



ORIGINAL

Infección neumocócica en pacientes oncohematológicos tras la introducción de la vacuna conjugada

M. Pérez de la Blanca-Burgos^{a,*}, A. Viloslada-Gelabert^a, M. Garau-Colom^b,
A. González-Micheloud^a, M.C. Gallegos-Álvarez^b y A. Payeras-Cifre^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llátzer, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Son Llátzer, Palma de Mallorca, España

Recibido el 9 de febrero de 2012; aceptado el 6 de junio de 2012

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Streptococcus pneumoniae;
Cáncer;
Vacuna conjugada;
Neumococo;
Enfermedad oncológica

Resumen

Objetivo: Precisar la clínica y los serotipos predominantes en las infecciones neumocócicas incidentes en pacientes oncohematológicos tras la introducción de la vacuna conjugada heptavalente.

Pacientes y métodos: Serie de casos prospectiva (enero 2006- mayo 2011) de la totalidad de casos de infección, incidentes en pacientes oncohematológicos de más de 17 años de edad, en los que se aisló *Streptococcus pneumoniae*.

Resultados: Se detectaron 131 episodios de infección neumocócica, incidentes en 122 pacientes (mediana de edad: 67 años). El 50% se relacionó con atención sanitaria/nosocomial. El 39,7% fueron neumonías y el 45,1% infecciones del tracto respiratorio bajo sin condensación radiológica. Con respecto a los 803 casos de infección neumocócica, incidentes durante el mismo periodo en pacientes sin enfermedad oncohematológica, los pacientes oncohematológicos fueron más frecuentemente varones ($p < 0,001$), presentaron neumonías con índices de FINE más altos ($p < 0,001$), una mortalidad no atribuible a la infección menor ($p < 0,006$) y una mayor probabilidad de sensibilidad disminuida a levofloxacino ($p = 0,043$). Predominaron los serotipos no vacunales.

Conclusiones: Las infecciones neumocócicas incidentes en pacientes oncohematológicos se presentan predominantemente en varones, afectos de cánceres de pulmón. Se relacionan con la atención sanitaria, pero no con exposición reciente a quimioterapia o neutropenia. Tras la introducción de la vacuna pediátrica heptavalente conjugada predominan los serotipos no vacunales.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaperezdela@hotmail.com (M. Pérez de la Blanca-Burgos).

KEYWORDS

Streptococcus pneumoniae;
Cancer;
Conjugate vaccine;
Pneumococcal;
Oncology illness

Pneumococcal infections in oncohematological patients after the introduction of conjugate vaccine**Abstract**

Objectives: To know the symptoms and predominant serotypes of pneumococcal infection in patients with oncohematological illness after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Patients and methods: A prospective study (january 2006-may 2011) was made of all the incident cases of infection in oncohematological patients over 17 years of age in whom *Streptococcus pneumoniae* was isolated.

Results: A total of 131 episodes of incident cases of pneumococcal infection in 122 patients (median age of 67 years) were detected. Of these, 50% were related to health/nosocomial care ($P<.001$), 39.7% pneumonias and 45.1% lower respiratory tract infections, without radiological condensation. In comparison to the 803 incident cases of pneumococcal infection during the same period as in patients without oncohematological disease, the oncohematological patients were more frequently males ($P<.001$), had pneumonia episodes with higher FINE scores ($P<.001$), lower risk of death non-directly associated with pneumococcal infection ($P=.006$) and showed reduced susceptibility to levofloxacin ($P=.043$). Non-vaccine serotypes predominated.

Conclusions: Pneumococcal infections in oncohematological patients are more frequent in males, mainly with lung neoplasms. They are health care related, but not related to chemotherapy or neutropenia. After the introduction of heptavalent conjugate vaccines in pediatrics, the non-vaccine serotypes predominate.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 1.000.000 de niños mueren por enfermedad neumocócica al año, la mayoría en los países en desarrollo¹. También *S. pneumoniae* es el principal causante de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (40% de los ingresos hospitalarios en adultos por dicho motivo)^{2,3}. Actualmente se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente, que incluye a los 23 serotipos que provocan el 90% de las infecciones graves, en pacientes mayores de 65 años y en aquellos afectos de enfermedades crónicas o con inmunosupresión. En el año 2000 en EE. UU. se aprobó la vacuna pediátrica heptavalente conjugada (VCN-7), que contiene polisacáridos conjugados de 7 de los más de 90 serotipos conocidos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F); a partir de junio de 2001 se autorizó su utilización en España. La vacunación rutinaria con la VCN-7 condicionó el descenso de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños de forma directa y, en adultos de forma indirecta, disminuyendo también las tasas de neumonía y otitis⁴⁻⁹. Además, la vacunación con VCN-7 tuvo consecuencias sobre el estado del portador nasofaríngeo, reemplazándose los serotipos incluidos en la vacuna por otros serotipos, así como sobre las cepas productoras de enfermedad^{7,10,11}. Por otra parte, se han publicado datos que sugieren cambios en la forma de presentación clínica y de la gravedad de la enfermedad neumocócica invasiva, con infecciones más frecuentes en individuos más jóvenes y con una mayor tasa de complicaciones como el empiema^{7,12,13}. Se sabe que algunas situaciones clínicas y los estados de inmunosupresión

son factores de riesgo para la adquisición de infección por neumococo en niños y adultos^{14,15}. Parecidos cambios epidemiológicos a los descritos tras la introducción de la VCN-7 se han observado también en algunos grupos de pacientes inmunodeprimidos, tales como los infectados por VIH, o en otros pacientes en riesgo, como sería el caso de los afectos de anemia de células falciformes^{5,13,15-17}. Los pacientes con afecciones oncohematológicas constituyen un grupo de alto riesgo para padecer infecciones neumocócicas^{15,16,18}. Pocos trabajos han estudiado las consecuencias de la vacunación pediátrica con VCN-7 en este grupo de población^{5,16}.

Este estudio se propuso conocer las características clínicas de la infección neumocócica en pacientes con enfermedad oncohematológica incidente en nuestro medio tras la introducción de la VCN-7 en pediatría, describir los serotipos predominantes, así como su sensibilidad a los antimicrobianos.

Pacientes y métodos

Se trata de una serie de casos prospectiva en la que se introdujeron todos los episodios de infección neumocócica incidentes en pacientes con enfermedad oncohematológica atendidos desde enero de 2006 hasta mayo de 2011 (periodo posvacunal), tanto en el ámbito de la hospitalización, como en el del hospital de día de nuestro centro, que atiende a una población de 220.000 habitantes y dispone de servicios de Oncología y de Hematología, los cuales comparten una unidad de hospitalización y un hospital de día.

Se incluyeron todos los episodios de infección neumocócica, definida como el aislamiento de *S. pneumoniae* en cualquier muestra proveniente de pacientes de más de 17 años de edad con antecedente de enfermedad oncohematológica

¿Qué sabemos?

Tras la autorización de la aplicación en niños de la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada se ha observado en diversas poblaciones de pacientes un descenso en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva tanto en niños como en adultos, una disminución de las tasas de neumonía y otitis y, una disminución en las infecciones causadas por los serotipos incluidos en la vacuna. Sin embargo, son escasos los datos disponibles en pacientes oncohematológicos.

¿Qué aporta este artículo?

La infección neumocócica incidente en los pacientes oncohematológicos incluidos en este estudio afectó predominantemente a varones, sobre todo como infección del tracto respiratorio bajo. Frecuentemente fueron infecciones nosocomiales o en relación con cuidados sanitarios. No se relacionaron con la administración de quimioterapia ni con neutropenia, y no mostraron una mayor tasa de complicaciones ni de mortalidad. Los serotipos predominantes fueron distintos a los incluidos en la vacuna.

Los Editores

activa o inactiva. Los datos se extrajeron de una base de datos de infección neumocócica cumplimentada conjuntamente de manera prospectiva desde enero de 2006 por los servicios de Microbiología y de Medicina Interna. Se excluyeron aquellos episodios con aislamientos positivos sin clínica atribuible considerados como colonizaciones.

Una neoplasia fue considerada como activa cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios: *a*) nuevo diagnóstico o recidiva de una neoplasia previa durante el ingreso por la infección neumocócica; *b*) cirugía, quimioterapia y/o radioterapia en los 6 meses previos a la infección, y *c*) neoplasia sin tratamiento por rechazo del paciente o tributario de tratamiento paliativo por criterio médico.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables:

- Demográficas: género y edad.
- Origen de la infección: 1) comunitaria: si no existía contacto previo con el ámbito sanitario; 2) asociado a cuidados sanitarios: siempre que presentara cualquiera de los siguientes criterios de riesgo: *a*) tratamiento intravenoso domiciliario autoadministrado o no, o cuidado de heridas o úlceras por personal especializado en los 30 días previos; *b*) atención hospitalaria, hemodiálisis o quimioterapia por vía intravenosa en los 30 días previos; *c*) hospitalizaciones previas de 2 o más días, durante los 90 días anteriores al episodio infeccioso actual, y *d*) vivir en una residencia asistida u hospital de larga estancia, y 3) nosocomial: diagnóstico de la infección después de un mínimo de 48 h desde el ingreso hospitalario. En caso de

un traslado desde otro hospital, se consideró el tiempo desde el día del ingreso en el primer centro.

- Clínico-epidemiológicas: tabaquismo y alcoholismo (se consideró consumo activo si el paciente tenía un periodo de abstinencia inferior a un año), tratamiento antibiótico en los 6 meses previos a la infección neumocócica, vacunación frente a neumococo con la vacuna polisacárida 23-valente, localización de la infección, estadio de FINE¹⁹ en el caso de las neumonías, grado de comorbilidad medido por el índice de Charlson, tipo de tumor (sólido o hematológico), evidencia de metástasis a distancia, neutropenia en el momento de la infección (neutropenia moderada: cifra total de neutrófilos en sangre periférica <1.000 células/mm³, neutropenia grave <500 células/mm³) y tiempo transcurrido desde la última dosis de quimioterapia.
- Exploraciones complementarias: hemocultivos, cultivos de esputo o de otras muestras estériles o no estériles, antígeno neumocócico en orina o en otros líquidos, patrón en la radiología de tórax.
- Complicaciones y evolución: derrame pleural, empiema, intubación orotraqueal, ventilación mecánica no invasiva, shock séptico, metástasis sépticas a distancia, mortalidad global durante la hospitalización y la relacionada con la propia infección neumocócica.
- Información microbiológica: antibiograma y serotipado de las cepas de neumococo aisladas (desde enero de 2009 todos los aislamientos de *S. pneumoniae* se remiten de forma sistemática al Laboratorio de Referencia de Neumococos, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III). La identificación de *S. pneumoniae* se realizó mediante la observación en agar sangre de colonias alfa hemolíticas, catalasa negativas y sensibles a optoquina; en los casos dudosos se recurrió a la prueba de solubilidad en bilis y a la aglutinación con partículas de látex revestidas de antisuero específico Slidex pneumo-kit® (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France). Se estudió la sensibilidad a penicilina, amoxicilina y cefotaxima mediante E-test® (AB-Biodisk, Solna, Suecia) utilizando puntos de corte para aislamientos no menígeos y a eritromicina, tetraciclina, telitromicina, vancomicina, cotrimoxazol y levofloxacino mediante disco-placa (Oxoid) siguiendo los criterios de CLSI-2011²⁰.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las características de los pacientes con enfermedad oncohematológica mediante el análisis de frecuencias para las variables cuantitativas y el cálculo de las medias, desviaciones estándar, medianas y rangos, en el caso de las cuantitativas. A continuación se realizó un análisis comparativo con los pacientes adultos sin antecedente de enfermedad oncohematológica recogidos en la misma base de datos utilizando la *t* de Student para las variables cuantitativas y la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas, aplicando la prueba de Fisher cuando fue necesario. En este caso se calcularon además las correspondientes *odds ratio* (OR) con los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Todos los cálculos se efectuaron con el paquete informático SPSS® versión 12.1.

Tabla 1 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Pacientes oncohematológicos (n = 131)	Pacientes no oncohematológicos (n = 803)	Significación
Varón/mujer	112/19	565/238	OR: 2,43 IC del 95%: 1,4-4,1
Edad	67 (rango: 34-88)	66 (rango: 15-97)	p = 0,02
Infección VIH	0	54 (6,7%)	p = 0,02
UDVP activo ^a	0	30 (3,7%)	p = 0,02
Tabaquismo activo ^a	39 (29,7%)	272 (33,8%)	NS
Alcoholismo activo ^a	15 (11,4%)	93 (11,5%)	NS
Vacuna 23-valente	2 (1,5%)	28 (3,4%)	NS
Insuficiencia cardíaca	14 (10,6%)	122 (15,2%)	NS
Enfermedad respiratoria crónica	72 (55%)	448 (55,7%)	NS
Hepatopatía	14 (10,6%)	89 (11%)	NS
Diabetes	39 (29,7%)	192 (24%)	NS

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^a En el último año.

Resultados

Se estudiaron 131 episodios de infección neumocócica (112 en varones y 19 en mujeres) incidentes en 122 pacientes con enfermedad oncohematológica (mediana de edad: 67 años; rango: 34-88). Fueron comparados con 803 episodios incidentes durante el mismo periodo de estudio en pacientes sin enfermedad oncohematológica.

La mayoría de las infecciones incidentes en pacientes oncohematológicos estuvieron relacionadas con cuidados sanitarios o nosocomiales (76 casos, 58%). En 52 (40%) de los episodios existía el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 6 meses. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 5 (rango: 2-11). Solo en 2 pacientes con enfermedad oncohematológica y en 28 del grupo control se pudo documentar que habían recibido la vacuna polisacárida 23-valente. Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Noventa y tres pacientes (71%) presentaban neoplasia activa. Veintidós pacientes tenían enfermedad hematológica, 108 neoplasia sólida y en uno coexistían ambos tipos de neoplasia (adenocarcinoma de pulmón y linfoma no-Hodgkin). La neoplasia sólida más frecuente fue el cáncer de pulmón 44 casos (40,3%). Entre las neoplasias hematológicas predominó el linfoma no-Hodgkin con 8 casos (34,7%), la leucemia con 7 casos (30%) y posteriormente el mieloma múltiple con 6 (26%). El listado de neoplasias incidentes se resumen en la tabla 2.

Durante los 6 meses previos a la infección neumocócica, se administró quimioterapia en 43 ocasiones (32,8%), radioterapia en 1 (0,8%) y se había realizado cirugía erradicadora en 4 ocasiones (3,1%). En 28 (21,3%) episodios el diagnóstico de la neoplasia coincidió con la infección y en 6 (4,6%) el paciente o el médico desestimaron la instauración del tratamiento oncológico activo. En los 49 episodios restantes se dieron las siguientes circunstancias: en 25 (19,1%) cirugía

Tabla 2 Distribución de las neoplasias de los pacientes incluidos en el estudio

Neoplasia	Número	Porcentaje
	131	
<i>Neoplasias sólidas</i>	109	83,2
Pulmón	44	33,6
Próstata-testículo	17	13,0
Riñón-vejiga	12	9,2
Colón	8	6,1
Hígado	5	3,8
Estómago	3	2,3
Esófago	2	1,5
Mama	3	2,3
Piel	3	2,3
Otros	12	9,2
<i>Neoplasias hematológicas</i>	23	17,6
Linfoma no-Hodgkin	8	6,1
Mieloma múltiple	6	4,5
Linfoma de Hodgkin	2	1,5
Leucemia	7	5,3

Un paciente tenía simultáneamente una neoplasia sólida y una hematológica.

erradicadora, en 10 (7,6%) quimioterapia, y en 6 (4,6%) radioterapia, más de 6 meses antes que la infección neumocócica; en 6 ocasiones (4,6%) se administró tratamiento hormonal, en 1 (0,8%) instilaciones de BCG y en uno (0,8%) desconocido. En 122 de los episodios (93%), no se evidenció neutropenia en el momento de la infección neumocócica, en 3 episodios (2,3%) esta era de rango moderado y en 6 (4,6%) grave.

La mayoría de los pacientes oncohematológicos fueron diagnosticados de neumonía 52 casos (40%), o de infecciones no condensativas del tracto respiratorio inferior 59 casos

Tabla 3 Distribución de las infecciones, la mortalidad general y atribuible, en pacientes oncohematológicos (casos) y en los controles sin afección oncohematológica

Variable	Casos (n = 131) n (%)	Controles (n = 803) n (%)	Significación estadística p
Infección			
Neumonía	52 (40)	393 (48,9)	0,049
Infecciones no condensativas del tracto respiratorio inferior	59 (45,1)	301 (37,5)	NS
Bacteriemia primaria	6 (4,6)	16 (2)	NS
Sobreinfección de bronquiectasias	5 (3,8)	17 (2,1)	NS
Meningitis	3 (2,3)	8 (1)	NS
Abscesos	2 (1,6)	3 (0,4)	NS
Otitis	2 (1,5)	15 (1,9)	NS
Peritonitis	2 (1,5)	9 (1,1)	NS
Empiema	0	2 (0,2)	NA
Artritis	0	1 (0,1)	NA
Otros	0	38 (4,7)	NA
Mortalidad global	16 (14,0)	47 (6,2)	<0,006
Mortalidad atribuible	10 (62,5)	33 (70,2)	NS

n: número de pacientes; NA: no aplicable; NS: no significativo.

(45%). En el grupo control sucedió de igual manera, con 393 casos de neumonía (48,9%), y 301 casos (37,5%) de infecciones no condensativas del tracto inferior, seguidos muy de lejos por otro tipo de infecciones (tabla 3). La mayoría de los casos de neumonía fueron catalogados como FINE iv-v (37 casos, 71,2%). El patrón radiológico más frecuente fue el de condensación lobar (31 casos), seguido de condensación bilateral de más de un lóbulo (6 casos), condensación unilateral de más de un lóbulo (3 casos), condensación unilateral con derrame (2 casos) y condensación bilateral con derrame (2 casos). Otros patrones poco frecuentes (atelectasia, derrame pleural aislado, condensación cavitada, etc.) se dieron en 8 casos. Se observaron las siguientes complicaciones: derrame pleural un caso (0,8%); empiema un caso (0,8%); shock 7 casos (5,3%) y precisaron intubación orotraqueal 8 casos (6,1%).

Se recogieron muestras de esputo en tan solo 8 episodios, siendo positivo en 3. Se determinó antígeno de neumococo en orina en 60 casos (45,8%), siendo positiva en 22 (36,7% de las muestras). Se realizó determinación de antígeno de neumococo en otros líquidos en 8 episodios, siendo positivo en 4 (2 derrames pleurales y 2 en líquido cefalorraquídeo). Los hemocultivos fueron positivos en 27 de los 75 episodios (36%) en los que se extrajeron.

Al comparar las características de los pacientes oncohematológicos, con las de los controles, sin enfermedad oncohematológica, se aprecia que los pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas fueron con más frecuencia varones (85,5 versus 70,4%; OR: 2,43; IC del 95%: 1,4-4,1; p < 0,001). El 58% de los pacientes oncohematológicos vs 30,6% en el grupo control, presentaron infecciones asociadas a cuidados sanitarios o nosocomiales (OR: 3,1; IC del 95%: 2,1-4,5; p < 0,001). Los índices de gravedad de FINE fueron más altos en los pacientes con neoplasias (82% casos en pacientes con enfermedad oncohematológica FINE iv-v vs 48%

en los controles; OR: 4,0; IC del 95%: 2,0-10,0; p < 0,001). La edad de los pacientes con enfermedad oncohematológica fue significativamente superior a la del grupo control (p = 0,02), pero al excluir del análisis a los 38 pacientes con neoplasia no activa, desaparecieron estas variaciones.

Durante la hospitalización fallecieron 16 pacientes (12,2%), considerándose la muerte relacionada con la infección neumocócica en 10 ocasiones (7,6%). La mortalidad no atribuible a la infección neumocócica fue significativamente mayor en los pacientes sin enfermedad oncohematológica (6 [4,5%] vs 14 [1,7%] casos en cada grupo; OR: 2,25; IC del 95%: 1,2-4,1; p < 0,006). La tasa de bacteriemia (36 vs 40,7% de los episodios en los que se extrajeron hemocultivos) y la frecuencia de complicaciones (15,2 vs 21,9%) no variaron de forma significativa entre los 2 grupos de pacientes.

Entre las 38 muestras procedentes de infecciones en pacientes oncohematológicos, en las que se pudo obtener el serotipo, predominaron los serotipos no incluidos en la VCN-7 (33 aislamientos, 86,8%) frente a los serotipos no vacunales (5 aislamientos, 13,1%). Entre los serotipos vacunales el más frecuente fue el 23F (2 aislamientos), y entre los no vacunales el 6A, 11A, 19A, 31, 33F con 3 casos cada uno (tabla 4).

Al analizar los resultados de las sensibilidades a los distintos antimicrobianos en la población de pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas y compararlos con el grupo de pacientes sin enfermedad neoplásica, se observó que los primeros presentaron un riesgo levemente mayor de sensibilidad disminuida a levofloxacino (122 [93,1%] sensibles vs 9 [6,9%] con sensibilidad disminuida; OR: 0,45; IC del 95%: 0,2-0,99; p < 0,043) (tabla 5).

Discusión

Los pacientes con una inmunodepresión grave tienen altas tasas de incidencia de enfermedad neumocócica, entre

Tabla 4 Distribución de los serotipos neumocócicos aislados en pacientes oncohematológicos (casos) y en los controles sin afección oncohematológica, según estén incluidos (vacunales) o no en la vacuna antineumocócica

Serotipos	Casos (n = 38)	Controles (n = 197)
	n (%)	n (%)
No vacunales	33 (86,8)	170 (86,3)
3	2 (5,3)	37 (18,8)
6A	2 (5,3)	8 (4,1)
7F	2 (5,3)	20 (10,1)
11A	3 (7,8)	7 (3,5)
19A	3 (7,8)	15 (7,6)
20	2 (5,3)	1 (0,5)
22F	0 (0,0)	8 (4,1)
31	3 (7,8)	2 (1,0)
33F	3 (7,8)	2 (1,0)
Otros	13 (34,2)	70 (35,5)
Vacunales	5 (13,1)	27 (13,7)
4	1 (2,6)	2 (1,0)
6B	0 (0,0)	2 (1,0)
9V	0 (0,0)	3 (1,5)
14	1 (2,6)	8 (4,1)
18C	0 (0,0)	2 (1,0)
19F	1 (2,6)	7 (3,5)
23F	2 (5,3)	3 (1,5)

n: número de pacientes; %: en relación al total de serotipos aislados.

28-48 veces superiores a las esperadas en adultos sanos¹⁵. Desde la introducción en el año 2000, 2001 en España, de la VCN-7 en pediatría se ha observado un descenso de las infecciones producidas por este microorganismo y de la mortalidad asociada a ellas^{7,15,21}. Se han publicado pocos trabajos que analicen los cambios producidos en los pacientes con afección oncohematológica¹⁵.

El presente estudio aporta algunos datos relevantes sobre la enfermedad neumocócica en esta población durante el periodo posvacunal y corrobora algunos de los hallazgos descritos en otros grupos de pacientes¹⁷. Se aprecia un predominio de episodios de infección neumocócica en varones (85%), fundamentalmente a expensas de infecciones del

Tabla 5 Sensibilidad a los distintos antimicrobianos en pacientes oncohematológicos (casos) y en los controles sin afección oncohematológica

	Casos (%)	Controles (%)	Significación estadística p
Penicilina	85	79,7	NS
Amoxicilina	94,6	96,2	NS
Cefotaxima	95,4	97,5	NS
Eritromicina	64,1	71,5	NS
Tetraciclina	76,1	79,8	NS
Vancomicina	100	100	NA
Cotrimoxazol	67,1	70,7	NS
Levofloxacino	93,1	96,7	p = 0,04

NA: no aplicable; NS: no significativo.

tracto respiratorio (neumonías o infección respiratoria no condensante). Esta circunstancia no debe extrañar, dado que la neoplasia sólida más frecuentemente observada fue la de pulmón, más prevalente en varones, y que a menudo concurren otros factores que favorecen la infección neumocócica tales como el tabaquismo y la afección pulmonar subyacente^{22,23}.

Es de reseñar que las neoplasias hematológicas más frecuentes fueran el linfoma no-Hodgkin y la leucemia y, en tercer lugar el mieloma múltiple, afección esta última tradicionalmente descrita como factor de riesgo de enfermedad neumocócica^{24,25}.

Como cabría esperar, la mayoría de las infecciones se consideraron relacionadas con cuidados sanitarios o nosocomiales, ya que los pacientes oncohematológicos mantienen un contacto frecuente con el medio sanitario, ya sea por ingresos hospitalarios recurrentes, ya por atención periódica en hospital de día. Es de destacar, que la infección neumocócica no se relaciona con la administración reciente de quimioterapia y que tampoco coincide con episodios de neutropenia (en el 92% de los episodios de la cifra de neutrófilos fue mayor de 1.000 células/mm³). Esta observación apoya que en pacientes con enfermedad oncohematológica que presenten episodios de neutropenia febril se deberían seleccionar antibióticos activos frente a otros microorganismos grampositivos o gramnegativos, incluyendo los no fermentadores como reflejan la mayoría de series de la literatura^{26,27}.

Por otra parte, y en función de nuestros hallazgos, en pacientes oncohematológicos que presenten neumonías asociadas a cuidados o nosocomiales, infecciones de tracto respiratorio inferior o agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debiéramos ser cautos con la utilización empírica de quinolonas por la posibilidad de resistencia, sobre todo si han recibido profilaxis o tratamiento previo con estos fármacos^{7,28}. Los datos de sensibilidad al resto de antimicrobianos no fueron significativamente distintos al resto de la población general, aunque el porcentaje de cepas con sensibilidad disminuida a levofloxacino fue solo del 7%, cifra ligeramente superior al 5,2%, de la población general en nuestro medio (datos no publicados) y al resto de betalactámicos (amoxicilina y cefalosporinas de tercera generación).

La mayoría de las neumonías neumocócicas incidentes en pacientes oncohematológicos se clasificaron en estadios IV-V de FINE, circunstancia lógica si tenemos en cuenta que suele tratarse de pacientes de edad avanzada, con comorbilidad asociada y que la presencia de una neoplasia supone la adición de muchos puntos para el cálculo del índice de FINE. Probablemente hubiera sido más adecuado utilizar otra clasificación de gravedad de la infección como la escala APACHE; sin embargo, al tratarse de una base de datos diseñada en el año 2006, no se habían recogido inicialmente todos los parámetros necesarios para calcular dicha escala.

Aunque no disponemos de datos del periodo inmediatamente anterior a la aplicación en pediatría de la vacunación neumocócica con VCN-7, es de destacar que los pacientes oncohematológicos no mostraron un aumento del número de complicaciones de la infección neumocócica respecto a las observadas en los controles, así como tampoco una mayor mortalidad asociada con la propia infección neumocócica. En otros grupos de pacientes inmunodeprimidos como los pacientes con infección VIH se ha descrito en el periodo posvacunal un aumento de la gravedad de las infecciones

neumocócicas y una mayor frecuencia de complicaciones, tales como el empiema¹³.

Cabe señalar, que en tan solo 2 pacientes de nuestra serie se encontraba reflejado en la historia clínica que habían recibido la vacuna polisacárida 23-valente, y en el grupo control solamente se habían vacunado 28 pacientes. Probablemente esto sea debido a que en nuestro medio existe una infravacunación en población de riesgo. No podemos descartar, sin embargo, que algunos pacientes hubieran sido vacunados en atención primaria sin que se registrase en la historia clínica.

Aunque el número de cepas de neumococo que se serotiparon en este grupo de pacientes fue escaso, nuestros datos concuerdan con lo descrito en otros grupos de pacientes, evidenciando un desplazamiento de los serotipos implicados en estas infecciones hacia los no incluidos en la VCN-7^{5,29,30}. Ya se había descrito anteriormente un aumento de la incidencia de estos serotipos, sobre todo el 6A en la población oncohematológica²⁴ en comparación con adultos sanos⁵.

Como limitaciones de este trabajo destacamos que se trata de un estudio realizado en un solo centro cuyos resultados no son extrapolables a toda la población de pacientes oncohematológicos en otros ámbitos. Además, dado que nuestro centro se inauguró en enero de 2002, no disponemos de datos de pacientes del periodo prevacunación. El hecho de disponer de los resultados de los serotipos de neumococo solo a partir de enero de 2009 también puede suponer una limitación. No obstante, creemos que estas limitaciones no restan validez a nuestros datos, por cuanto coinciden con los hallazgos descritos en la población general y en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos.

En nuestra serie de pacientes, las infecciones neumocócicas en pacientes oncohematológicos se presentan con mayor frecuencia en varones, sobre todo con neoplasia de pulmón, afectan fundamentalmente al tracto respiratorio y, aunque generalmente no son de adquisición comunitaria, no se relacionan con exposición reciente a quimioterapia ni con episodios de neutropenia. En general predominan los serotipos no incluidos en la vacuna antineumocócica y las tasas de resistencia a antimicrobianos no se diferencian de las de la población general excepto para el caso de las quinolonas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82:93-104.
2. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:144-54.
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2000;31:347-82.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:893-7.
5. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al., Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-63.
6. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *J Am Med Assoc.* 2005;294:2043-51.
7. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borras M, Pareja A, Beinolea D, et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011;29:250-6.
8. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl Med.* 2003;348:1737-46.
9. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calataud L, Domínguez MA, Rojo D ET-AL>. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis.* 2009;48:57-64.
10. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:243-52.
11. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1999;180:1171-6.
12. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sánchez-Tatay D, Moreno-Pérez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema. *Spain Emerg Infect Dis.* 2008;14:1390-7.
13. Burgos J, Peñaranda M, Payeras A, Viloslada A, Curran A, Garau M, et al. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults: clinical changes after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:31-8.
14. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* 2009;374:1543-56.
15. Kyaw M, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell E, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192:377-86.
16. Debbache K, Varon E, Hicheri Y, Legrand P, Donay J-L, Ribaud P, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in oncohaematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:865-8.
17. McCavit TL, Xuan L, Zhang S, Flores G, Quinn CT. Hospitalization for invasive pneumococcal disease in a national sample with sickle cell disease before and after PCV7 licensure. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:945-9.
18. Kumashi P, Girkawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in patients with cancer. Disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine.* 2005;84:303-12.
19. Fine M, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Wlessfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
20. Clinical, Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. *CLSI document M100-S20.* 2010;29:88-91.
21. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr.* 2002;56:79-90.

22. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med.* 2000;342:681-9.
23. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med.* 1986;146:2179-85.
24. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, and the SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect.* 2010;138:1804-10.
25. Kalambokis GN, Christou L, Tsianos EV. Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:375-83.
26. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991;78:1031-8.
27. Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Microbiological isolates in patients with febrile neutropenia and hematological neoplasias. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19: 247-51.
28. Kern WV, Steib-Bauert M, de With K, Reuter S, Bertz H, Frank U, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:57-60.
29. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e197-209.
30. Musher DM. Pneumococcal vaccine-direct and indirect ("herd") effects. *N Engl J Med.* 2006;354:1522-4.