

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Cuba y progresión de la resistencia a la penicilina

Gilda T. Toraño Peraza,¹ Rafael Llanes Caballero,² Lisania M. Pías Solís,³ Miriam Abreu Capote⁴ y Marlén Valcárcel Sánchez⁵

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: en Cuba, a partir de 2006, ha sido difícil establecer la incidencia real de las meningitis bacterianas y otras enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae*, como consecuencia del bajo porcentaje de aislamiento e identificación de este agente en la red de laboratorios de microbiología del país. **OBJETIVO:** alertar sobre la necesidad de revitalizar la vigilancia activa de la enfermedad neumocócica invasiva, epidemiológica y microbiológica, fundamentalmente las meningitis y neumonías, en la etapa previa a la vacunación. **MÉTODOS:** se compararon la circulación de los serogrupos/serotipos capsulares y la susceptibilidad a penicilina de los aislamientos de *S. pneumoniae* responsables de infecciones invasivas, en dos períodos de la vigilancia: años 1994-2006 y 2007-2009. **RESULTADOS:** los serogrupos más frecuentes fueron: 3, 6, 7, 9, 14, 17, 18, 19, 20 y 23, pero se constató durante el segundo período de estudio, la circulación de otros no contenidos en las vacunas conjugadas disponibles comercialmente (serogrupo 15) y asociados a resistencia a antimicrobianos (serotipo 5). Por otra parte, se puso de manifiesto un incremento de la resistencia a la penicilina. **CONCLUSIONES:** para garantizar una alta efectividad con la inclusión en el calendario de vacunación infantil en Cuba, de alguna de las vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae*, se impone el estudio de un número más representativo de aislamientos. Esto también permitirá hacer una correcta evaluación de la tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina y adoptar guías de tratamiento adecuadas en el medio cubano.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, serogrupos, serotipos, resistencia a la penicilina.

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en los niños menores de 5 años y causan alrededor de un millón de fallecimientos anuales en la infancia, lo que representa la mitad de la mortalidad en todas las edades, de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican que los adultos, especialmente los mayores de 65 años, también son

afectados por la enfermedad neumocócica invasiva (ENI).²

La complejidad de la prevención de estas infecciones se debe a que resulta prácticamente imposible la inclusión en una misma vacuna, de los 91 serotipos diferentes descritos para *S. pneumoniae*.³ La vacuna 23-valente polisacáridica antineumocócica (PPV; Pnu-Imune 23), que contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20,

¹ Licenciada en Microbiología. Doctora en Ciencias de la Salud. Investigadora Auxiliar. Laboratorio Nacional de Referencia para Neumococo, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). Ciudad de La Habana, Cuba.

² Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Auxiliar. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

³ Médico Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁴ Técnico del Laboratorio Nacional de Referencia para Neumococo. IPK. Ciudad de La Habana, Cuba.

⁵ Especialista de I Grado en Epidemiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana, Cuba.

22F, 23F y 33F, es la única opción de protección contra la ENI en los adultos mayores de 65 años.⁴

Existen asimismo, vacunas conjugadas que se comercializan para su utilización en la población pediátrica: la vacuna heptavalente (VNC7v, Prevenar®, Wyeth Lederle Vaccines S.A), que se administra a niños menores de 5 años de edad y contiene antígenos frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, y la vacuna Synflorix (Glaxo SmithKline), autorizada recientemente en Europa, para su uso en niños entre 6 semanas y 2 años de edad. Esta nueva vacuna antineumocócica decavalente, indicada para la inmunización activa frente a la ENI y la otitis media aguda, confiere protección para 3 serotipos adicionales, cada vez más prevalentes: 1, 5 y 7F.^{4,5} Otras vacunas conjugadas aún sujetas a estudios clínicos, incluyen otros serotipos y nuevas vacunas antineumocócicas de proteínas comunes: adhesina de superficie y la neumolisina, se encuentran en fase de desarrollo.⁶

No existe en la actualidad una solución idónea para proteger a todos los individuos susceptibles a las infecciones neumocócicas, por lo que además de continuar los estudios de investigación y desarrollo de vacunas, es imprescindible monitorear la ENI para detectar cambios en los patrones epidemiológicos. En este sentido, resulta fundamental la vigilancia por el laboratorio de los serotipos de *S. pneumoniae* circulantes en cada área geográfica, puesto que el principio de la vacunación es la inducción de respuesta tipo específica dirigida a cada uno de los antígenos capsulares.⁶

Por otra parte, el creciente aumento de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, cefalosporinas de tercera generación y a otros grupos de antimicrobianos, complica el control empírico de las infecciones neumocócicas, en especial de la ENI. En Cuba, como en otros países, se observa una tendencia al tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, lo que incrementa los costos médicos. Así mismo, la emergencia paralela de la resistencia a las cefalosporinas, induce a la utilización de la vancomicina como un antibiótico complementario para el control inicial de estas infecciones.⁷

Entre los factores de riesgo que se asocian con la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* se incluyen las edades extremas de la vida, el uso previo de antibióticos, la asistencia a jardines o

círculos infantiles, las hospitalizaciones, las infecciones nosocomiales y las infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana.⁸ Incluso la vacunación con la VNC7v provoca un cambio significativo en la distribución de serotipos, que se acompaña de un incremento de la resistencia fundamentalmente entre los serotipos no vacunales.^{8,9}

En Cuba, la vacunación contra *S. pneumoniae* no se ha incluido aún en el Programa Nacional de Inmunización y se desconocen los serotipos específicos asociados con la resistencia a la penicilina. Sin embargo, desde 1994, con el fin de conocer los serotipos y monitorear la evolución de la resistencia a los antimicrobianos empleados en el tratamiento de las meningitis, en el Laboratorio Nacional de Referencia para Neumococo en el Instituto "Pedro Kouri" (LNRN-IPK), se estudian todos los aislamientos recibidos desde las diferentes regiones del país. Para garantizar que los resultados de esta vigilancia fueran representativos de la situación nacional, en 1999 se estableció, en el contexto del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos (SNI), que 100 % de todos los agentes bacterianos aislados de estas infecciones, entre ellos *S. pneumoniae*, debían remitirse al IPK.¹⁰

Por este concepto, en el período de tiempo comprendido entre 2000 y 2005, se recibieron en el IPK, 1 332 aislamientos de *S. pneumoniae*, recuperados fundamentalmente de pacientes con meningitis y en menor cuantía de neumonías. El estudio de estos permitió demostrar que los grupos de edad más afectados por la ENI fueron los pacientes menores de 6 años (627 aislamientos de meningitis bacterianas y 215 de neumonía) y los mayores de 65 años (255 aislamientos de meningitis y 47 de neumonía), y que los serotipos fundamentalmente responsables fueron: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Estos representaron en conjunto 86 % de los aislamientos procedentes de infecciones en niños menores de 6 años y se corresponden en gran medida con los contenidos en la formulación de las vacunas conjugadas heptavalentes y decavalentes. También se puso de manifiesto baja resistencia a la penicilina y a la ceftriaxona (< 13 %), que sitúa a Cuba entre los países de Latinoamérica con los indicadores más bajos de susceptibilidad disminuida y resistencia a la penicilina.¹¹

Sin embargo, a partir de 2006, ha sido difícil establecer la incidencia real de las meningitis por neumococo en Cuba, como consecuencia del bajo porcentaje de recuperación e identificación de los agentes responsables de SNI en la red de laboratorios de microbiología del país.¹² El número de aislamientos recibidos y estudiados en el LNRN-IPK hasta junio de 2009 ha sido escaso (84 aislamientos) y los resultados de la determinación de los serotipos y la susceptibilidad antimicrobiana de estos, no permiten inferir con seguridad cambios en los patrones epidemiológicos de *S. pneumoniae*.

No obstante, el estudio de los aislamientos recibidos hizo posible demostrar que continuaban circulando en el país como agentes responsables de ENI, los serogrupos: 3, 6, 7, 9, 14, 17, 18, 19, 20 y 23; los que coinciden con los reportados en la vigilancia de 2000-2005.^{11,13} Se constató además la circulación de otros, no encontrados o poco frecuentes en las etapas anteriores, por lo que surge la preocupación de que al estudiar un número más representativo de aislamientos, la proporción de los serogrupos/serotipos circulantes responsables de ENI, no se ajuste a la composición de las vacunas conjugadas disponibles comercialmente. La recomendación de su inclusión en el calendario de vacunación infantil en Cuba, podría conducir a una pobre efectividad y al reemplazo de serotipos.^{1,6}

Este es el caso del serogrupo 15, que se halló fundamentalmente entre los aislamientos recibidos de las provincias centrales del país y a cuya circulación puede atribuirse especial importancia, puesto que no está contenido en las vacunas conjugadas heptavalentes y decavalentes.^{4,5} Otro ejemplo es el serotipo 5, cuya circulación aunque poco frecuente, en correspondencia con el número de aislamientos estudiados, deberá monitorearse con mucha atención, porque en Latinoamérica se reporta una amplia diseminación de un clon de este serotipo (Clon Colombia5 ST289), responsable de infecciones invasivas en la región, al cual se asocia una alta resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol.¹⁴

El análisis de los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos estudiados a partir de 2006, pese a su escaso número, reveló un aumento de la resistencia a la penicilina (75 %), que pudiera explicarse por la proliferación de algunos clones de serotipos

altamente resistentes, importados desde otros países de la región.¹⁴ Al mismo tiempo, este fenómeno pudiera responder al reciente cambio en los criterios de interpretación del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) para *S. pneumoniae*, que fueron los adoptados para el análisis de los resultados en esta última etapa.^{15,16}

De acuerdo con los parámetros recomendados por el CLSI hasta 2007, se consideraba resistente un aislamiento con una concentración mínima inhibitoria (CMI) para la penicilina ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y con sensibilidad intermedia, aquellos aislamientos con CMI entre 0,125 y 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. No se hacían para ello, distinciones entre los aislamientos procedentes de meningitis o de infecciones extrameningeas.¹⁵ A partir de 2008, para los aislamientos de neumococos recuperados de meningitis, se suprime la categoría de susceptibilidad intermedia y para definir un aislamiento como resistente a la penicilina, basta obtener para esta droga una $\text{CMI} \geq 0,125$ $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹⁶

Sin embargo, para los aislamientos que no proceden de casos de meningitis, los valores de corte son superiores: se considera susceptibilidad disminuida a la penicilina si la CMI es ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y resistente si es ≥ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹⁶ Estos cambios son una consecuencia de la drástica reducción de la resistencia a la penicilina, descrita al nivel mundial entre los aislamientos de *S. pneumoniae* no recuperados de meningitis, lo que nuevamente hace que esta droga sea un antimicrobiano a tener en cuenta para el tratamiento de pacientes con neumonía neumocócica. La concentración de la penicilina en el suero o los tejidos pulmonares, tras dosis elevadas administradas por vía endovenosa, superan las CMI de las cepas resistentes de *S. pneumoniae*.⁸ Es evidente entonces, la necesidad de conocer el diagnóstico clínico para hacer una interpretación correcta de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana por el método de la CMI.

Para dilucidar si esta “señal” de aparente evolución hacia la resistencia a la penicilina en Cuba, obedece a una u otra causa y para adoptar guías de tratamiento adecuadas en el medio cubano, se impone el estudio de un mayor número de aislamientos de *S. pneumoniae* responsables tanto de infecciones meníngeas como extrameningeas.

En resumen, para impedir que la epidemiología de la enfermedad neumocócica en Cuba se con-

vierta en una gran desconocida, la presente comunicación tiene la intención de alertar sobre la necesidad de revitalizar la vigilancia activa de la ENI, epidemiológica y microbiológica, fundamentalmente las meningitis y neumonías, en la etapa previa a la vacunación. Esto exige la remisión al LNRN-IPK de todos los aislamientos de *S. pneumoniae* recuperados de estas infecciones. Solo así se podrán monitorear posibles cambios en lo referente a la circulación de serotipos, obtener regularmente información sobre los perfiles de resistencia e informar sobre variaciones epidémicas.

***Streptococcus pneumoniae* serotypes in Cuba and progression of resistance to penicilina**

ABSTRACT

INTRODUCTION: since 2006 in Cuba, there has been difficult to determine the actual incidence of bacterial meningitis and other invasive diseases caused by *Streptococcus pneumoniae*, as a result of the low percentage of isolation and identification of this agent in the domestic microbiology lab network. **OBJECTIVE:** to warn of the need of revitalizing the active surveillance of invasive, epidemiological and microbiological pneumococcal diseases, mainly meningitis and pneumoniae in the phase prior to vaccination. **METHODS:** a comparison was made on the circulation of capsular serogroups/serotypes and the invasive infection-causing *S.pneumoniae* isolates susceptibility to penicilline in two periods: 1994-2006 and 2007-2009. **RESULTS:** the most frequent serogroups were 3, 6, 7, 9, 14, 17, 18, 19, 20 and 23; however, in the second period, it was observed that others not contained in the available conjugate vaccines (serogrup 15) and associated to antimicrobial resistance (serotype 5) were circulating. On the other hand, increased resistance to penicilline was evident. **CONCLUSIONS:** it is required to study a more representative number of isolates in order to assure high effectiveness with the incorporation of some *S. pneumoniae* conjugate vaccines in the Cuban infant vaccination schedule. This will also allow duly assessing increased resistance to penicilline and adopting therapeutical guidelines suited to the Cuban setting.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serogroups, serotypes, penicilline resistance

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:93-104.
2. Fedson D, Musher D. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orentein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 528-9.
3. Park I, Pritchard D, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm M. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2007;45:1225-33.
4. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. J Pediatr (Rio J). 2006;82:S67-74.
5. Portal Iberoamericano de Marketing Farmacéutico. Synflorix, una nueva vacuna pediátrica antineumocócica de GlaxoSmithKline, autorizada en Europa. Abril 2009. Disponible en: <http://espana.pmfarma.com/noticias/noti.asp?pref=10003>
6. Grijalva C, Edwards K. Promises and challenges of pneumococcal conjugate vaccines for developing world. Clin Infect Dis. 2006;43:680-2.
7. Asigarraga P, Monterob J, Garnacho S, Cerratoc G, Rodríguez, Colomod O, et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(7):446-66.
8. Moreno S, Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Díaz MD, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. Clin Infect Dis. 1995;20:1195-200.
9. Farrell D, Klugman K, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. Pediatric Infect Dis. 2007;26:123-8.
10. MINSAP. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos; 1999.
11. Tamargo I, Llanes R, Toraño G, Hernández I, Pérez M, Llop A, et al. Informe Regional Sireva II: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores, 2000-2005. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2007/002. OPS; 2007.
12. Pérez A, Rodríguez M. Síndromes neurológicos bacterianos (SNB). Cuba 1er Semestre 2008 (Datos preliminares). BOLIPK. 2008;18(26):201.
13. Tamargo I, Llanes R, Toraño G, Hernández I, Pérez M, Llop A, et al. Informe Regional Sireva II, 2006: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Tecnologías Esenciales de Salud. THS/EV-2008/001.OPS; 2008.
14. Firacative C, Moreno J, Rosales P, Maldonado A, Sánchez J, Pesantes C, et al. Circulation of *Streptococcus pneumoniae* clone Colombia5 ST289 in nine Latin American countries. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 2009;25(4):337-43.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement, CLSI document M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Recibido: 10 de septiembre de 2009. Aprobado: 21 de enero de 2010.

Lic. Gilda T. Toraño Peraza. Autopista "Novia del Mediodía", Km 6 ½, AP 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax: +53-7-204-6051. Correo electrónico: gilda@ipk.sld.cu