

## Artículo Original

**Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, en pacientes adultos. Periodo 2016 al 2018.**

Invasive disease by *Streptococcus pneumoniae*, in adult patients. Period 2016 to 2018.

Gustavo Villar<sup>1</sup> 

Gustavo Benítez<sup>2</sup> 

Joaquín Villalba<sup>2</sup> 

Desirée Almirón<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical, Servicio de Infectología Clínica Adultos, Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cardiología. Hospital San Jorge. Asunción. Paraguay.

<sup>3</sup>Hospital Nacional de Itaugua. Itaugua, Paraguay.

**RESUMEN**

**Introducción:** En Paraguay y en otras partes del mundo el *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causante de neumonía bacteriana, otitis media, meningitis y septicemia. **Objetivo:** Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* atendidos en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) durante los años 2016 al 2019. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron a todos los pacientes con enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* confirmada. **Resultados:** Fueron incluidos 34 pacientes, la edad promedio fue de 44 años, 76% fueron varones, 61% diagnóstico de infección por VIH. El foco infeccioso predominante fue el pulmonar. De las muestras biológicas con cultivos positivos, el 73% fueron aislados en sangre, y los restantes distribuidos entre muestras de esputo, líquido ceforraquideo y líquido pleural. El 24% de los pacientes presentaron complicaciones, entre falla orgánica (15%) y empiema (9%). El 59% de los pacientes recibió tratamiento con cefalosporinas. La mortalidad intrahospitalaria registrada fue del 18%. **Conclusión:** Los pacientes con enfermedad invasiva que acudieron al IMT durante los años 2016 al 2019 fueron en su mayoría adultos jóvenes, inmunosuprimidos, con neumonía.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, Infecciones Neumocócicas, Meningitis Neumocócica, Neumonía Neumocócica.

Correo de correspondencia: Gustavo Villar: [gustavovillar1289@gmail.com](mailto:gustavovillar1289@gmail.com)

Fecha de recibido: 29 de octubre de 2022.

Fecha de aprobado: 30 de noviembre de 2022.

**Financiamiento:** El estudio no tuvo financiación externa

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses

**Contribución de autores:** Gustavo Villar: Concepción del tema, redacción del protocolo de investigación, recolección de datos, y redacción del borrador del manuscrito. Gustavo Benítez: Corrección del protocolo de investigación, corrección del manuscrito, aprobación de la versión final. Joaquín Villalba: Corrección del protocolo, análisis de los datos, corrección del manuscrito. Desirée Almirón: Corrección del protocolo, análisis de los datos, corrección del manuscrito. Aprobación de la versión final.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Paraguay and in other parts of the world, *Streptococcus pneumoniae* is the main causative agent of bacterial pneumonia, otitis media, meningitis and septicemia. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological characteristics of patients with invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* treated at the Institute of Tropical Medicine (IMT) during the years 2016 to 2019. **Methodology:** Observational, descriptive, cross-sectional study. All patients with confirmed invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* were included. **Results:** 34 patients were included, the average age was 44 years, 76% were male, 61% diagnosed with HIV infection. The predominant infectious focus was the lung. Of the biological samples with positive cultures, 73% were isolated from blood, and the rest distributed among samples of sputum, cerebrospinal fluid, and pleural fluid. 24% of the patients presented complications, between organic failure (15%) and empyema (9%). 59% of the patients received treatment with cephalosporins. The registered intrahospital mortality was 18%. **Conclusion:** The patients with invasive disease who attended the IMT during the years 2016 to 2019 were mostly young adults, immunosuppressed, with pneumonia.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, Pneumococcal Infections, Meningitis, Pneumococcal, Pneumonia, Pneumococcal.

## Introducción

En Paraguay y en otras partes del mundo el *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causante de neumonía bacteriana, otitis media, meningitis y septicemia. Es un importante problema de salud mundial, según León ME, et al, la frecuencia de neumonía asociado a este germen es de 74.9%, meningitis 18.4 %, sepsis 6,7 %<sup>(1)</sup>.

Los factores favorecedores de infección neumocócica invasiva son más frecuentes en las edades extremas de la vida menor a 2 años y mayor a 65 años, colonización nasofaríngea y viviendo en comunidades cerradas (hogares de ancianos, guarderías, prisiones), con enfermedades debilitantes crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], alcoholismo, desnutrición, etc.) o inmediatamente después de un proceso gripal, pacientes con alteración de la inmunidad humoral (agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia), asplénicos, procesos neoplásicos e inmunodeficiencia asociada al VIH<sup>(2,3)</sup>.

En pacientes VIH la infección por esta bacteria está determinada por fallas en la subpoblación de linfocitos CD4, defectos cualitativos de los linfocitos B (hipogammaglobulinemia), pérdida de la eficacia de sustancias solubles como el interferón, alteraciones en el sistema del complemento y en la función de los neutrófilos<sup>(4,5)</sup>.

En cuanto a la colonización nasal en adultos la prevalencia en varias series publicadas es del 3,8% al 38 %<sup>(6,7)</sup>.

Su principal factor de virulencia es la cápsula polisacárida que proporciona protección frente a la fagocitosis e inhibe la actividad del complemento, además permite la clasificación en diferentes serotipos<sup>(8,9)</sup>.

Otros factores de virulencia descritos como el ácido teicoico y el peptidoglicano protegen al neumococo de la acción osmótica del medio, e inducen una respuesta inflamatoria intensa (migración leucocitaria, aumento de la permeabilidad endotelial, liberación de citocinas).<sup>(10)</sup>

Se han identificado más de 93 serotipos, unos pocos producen enfermedad invasiva (3). En la literatura mundial el serotipo 14 se describe como el más frecuente, se reportó

78 serotipos de estreptococos aislado de los cuales el serotipo 14 fue el más frecuente en un 33%<sup>(11,12)</sup>.

Actualmente existen vacunas antineumocócicas conjugadas fueron desarrolladas para intentar aumentar la inmunogenicidad en pacientes menores de dos años y en aquellos con algún grado de inmunosupresión; Intentar buscar un efecto "booster" con la Re-inmunización, erradicar la enfermedad neumocócica invasiva y eliminar la fase de transmisión, al disminuir la colonización de las mucosas<sup>(13)</sup>.

Actualmente en nuestro país se cuenta con la PCV13 y vacuna neumococo 23-valente (polisacárido) según el Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles<sup>(14,15)</sup>.

La vacuna aprobada contra la enfermedad neumocócica en adulto incluyen la vacuna polisacárido neumocócica 23-valente (PPV23), que ha estado disponible desde 1996 con eficacia en la prevención de enfermedades invasivas, pero tiene una efectividad limitada en las enfermedades respiratorias<sup>(16)</sup>.

La eficacia de la vacuna es muy discutida, depende de la edad, comorbilidad y años de infección, PPV23 ofrece una protección moderada a corto plazo contra ENI en adultos mayores. Los serotipos de PPV23 comprenden una proporción cada vez mayor de casos de ENI en adultos mayores debido al reemplazo de serotipos después del uso rutinario de PCV en niños<sup>(17,18)</sup>.

El papel de la microbiología es limitado, la tinción de Gram y cultivo de una muestra de esputo de buena calidad en pacientes con neumonía, o de líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis, o de líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis en pacientes con otitis media. De los adultos con neumonía, aproximadamente un 10% presentan hemocultivos positivos, en la mitad de los cuales se aísla *S. pneumoniae* (19).

La detección de antígeno neumocócico en orina (sensibilidad de aproximadamente un 70% en adultos con bacteriemia; inespecífico en niños). Otro método diagnóstico es la (reacción en cadena de la polimerasa) PCR para detección de ADN del *S. pneumoniae* en sangre entera (SE) con resultados variables. Tomer Avni y col en un metaanálisis determinaron que la sensibilidad varía entre 55-100% y especificidad 87-95%.<sup>(13)</sup> La PCR en la detección de este germen es muy importante debido a la etiología no identificada provoca el uso inapropiado de antibióticos, la resistencia antibiótica, las reacciones adversas y aumenta los costos en salud<sup>(19,20)</sup>.

Actualmente la resistencia global a la penicilina es del 38.5 % comparado con otros países de la región, esto tienen tendencia a aumentar en todo el mundo, en una publicación china Fen Pan y Col con 284 aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* se encontró 10 % de resistencia a la penicilina. A nivel mundial a partir de 1990 la resistencia a macrólidos fue en aumento, esto debido al uso generalizado en infecciones aéreas superiores, en porcentajes en diferentes series se maneja<sup>(20)</sup>.

Esta investigación se justifica pues la infección *Streptococcus pneumoniae* son frecuentes y afecta a un grupo especial de personas de concurrencia masiva en nuestro hospital. Es determinar el comportamiento y características clínicas, epidemiológicas, serotipos frecuentes y estado de inmunización de los pacientes.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal de pacientes adultos con diagnóstico de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.

Se incluyeron todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, internados en el Servicio de Infectología Clínica, cuyas fichas clínicas se encontraban completas, y con confirmación diagnóstica por medios de cultivo con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*.

Para la recolección de los datos se realizó una revisión a partir de los informes de cultivos con aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, del departamento de Bacteriología del IMT, documentadas entre los años 2016 a 2019, y posteriormente de las historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión. Se elaboró una ficha de datos con las variables de interés: edad, sexo, comorbilidades, tipo de infección, complicaciones, tratamiento, mortalidad; los mismos fueron transcritos a una planilla Excel.

Se definió enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* a la presencia de este microorganismo aislado por medio de cultivo en un sitio del cuerpo humano normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural).

Los datos fueron procesados en el Sistema Operativo Microsoft Excel 2010. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

El protocolo fue aprobado por el Departamento de Educación Médica y Dirección de Posgrado de la Universidad Católica “Nuestra Señora de la Asunción”, y posteriormente por el Departamento de Docencia e Investigación del IMT. Se obtuvieron datos de los registros de las fichas clínicas de los pacientes, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se respetó la confidencialidad de los pacientes.

## Resultados

Fueron incluidos 34 pacientes adultos con diagnóstico de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, ingresados al Instituto de Medicina Tropical entre los años 2016 a 2019.

La edad promedio de los pacientes fue de  $44 \pm 16$  años, siendo más frecuente en el sexo masculino (76%).

En cuanto a las comorbilidades, la mayoría de los pacientes eran inmunosuprimidos portadores de VIH (62%), diabetes mellitus tipo 2 (18%), siendo menos frecuentes pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etilismo y fistula de líquido cefalorraquídeo (3%).

Las dos presentaciones clínicas observadas fueron la pulmonar y la meningea, siendo la neumonía la afectación predominante (88%).

Los aislamientos fueron recuperados en el siguiente orden: hemocultivo (73%) esputo y líquido cefalorraquídeo (12%), líquido pleural (3%).

Del total de pacientes, 24% presentaron complicaciones, distribuidas en falla orgánica (15%) y empiema (9%).

En cuanto al tratamiento antibiótico administrado, 59% recibió cefalosporinas, 38% amoxicilina y 13% carbapenémicos.

La mortalidad intrahospitalaria registrada fue del 18% (6 pacientes).

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes adultos con enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. IMT. Periodo 2016-2019.

	N: 34	%
<b><u>Sexo</u></b>		
Masculino	26	76
Femenino	8	24
<b><u>Edad</u></b>		
	44 (media)	16 (DS)
20-29	7	21
30-39	8	24
40-49	8	24
50-59	7	21
≥60	4	12
<b><u>Comorbilidad</u></b>		
VIH	21	62
Diabetes	6	18
EPOC	1	3
Etilismo	1	3
Fistula LCR	1	3
<b><u>ENI</u></b>		
Neumonía	30	88
Meningitis	4	12
<b><u>Muestra Biológica</u></b>		
Hemocultivo	25	74
Espudo	5	15
LCR	4	12
Líquido pleural	1	3
Orina	1	3

\*ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

## Discusión

*Streptococcus pneumoniae* sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en niños y adultos alrededor del mundo. Es el principal agente causal de enfermedades invasivas graves como meningitis, neumonías y sepsis<sup>(1,2)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las muertes por *S. pneumoniae* ocurren principalmente en países en vías de desarrollo, lo que ha impulsado la vigilancia epidemiológica de este microorganismo<sup>(3)</sup>.

En el 2020, León et al<sup>(19)</sup>, en un estudio multicéntrico realizado a partir de muestras de niños y adultos del entorno nacional, describieron 793 cepas de *S. pneumoniae*, de las cuales 58% fueron del sexo masculino, y 42% del sexo femenino, arrojando predominio al sexo masculino como lo fue también en nuestro estudio.

De los tipos de infección invasiva, la neumonía (88%) y la meningitis (12%), fueron las presentaciones más frecuentes. Parra et al<sup>(20)</sup>, con datos publicados en Colombia en un estudio entre los años 2005-2010, describieron los diagnósticos más frecuentes: neumonía (37,6%), meningitis (26%) y sepsis (24%), siendo la neumonía el diagnóstico más frecuente en todos los grupos de edad.

De los líquidos biológicos con cultivos positivos la mayoría se obtuvo de muestras sanguíneas (73%), siendo las restantes muestras de esputo, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural. Estos datos, son similares a los publicados por Bodnar et al (15), donde se informa el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en 1.390 muestras clínicas, con predominio de aislamientos en hemocultivo (54,3%), líquido pleural (22,3%), LCR (20,6%), siendo las menos frecuentes en lavado broncoalveolar (0,6%), punción pulmonar (0,3%), líquido articular (0,7%), y líquido peritoneal (1,2%).

Las complicaciones encontradas fueron la falla orgánica (15%) y empiema (9%). La frecuencia de complicaciones coincide con el estudio realizado por Miyazaki et al. (16) quien informó una tasa de complicaciones del 22%, datos similares a los recientemente descritos. La mortalidad se registró en 6 pacientes (18%), valor muy superior a datos publicados por autores como Sia et al.<sup>(8)</sup> donde se describen las infecciones invasivas por *S. Pneumoniae*, con una mortalidad asociada al 5,5% en los pacientes diagnosticados. Esto podría obedecer al mayor número de pacientes con inmunosupresión importante.

## Conclusiones

De los pacientes adultos con diagnóstico de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, ingresados al Instituto de Medicina Tropical entre los años 2016 a 2019, la edad media fue de 44 años, con predominio del sexo masculino.

Más de la mitad de los pacientes tuvieron como enfermedad concomitante la infección por VIH, asociado probablemente a que nuestro centro de referencia recibe mayoritariamente paciente inmunosuprimidos. En cuanto al tipo de Enfermedad neumocócica invasiva, dos tercios fueron neumonía; la mayor proporción de aislamientos fueron a partir de muestras de sangre; un tercio de los pacientes presentó complicaciones. Un poco más del 50% de los pacientes recibió cefalosporinas, y se objetivó una alta tasa de mortalidad, cercana al 18%.

Este estudio enfatiza el interés en investigar tal patología prevalente de nuestro medio, haciendo hincapié en la búsqueda sobretodo de sensibilidad antimicrobiana del microorganismo, a fin valorar el régimen terapéutico dirigido.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017; 24(3): e361-e369.
2. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(12):2247-2256.
3. Zhao W, Pan F, Wang B, Wang C, Sun Y, Zhang T, et al. Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 258.
4. Ktari S, Ben Ayed NEH, Maalej S, Mnif B, Rhimi F, Hammami A, et al. Clinical optochin resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pseudopneumoniae* strains in Tunisia. *J Infect Dev Ctries.* 2021; 15(5): 672-677.

5. Suaya JA, Fletcher MA, Georgalis L, Arguedas AG, McLaughlin JM, Ferreira G, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in hospital-acquired pneumonia in adults. *J Hosp Infect.* 2021; 108: 146-157.
6. Rodrigo C, Méndez M. Impact of pneumococcal vaccination on clinical forms of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in pediatrics population. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021; 39(10):483-485.
7. Anton-Vazquez V, Clivillé R. *Streptococcus pneumoniae* coinfection in hospitalised patients with COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1353-1355.
8. Sia SB, Lagrada ML, Gayeta JM, Masim MAL, Abad JP, Magbanua MA, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the Philippines, 2012-2018. *Western Pac Surveill Response J.* 2021; 12(4):1-8.
9. Uddén F, Rünow E, Slotved HC, Fursted K, Ahl J, Riesbeck K. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* detected in clinical respiratory tract samples in southern Sweden 2 to 4 years after introduction of PCV13. *J Infect.* 2021;83(2):190-196.
10. Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, Ferreira DM, Wyllie AL, Weinberger D, et al. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Expert Rev Vaccines.* 2020; 19(4):353-366.
11. Roca-Oporto C, Cebrero-Cangueiro T, Gil-Marqués ML, Labrador-Herrera G, Smani Y, González-Roncero FM, et al. Prevalence and clinical impact of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in solid organ transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):697.
12. Alqahtani AS, Tashani M, Ridda I, Gamil A, Booy R, Rashid H. Burden of clinical infections due to *S. pneumoniae* during Hajj: A systematic review. *Vaccine.* 2018; 36(30):4440-4446.
13. Megged O. Characteristics of *Streptococcus pyogenes* Versus *Streptococcus pneumoniae* Pleural Empyema and Pneumonia With Pleural Effusion in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(9):799-802.
14. Cremers AJH, Mobegi FM, van derGaast-de Jongh C, van Weert M, van Opzeeland FJ, Vehkala M, et al. The Contribution of Genetic Variation of *Streptococcus pneumoniae* to the Clinical Manifestation of Invasive Pneumococcal Disease. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(1):61-69.
15. Bodnar VA, Koval TI, Pryimenko NO, Dubyns'ka GM, Kotelevska TM, Lymarenko NP, et al. Some clinical and epidemiological features of influenza-associated pneumonia depending on the etiological agent. *Wiad Lek.* 2020; 73(7): 1410-1414.
16. Miyazaki H, Shibuya R, Chang B, Inukai T, Miyazaki Y, Ubukata K, et al. Genetic characteristics of piliated *Streptococcus pneumoniae* serotype 35B, increased after introduction of pneumococcal vaccines in Japan. *J Infect Chemother.* 2020; 26(11): 1198-1204.
17. Akdoğan Kittana FN, Mustak IB, Hascelik G, Saricam S, Gurler N, Diker KS. Erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: phenotypes, genotypes, transposons and pneumococcal vaccine coverage rates. *J Med Microbiol.* 2019; 68(6): 874-881.
18. Fehér Z, Toldy E, Schneider F. A felnőttkorineuroinfekciókepidemiológiai és klinikai jellemzőinek vizsgálatát a nyugat-dunántúli régióban [Evaluation of the epidemiological and clinical characteristics of central nervous system infections in adults in the West Pannonian region]. *OrvHetil.* 2019; 60(40): 1574-1583.
19. León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Zárate N, Irala J et al. Frecuencia de *Streptococcus pneumoniae* aislados de enfermedad invasiva en Paraguay, serotipos y perfil de sensibilidad (2010-2018). *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet].* 2020; 18(1): 38-46.
20. Parra EL, Ramos V, Sanabria O, Moreno J. Serotype and genotype distribution among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Colombia, 2005-2010. *PLoS One* . 2014; 9(1): e84993.