



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Evolución de la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en líquido pleural en la Comunidad de Madrid entre los años 2007 y 2018



Juan Carlos Sanz^{a,*}, Sara de Miguel^b, María Ordobás^b y Luis García Comas^b

^a Unidad de Microbiología Clínica, Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid; Centro de Especialidades Médicas Vicente Soldevilla, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^b Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2020

Aceptado el 8 de febrero de 2020

On-line el 18 de marzo de 2020

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Serotipos

Líquido pleural

R E S U M E N

Introducción: El objetivo de este estudio es describir la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido pleural en la Comunidad de Madrid entre los años 2007 y 2018.

Métodos: Se estudiaron las cepas de episodios de enfermedad neumocócica invasiva aisladas en la Comunidad de Madrid durante el periodo 2007-2018. La frecuencia de serotipos en líquido pleural se comparó con la observada en otras muestras.

Resultados: Se procesaron 6.115 cepas invasivas de neumococo; de ellas, 182 (3%) se aislaron en muestras de líquido pleural. El 70,9% de los aislados pertenecía a alguno de los 6 siguientes serotipos: 1, 3, 19A, 8, 7F y 5. Los serotipos 3 y 8 aumentaron de manera significativa: pasaron del 9,6 al 30,8%, y del 5,3% al 20,5%, respectivamente, entre los periodos 2007-2010 y 2015-2018.

Conclusión: Los serotipos 3 y 8 son causas importantes de infección del líquido pleural en nuestra área en la actualidad.

© 2020 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Evolution of the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated in pleural fluid in the Madrid Autonomous Community between the years 2007-2018

A B S T R A C T

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Serotypes

Pleural fluid

Introduction: The aim of this study was to describe the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in isolates from pleural fluid in the Madrid Autonomous Community between the years 2007-2018.

Methods: Invasive pneumococcal disease strains isolated during the period 2007-2018 were studied. The frequency of serotypes from pleural fluid was compared with that observed in other samples.

Results: A total of 6,115 pneumococcal invasive isolates were processed. Of them, 182 (3%) were isolated from pleural fluid. A total of 70.9% of isolates belonged to some of the following 6 serotypes: 1, 3, 19A, 8, 7F and 5. The serotypes 3 and 8 increased significantly from 9.6% to 30.8%, and from 5.3% to 20.5%, respectively, over the periods 2007-2010 to 2015-2018.

Conclusions: Pneumococcal serotypes 3 and 8 are currently significant causes of infection of pleural fluid in our region.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.sanz@salud.madrid.org (J.C. Sanz).

Introducción

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) viene definida desde el punto de vista microbiológico por la detección de *Streptococcus pneumoniae* en muestras clínicas habitualmente estériles. A pesar de que existen numerosos serotipos de *S. pneumoniae*, solo un limitado número de ellos ocasiona la mayoría de las infecciones. La distribución de serotipos de neumococo difiere en función de la enfermedad, del tipo de muestra clínica estudiada y de la región geográfica. *S. pneumoniae* es causante de un amplio espectro de enfermedades y constituye una importante causa de empiema¹.

El mayor o menor tropismo de ciertas cepas por el líquido pleural puede hacer variar la frecuencia de los diferentes serotipos detectados en casos de empiema. Los serotipos aislados en líquido pleural varían en función de las políticas de vacunación. En España, en el año 2001 se comercializó la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7) frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. En 2006, la Comunidad de Madrid la incluyó en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles y en 2010 fue reemplazada por la vacuna VCN13, que añade a la VCN7 los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. En 2012, la VCN13 se retiró del programa de vacunación infantil y continuó recomendándose de forma individual. En 2015, la Comunidad de Madrid volvió a incluir la VCN13 en su calendario sistemático de inmunización².

La ENI es una enfermedad de declaración obligatoria en la Comunidad de Madrid y el Laboratorio Regional de Salud Pública actúa como centro de referencia para el serotipado y monitorización de la sensibilidad antibiótica. El objetivo de este trabajo es describir la evolución en la distribución de serotipos en aislamientos de líquido pleural y su tropismo por este tipo de muestra en pacientes de todas las edades de la Comunidad de Madrid entre los años 2007 y 2018.

Métodos

Se estudiaron las cepas de episodios de ENI remitidas al Laboratorio Regional de Salud Pública por los hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid durante el periodo 2007-2018. El serotipado se realizó mediante aglutinación por látex (Pneumotest-Latex) y test de Quellung, empleando antisueros específicos (Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca). La determinación de sensibilidad antibiótica frente a penicilina, eritromicina y levofloxacino se determinó mediante E-test (bioMérieux, Francia) siguiendo los criterios de interpretación de EUCAST³ (concentración mínima inhibitoria frente penicilina $\leq 0,06$ mg/L sensible y >2 mg/L resistente; eritromicina $\leq 0,25$ mg/L sensible y $>0,5$ mg/L resistente y levofloxacino $\leq 0,001$ mg/L sensible y >2 mg/L resistente). La frecuencia de serotipos procedentes de muestras de líquido pleural se comparó con la observada en otras muestras habitualmente estériles (tales como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, líquido articular, líquido pericárdico, etc.) mediante el test de χ^2 y el *odds ratio* (OR) con un nivel de confianza del 95%. La evolución a lo largo del tiempo (cuatrienios

2007-2010, 2011-2014 y 2015-2018) se analizó por la prueba de χ^2 de tendencia lineal.

Resultados

Se procesaron 6.115 cepas invasivas de neumococo, de las cuales 182 (3%) se aislaron en muestras de líquido pleural (70 de ellas en niños y 112 en mayores de 18 años). El 95,6% de estas cepas se identificaron a nivel de serotipo (27 serotipos distintos) y el 4,4% solo a nivel de serogrupo (3 serogrupos distintos). En el 70,8% de los aislamientos de líquido pleural se identificó alguno de los 6 serotipos siguientes: 1 (22,0%), 3 (19,2%), 19A (11,5%), 8 (8,8%), 7F (4,9%) y 5 (4,4%). Entre ellos, 2 serotipos presentaron una frecuencia de aparición en líquido pleural mayor que en otras localizaciones ($p < 0,001$), con un mayor tropismo por esta localización: 1 (OR: 3,63; IC 95%: 2,52-5,23) y 3 (OR: 2,33; IC 95%: 1,60-3,41). La **tabla 1** muestra la proporción de cepas aisladas en líquido pleural de los serotipos más frecuentes en esta muestra sobre el total de casos de ENI de cada uno de ellos. Los serotipos 1, 3 y 5 se aislaron en más del 5% en líquido pleural respecto al total de cepas causantes de ENI. La frecuencia del total de cepas aisladas en líquido pleural disminuyó a lo largo del periodo de estudio ($p < 0,001$) (**tabla 2**). Entre los 6 serotipos más frecuentes, el 1, el 5, el 19A y el 7F descendieron (no hubo ningún aislado de los serotipos 1, 5 ni 7F, y solo uno del 19A en el periodo 2015-2018) y la disminución de la frecuencia (en términos de proporciones) alcanzó significación estadística en los 2 primeros. Por el contrario, los serotipos 3 y 8 aumentaron en frecuencia de forma estadísticamente significativa (alcanzaron porcentajes en líquido pleural durante 2015-2018 del 30,8% y del 23,1%, respectivamente). Ambos serotipos se aislaron sobre todo en adultos (en el caso del serotipo 3, 21 cepas en adultos de un total de 35 y en el del serotipo 8, 14 cepas en adultos de un total de 16).

Entre las 182 cepas aisladas en líquido pleural, 37 (20,3%) mostraron sensibilidad intermedia a la penicilina y 3 (1,6%) fueron resistentes a este antibiótico; 2 (1,1%) presentaron sensibilidad intermedia a eritromicina y 47 (25,8%) fueron resistentes y, por último, 8 (4,4%) fueron resistentes a levofloxacino. De los aislamientos del serotipo 19A, 20 (95,2%) fueron no sensibles a penicilina (13 de ellos [61,9%] aislados en el periodo 2007-2010 y solo 1 [4,8%] en el 2015-2018) y todos eran resistentes a eritromicina. En el serotipo 8, 4 (25,0%) y 3 (18,8%) de las cepas fueron resistentes a eritromicina y levofloxacino, respectivamente.

Discusión

En la época previa al uso de vacunas conjugadas (1997-2000) los serotipos cubiertos por la VCN7 suponían en España entre la mitad y un tercio de los aislamientos en líquido pleural. A nivel nacional, en el periodo poscomercialización de la VCN7 (2001-2008) se observó una importante disminución de estos serotipos en líquido pleural con un incremento de otros, como el 1, el 3 y el 19A⁴, no incluidos en la VCN7, pero sí en la VCN13 y que parecen

Tabla 1
Serotipos más frecuentes de *Streptococcus pneumoniae* aislados en líquido pleural de casos de enfermedad neumocócica invasiva. Comunidad de Madrid. Periodo 2007-2018

Serotipo	Muestras habitualmente estériles N.º de cepas	Origen de la cepa		
		n	Líquido pleural (%)	χ^2
1	467	40	8,57	$p < 0,001$
3	584	35	5,99	$p < 0,001$
19A	535	21	3,93	NS
8	858	16	1,86	NS
7F	345	9	2,61	NS
5	143	8	5,59	NS

Tabla 2Evolución de los principales serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en líquido pleural de casos de enfermedad neumocócica invasiva. Comunidad de Madrid. Periodos 2007-2010, 2011-2014 y 2015-2018

Serotipos		Total	2007-2010	2011-2014	2015-2018	Tendencia de p ^a
1	n	182	94	49	39	<0,01
	%	3,0	3,8	3,2	1,9	
	OR ^b		1	0,82	0,48	
3	n	40	32	8	0	<0,01
	%	22,0	34,0	16,3	0,0	
	OR ^c		1	0,38	–	
19A	n	35	9	14	12	<0,01
	%	19,2	9,6	28,6	30,8	
	OR ^c		1,0	3,8	4,2	
8	n	21	14	6	1	0,054
	%	11,5	14,9	12,2	2,6	
	OR ^c		1	0,8	0,15	
7F	n	15	5	2	8	<0,01
	%	8,2	5,3	4,1	23,1	
	OR ^c		1	0,76	5,34	
5	n	9	5	4	0	NS
	%	4,0	5,3	8,2	0,0	
	OR ^c		1	1,58	–	
Total	n	8	8	0	0	<0,05
	%	4,4	8,5	0,0	0,0	
	OR ^c		1	0	0	
Total	n	182	94	49	39	<0,01
	%	3,0	3,8	3,2	1,9	
	OR ^c		1	0,82	0,48	

^a χ^2 de tendencia lineal.^b Odds ratio respecto al total de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva.^c Odds ratio respecto al total de serotipos aislados en líquido pleural.

mostrar un marcado tropismo por el tejido pleural⁵. Otros serotipos cubiertos por la VCN13, como el 5 y el 7F, también han predominado en este tipo de infección⁶. En la era pre-VCN13, los serotipos incluidos en esta vacuna constituían la causa más común de efusión paraneumónica pediátrica^{5,7}. Tras la introducción de la VCN13, se produjo una reducción de la infección de líquido pleural con la caída de estos serotipos vacunales y con una tendencia al aumento de los no vacunales⁸, pero sin detectarse por el momento un claro reemplazo⁵.

En este estudio se ha observado un descenso en los niveles de infección neumocócica de líquido pleural desde 2007. Seis serotipos (1, 3, 19A, 8, 7F y 5) representaron más de 3/4 partes de los aislamientos en líquido pleural en el periodo estudiado. La evolución de los serotipos 1 y 3 cobra una gran importancia, puesto que ambos mostraron un mayor tropismo por esta localización. El serotipo 1 presentó una disminución muy marcada tras la introducción de la VCN13: pasó de constituir 1/3 de los casos en el periodo 2007-2010 a no tener ningún caso en 2015-2018. El importante descenso de este serotipo en la infección del líquido pleural también ha sido observado en otros estudios⁸. Otro serotipo en descenso es el 5, que desapareció a partir de 2011, quizá debido a factores epidémicos cíclicos y no solo directamente a causa de la vacuna⁹. Por otra parte, resulta llamativo el incremento del serotipo 3, que aumentó en frecuencia pese a estar incluido en la vacuna VCN13. En algunos estudios, se ha propuesto una eficacia reducida de la VCN13 frente a este serotipo¹⁰, lo que podría motivar en cierto modo esta tendencia.

Aunque en conjunto se ha observado un descenso generalizado en los niveles de infección neumocócica del líquido pleural desde 2007, con una disminución importante en la frecuencia del serotipo 1, el incremento de los serotipos 3 y 8 (entre los 2 representaron la mitad de los casos en 2015-2018) es un problema que tener en cuenta. Estos 2 serotipos presentan una elevada incidencia en la Comunidad de Madrid, en especial entre pacientes adultos³.

Es preciso resaltar la alta tasa de resistencia a eritromicina y no sensibilidad a penicilina en aislados de líquido pleural del serotipo 19A. Este hecho puede dificultar su tratamiento. Afortunadamente la frecuencia de este serotipo está disminuyendo tras la introducción de la VCN13. Lo observado en líquido pleural es equiparable a lo que sucede en general en el conjunto de la ENI, con una disminución asociada a la eliminación de los serotipos vacunales y un aumento de otros no vacunales, como el serotipo 8.

Conflicto de intereses

JCS ha asistido a congresos financiados por Pfizer.

Bibliografía

- Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: A nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:857–64.
- Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordoñez Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:612–20.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.2. 2020 [consultado 6 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Gimenez MJ, Robledo O, Granizo JJ, et al. Serotype distribution and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pleural fluid in Spain from 1997 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5387–90.
- Azzari C, Serranti D, Nieddu F, Moriondo M, Casini A, Lodi L, et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006-2018. *Vaccine.* 2019;37:2704–11.
- De Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, Raes M, Smet J, Smeesters PR, et al. Pneumococcal etiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2014;9:e89013.
- Slinger R, Hyde L, Moldovan I, Chan F, Pernica JM. Direct *Streptococcus pneumoniae* real-time PCR serotyping from pediatric parapneumonic effusions. *BMC Pediatr.* 2014;14:189.

8. Díaz-Conradi A, Hernández S, García-García JJ, Muñoz-Almagro C, Moraga-Llop F, Ciruela P, et al. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:517–24.
9. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: Short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:1524–30.
10. Silva-Costa C, Brito MJ, Pinho MD, Friães A, Aguiar SI, Ramirez M, et al. Pediatric complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in 13-valent pneumococcal conjugate vaccines Portugal, 2010–2015. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:1307–14.