67%) en la 10-valente.

La vacuna 13-valente, ya en el mercado, cubrirá la mayor parte de los serotipos causantes de ENI.

En nuestro estudio todos los aislados fueron sensibles a penicilina y cefotaxima, lo que tiene poco valor, ya que la muestra es pequeña y se han utilizado los nuevos puntos de corte para considerar una cepa no sensible a la penicilina. No obstante,

los datos de otros trabajos indican que los serotipos no vacunales de reemplazo tienen una sensibilidad a penicilina mayor que los serotipos incluidos en la VNC7<sup>11</sup>.

Creemos necesario establecer una vigilancia epidemiológica neumocócica con el fin de detectar los serotipos productores de ENI, independientemente de la vacuna implementada. ■

## Bibliografía

1. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 144-154.
2. Raymond J, Le Thomas I, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Berche P. Sequential colonization by Streptococcus pneumoniae of healthy children living in an orphanage. J Infect Dis. 2000; 101: 1.983-1.988.
3. Méndez M, Montraveta M, Rodrigo C. Infecciones por Streptococcus pneumoniae. En: Delgado Rubio A, ed. Enfermedades infecciosas en pediatría. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. 2009; 199-207.
4. Fenoll A, Asensi G, Jado I, Berrón S, Camacho MT, Ortega M, Casal J. Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes. J Antimicrob Chemother. 2002; 50 Supl 2: 13-19.
5. Techasaensiri C, Messina AF, Katz K, Ahmad N, Huang R, McCracken GH Jr. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. Pediatr Infect Dis J. 2010; 294-380.
6. Fernández de Sevilla M, Muñoz-Almagro C, Esteva C, Hernández-Boul S, Gené A, García García JJ. Alta incidencia de enfermedad neumocócica invasora (EIN) en Barcelona, España. Pediatr Infect Dis J. 2009; 410 e 131.
7. Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI; and Members of the Massachusetts Department of Public Health. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29(4): 289-293.
8. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2008; 46(2): 174-182.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Institute, 2008; document M100-S18.
10. Alter SJ. Infecciones neumocócicas. Pediatr Rev. 2009; 30(5): 155-164.
11. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009; 47(4): 1.012-1.020.