Streptococcus pneumoniae: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica

EPIDEMIOLOGY AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *Streptococcus pneumoniae* INVASIVE DISEASE IN LATIN AMERICA

RAUL O. RUVINSKY¹

Impacto en el niño de las infecciones neumocóccicas

Streptococcus pneumoniae es una bacteria Gram positiva que causa infecciones menores (canaliculares) como otitis media aguda (OMA) y sinusitis, o invasoras: neumonía, meningitis, septicemia, fiebre sin foco, más raramente artritis, peritonitis y celulitis. La mayoría de las publicaciones coinciden en que 30 a 40% de las OMA, 40% de las sinusitis agudas y 50% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, son causadas por *S. pneumoniae*. En países donde se implementó extensivamente la vacunación anti *Haemophilus influenzae* b con el antígeno PRF conjugado, es la primera causa de meningitis bacteriana aguda, en lactantes más allá del período neonatal, y en ausencia de brotes epidémicos de enfermedad meningocócica. *S. pneumoniae* se transmite por vía aérea, significando un riesgo mayor las nucleogotas de $\leq 10 \mu\text{m}$ que permanecen en suspensión más de 30 minutos y alcanzan fácilmente el alvéolo con riesgo de producir infección del parénquima pulmonar. Su cápsula polisacárida le permite evadir la fagocitosis, con riesgo de invasividad, lo que ocurre en niños con cierta frecuencia en forma sinérgica con infecciones virales respiratorias. Los virus respiratorios ejercen un efecto citopático sobre los cilios de la mucosa respiratoria destruyéndola o alterando su código genético. La alteración de los

mecanismos de barrera en esta situación favorece el incremento de los inóculos de *S. pneumoniae* en niños previamente colonizados, de 10^2 a $\geq 10^5$. Niños con disfunción tubaria y/o alergia respiratoria tienen mayor posibilidad de padecer OMA o sinusitis. En países en desarrollo los lactantes son colonizados más tempranamente con altas tasas de portación nasofaríngea. En huéspedes inmunocomprometidos *S. pneumoniae* implica un riesgo extremo de infecciones invasoras, incluyendo niños con asplenia funcional o quirúrgica, SIDA, otros inmunocompromisos severos, diabéticos, nefrópatas, enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas, condiciones todas para las cuales el CDC de Atlanta recomendó el uso de la vacuna polisacárida 23 valente a partir de 2 años de edad.

Magnitud del problema

La incidencia de enfermedad invasora, especialmente neumonía neumocócica, es alta en algunos países. Datos obtenidos de La Gambia señalan para lactantes bajo 1 año de edad, una tasa superior a 554/100.000, que sería más de 10 veces superior a la registrada en países desarrollados². En E.U.A. se estima que el neumococo provoca anualmente 3.000 casos de meningitis, 50.000 de bacteremia y 500.000 de neumonía³. En Latinoamérica no se dispone de datos estadísticos sobre incidencia de enfermedad neumocócica invasora en niños, salvo un segui-

¹ Universidad Nacional de Buenos Aires. Universidad Maimónides. Hospital Carlos G. Durand de Buenos Aires, Argentina. Integrante del Grupo SIREVA y AIEPI de la OPS.

miento prospectivo de 3 años realizado en dos áreas de Santiago de Chile por M. Levine et al⁴, basado en vigilancia en hospitales, en el período 1994-95. Se registró una incidencia de 90,6 casos por 10⁵ en lactantes de 0 a 11 meses, 18,5 por 10⁵ entre 12 y 23 meses, ocurriendo 40% de los casos en lactantes bajo 6 meses de edad. El 45% correspondió a neumonía y 31,8% de todos los casos a meningitis. En el primer año de vida ocurrieron 81% de todas las meningitis y neumonías, lo que expresa el especial riesgo de este grupo etario, en coincidencia con otros informes. Existiría subregistros de bacteremias sin foco en razón que no pudieron ser evaluados pacientes ambulatorios febriles. Las tasas por 10⁵ en países industrializados, comentadas en esta publicación, fueron significativamente menores: Finlandia 6,8; E.U.A. 15; Los Angeles 16,5; Israel 16,7; etc. Con respecto a mortalidad, se estima que fallecen en el mundo anualmente 1.200.000 niños por neumonía neumocócica, la mayoría en los países en desarrollo, a decir de expertos de la OMS⁵.

Según un informe de OPS, para 1999 habrían fallecido 72.000 niños bajo 5 años de edad por infecciones respiratorias agudas (IRAs) en Latinoamérica; de ellos 80% serían neumonía, y 50% de ellos causados por *S. pneumoniae*, en base a datos previos. Es decir que 29.000 niños habrían muerto por esa causa. En Argentina habrían fallecido durante 1999, según las denuncias registradas por el Ministerio de Salud, 800 niños por IRA, cifra que suponemos sería sensiblemente mayor, en relación al subregistro de casos, muertes domiciliarias, etc, común a todos nuestros países. Los factores de riesgo señalados por OMS/OPS serían: hacinamiento, déficit de vacunas específicas, ausencia de lactancia natural, bajo peso al nacer, desnutrición, barreras al acceso a la consulta y derivación oportunas y, en algunas regiones, déficit de vitamina A.

La OMA es una patología no invasora que origina un número elevadísimo de consultas anuales por enfermedad en niños bajo 5 años de edad, alrededor de 7.000.000 de visitas en E.U.A.³, ocasionando billones de dólares de gastos en salud. El problema es de trascendencia mundial dado que prácticamente todos los niños han tenido al menos un episodio y más del 50% padeció dos o más episodios de OMA en su vida.

Cambios en la resistencia antimicrobiana en el mundo

A partir de 1964 fueron halladas cepas de *S. pneumoniae* con CIM a penicilina > 0,06 µg/ml (resis-

tentes - R). En 1967 se informó el primer aislamiento de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina en Australia, luego en Sud África⁶. En 1977 Appelbaum y otros publicaron aislamientos con R alta (CIM ≥ 2 µg/ml) en Sud Africa. F. Baquero informó también incremento de la resistencia a penicilina en España, con incremento de 6% en 1979 a 47% en 1989⁷. En otros países como Hungría, Rumania y Sud Africa, el perfil de resistencia superaba el 50% de las cepas a partir de fines de la década del 80, como fue informado en el simposio sobre *Enfermedades Causadas por Streptococcus pneumoniae* durante la 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 1991. En esa oportunidad el Dr. Bauzá de Madrid, afirmaba que España habría sido "la cuna" del serotipo con alto nivel de resistencia 23F, perteneciente al clon "french-USA", preponderante en infecciones invasoras, y expandido continentalmente y a países de otras áreas, como E.U.A. En Georgia, por ejemplo, la resistencia se incrementó de 21% en 1995 a 33% en 1998. K. Klugman registró en Sud Africa cepas con resistencia a múltiples antimicrobianos, posteriormente corroboradas por otros investigadores, con repercusiones dramáticas para el manejo de las infecciones invasoras, en particular meningitis. Este dramático incremento en la resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae*, expandida a casi todos los países del mundo, se convirtió en un problema grave de salud pública, señalando la necesidad de controlar las infecciones neumocócicas por medios más efectivos, como la prevención a través de vacunas conjugadas específicas, que fueran eficaces en lactantes, grupo etario donde la enfermedad causa mayor impacto.

En los países latinoamericanos el perfil de resistencia de *S. pneumoniae* no era conocido por falta de datos nacionales representativos. Para 1991 se informaba, a partir de algunos reportes parciales, que la proporción de cepas con sensibilidad disminuida a penicilina era inferior a 15% en Argentina y otros países del área. Tampoco se conocían los serotipos predominantes, destacando que la vacuna polisacárida 23 valente, licenciada por la FDA en 1982 fue elaborada con el aporte de 13.000 cepas, ninguna perteneciente a nuestro continente. La necesidad de disponer de datos regionales que orientaran hacia la formulación de la vacuna conjugada ideal, y establecer las bases de una vigilancia continua, considerando que los serotipos y la resistencia varían con el tiempo y el área geográfica como fue demostrado, condicionó el esfuerzo de OPS para desarrollar un protocolo en países latinoamericanos, plasmado en 1992 y que será comentado más adelante.

Causas de la resistencia antimicrobiana

Se acepta que la presión selectiva incrementada por el uso imprudente de antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera generación, indujo modificaciones en la estructura genética de *S. pneumoniae*, no siendo ajeno a estas modificaciones el *Streptococcus immitis*, que habría intercambiado material genético con *S. pneumoniae*. Estas modificaciones ocurren en las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), en especial la PBP 2b, relacionada con resistencia a penicilina. También se informó resistencia incrementada a cefalosporinas, estando involucradas PBP 1a y PBP 2X. Finalmente la resistencia se extendió a otros antibióticos β -lactámicos como cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y a imipenem. Otros genes alterados no relacionados con las PBPs habrían contribuido también a estas modificaciones estructurales constituyendo en definitiva un efecto complejo, influenciado por el uso indiscriminado de antimicrobianos. Todos los expertos coinciden en que solamente una política de uso racional podría modificar esta situación.

Vigilancia epidemiológica en Latinoamérica

Streptococcus pneumoniae presenta exigencias para su cultivo, lo que dificulta el aislamiento y la conservación. Más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* inmunológicamente diferenciables por sus cápsulas polisacáridas, pueden causar potencialmente enfermedad en humanos. Se identificaron alrededor de 40 serogrupos, incluyendo en algunos serogrupos varios serotipos con reactividad inmunológica cruzada, el más característico es 6A/6B. El acceso a nuevas vacunas conjugadas, que pueden incluir un número limitado de serotipos, orientó la necesidad de conocer cuántos y cuáles están involucrados en las enfermedades neumocócicas. Sólo entre 30 y 40 serotipos fueron identificados hasta la actualidad en infecciones humanas y los 7 a 9 más frecuentes incluyen el 75 a 80% de los casos, con diferencias regionales, lo que destaca la importancia de obtener información en cada área.

En Julio de 1992 se convocó en la OPS, Washington DC, a través del grupo SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) a una reunión organizativa para preparar un protocolo de vigilancia de serotipos de *S. pneumoniae* que causaran infecciones invasoras en niños bajo 6 años de edad. Los objetivos fueron conocer su prevalencia y la resistencia a penicilina y otros

antimicrobianos, desarrollando una vigilancia activa continua, dado que serotipos y resistencia podrían registrar cambios con el tiempo, dato fundamental frente a la implementación de vacunas específicas. El proyecto contó con el apoyo financiero de la Agencia para el Desarrollo de la Investigación de Canadá (CIDA), y el aporte técnico del CDC de Ottawa y del Centro Nacional de Referencia de Estreptococos (NCS) de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá. Participó además un nutrido grupo de expertos de diversos países que conformaron un comité asesor. Fuimos convocados dos representantes latinoamericanos, el suscrito como infectólogo pediatra y una microbióloga con experiencia en el problema, Gabriela Echañiz, de Cuernavaca, México.

Metodología. Se seleccionaron 6 países latinoamericanos por su capacidad previa instalada clínico-epidemiológica y de laboratorio bacteriológico: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, los que establecieron una red de vigilancia integrada por hospitales que internan población pediátrica. Los laboratorios nacionales de referencia recibían todos las cepas de *S. pneumoniae* aisladas por los hospitales participantes, realizando la tipificación y el estudio de sensibilidad antimicrobiana *in vitro*. El 10% de todos los aislamientos se envió para el control externo de calidad al NCS de Canadá, garantizando la confiabilidad de la información obtenida.

Se estandarizaron los procedimientos de laboratorio para toda la región, incluyendo solamente los casos que cumpliera criterios de inclusión para enfermedad invasora: aquellos en los que *S. pneumoniae* se hubiera aislado de un sitio previamente estéril, particularmente sangre, líquido pleural y LCR, con menor frecuencia de líquido articular o peritoneal. La serotipificación se realizó de acuerdo al sistema de nomenclatura danés, mediante la reacción de hinchazón capsular de *quellung*, utilizando 12 *pools* de sueros y factores producidos por el Statens Serum Institut de Copenhagen, Dinamarca.

La susceptibilidad antimicrobiana fue evaluada mediante el test (disco) de oxacilina, estudiando todos los aislamientos con una zona de inhibición ≤ 19 mm por microdilución en caldo, de acuerdo a las guías publicadas por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos de E.U.A. (NCCLS), o el E-test®, (utilizado por algunos centros), para determinar la CIM a penicilina y cefotaxima. Se consideró *sensible* si la CIM era $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$, de *resistencia intermedia*: 0,1-1,0 $\mu\text{g/ml}$ y *resistencia alta* ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$.

Los países involucrados también estudiaron la sensibilidad para otros antimicrobianos; en Argentina, por ejemplo, fueron evaluados: eritromicina, cotrimoxazol, cloranfenicol, rifampicina, ofloxacina, tetraciclina, imipenem y vancomicina. Los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio fueron ingresados en el programa EPIINFO de OMS, utilizando RR, OR y valores de *p* para significancia estadística.

Se inició la recolección de los aislamientos a mediados de 1993 -que en forma ininterrumpida continúa hasta la fecha- habiéndose ampliado el sistema para integrar a casi todos los países de Latinoamérica, con organización regional. Estamos convencidos que se logró, gracias al esfuerzo y tesón de muchos profesionales de los países, un sistema integrado que aporta información relevante, no existente previamente en la región; en gran parte debido a la dedicación y perseverancia del coordinador de OPS, José Luis Di Fabio, siempre presente en este esfuerzo.

Los datos epidemiológicos obtenidos, conjuntamente y en forma separada, fueron publicados en diversas revistas de nivel internacional y presentados parcialmente en congresos a través de posters o en mesas redondas, por los coordinadores e integrantes de los 6 países participantes⁸⁻¹². Hasta fines del 2000 fueron recolectados y analizados más de 4.000 aislamientos procedentes de procesos invasores, presentándose algunos datos en el simposio desarrollado durante el IXº Congreso Internacional de Infectología organizado por la International Society for Infectious Diseases, en Buenos Aires, en mayo de ese año¹³. Se registró globalmente una resistencia a penicilina de 28%, con mayor incidencia de resistencia intermedia; fue significativo el incremento de resistencia registrado en el transcurso de los años, de 14% en 1993, a cifras superiores a 30% en la actualidad. Es importante señalar que el incremento mayor fue hasta 1996, a partir de ese año la curva parecería mostrar un perfil de meseta y mantenerse en niveles estables de 30%. La comparación entre los países mostró a lo largo del desarrollo del estudio diferencias interesantes. México siempre mostró el mayor porcentaje de resistencia, superior a 40%, más de la mitad de nivel alto, mientras que Colombia presentaba inicialmente las proporciones más bajas, inferiores a 13%. Sin embargo, a través del período, Brasil ocupó su lugar, manteniéndose en la actualidad en 20%, casi toda la resistencia de nivel intermedio, seguido por Colombia con 23%. Los otros países del cono sur tienen perfiles similares, con un porcentaje que oscila entre 30 y 33%, con mayor proporción de cepas de resistencia alta, llegando algunas

a 4 µg/ml. Ningún aislamiento superó una CIM de 4 µg/ml, dato muy útil para el tratamiento empírico inicial de las neumonías¹³. Se analizaron algunos factores de riesgo, que demostraron una resistencia significativamente mayor en el grupo de niños bajo 2 años de edad y en el grupo de neumonía o septicemia *versus* meningitis. Estas diferencias también fueron observadas en Argentina; en niños bajo 2 años *versus* mayores de esa edad, fue de 37,5 y 16,8% respectivamente ($p < 0,001$), en el grupo con neumonía o septicemia *versus* meningitis: 36,0 y 24,2% contra 20,6% respectivamente ($p = 0,03$). Este grupo tuvo además, baja proporción de resistencia alta (4,8%)¹⁴. En el centro y norte del país *versus* la zona patagónica y cordillerana, también observamos diferencias significativas: 31, 37 y 23% respectivamente ($p < 0,01$), demostrando la importancia de conocer datos en cada región. Algunos serotipos contribuyeron prioritariamente al incremento de resistencia a penicilina, en particular 14 y 23F (cerca del 60% de las cepas), pertenecientes el primero al clon *french-spanish* 9N/14, ampliamente difundido en Argentina, Uruguay, Brasil, menos en Chile y Colombia y el 23 F, predominante en México junto con el 6A/6B, común en Europa y EUA.

Los serotipos aislados con mayor frecuencia en los 6 países fueron: 14 - 6A/B - 5 - 1 - 23F - 18C - 19F - 19A - 7F - 9V - 3 - 4 - 9N¹³, debiendo destacarse que el serotipo 14 siempre fue aislado en porcentajes elevados, en Argentina mayores del 30%, siendo el que más contribuyó al perfil de resistencia registrado, como fue comentado. Otros serotipos con algún nivel de resistencia a penicilina fueron, además del 23F, el 19A, 6A/6B, 19F, y con menor significación: 9V, 9N, 4, 5, 1 y 3.

Otro hecho observado fue que el tipo 14 predominó en niños bajo 2 años de edad, mientras que los tipos 1 y 5 fueron prevalentes en el grupo sobre esta edad, lo que condicionó una mayor representatividad de los niños de menor edad en la vacuna 7-valente, recientemente licenciada, en particular en los casos con neumonía. Mientras que en los 6 países en conjunto el 58% de los serotipos estaban representados, en los niños bajo 2 años de edad fue del 61%. También fue elevada la proporción de casos causados por cepas resistentes a penicilina (87%) representadas en esta nueva vacuna conjugada, datos que deberán ser evaluados en el contexto de sus probables recomendaciones.

En conclusión, se logró en Latinoamérica un monitoreo continuo de *S. pneumoniae* relacionados con infecciones invasoras en niños, permitiendo

evaluar cambios temporales de los serotipos y de la resistencia a penicilina y otros antimicrobianos, a lo que debemos agregar un importante avance: el conocimiento de las características genéticas de la población, que es relatada por M. Hortal de Uruguay, en otro capítulo de este suplemento (artículo de M. Hortal en página 22).

Sin duda el gran avance en el campo de la prevención de enfermedades neumocócicas será logrado cuando implementemos en forma extensiva una vacuna conjugada específica, en forma similar a lo obtenido con la vacuna conjugada para *H. influenzae* b; con este inmunógeno se logró prácticamente la desaparición de las enfermedades invasoras por ese agente en los países que la utilizaron ampliamente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Pneumococcal infections. In Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics 2000; pp 452-60.
- 2.- USEN S, ADEGBOLA R, MULHOLLAND K et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Western Region, The Gambia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 23-8.
- 3.- ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP): Recommendations of the ACIP. *MMWR* 1997; 46.
- 4.- LEVINE M, LAGOS R, LEVINE O S et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 287-93.
- 5.- HAUSDORFF W P, BRYANT J, KLOCK C, PARADISO P R, SIBER G R. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 122-40.
- 6.- APPELBAUM P C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
- 7.- BAQUERO F. Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: A global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115-20.
- 8.- BRANDILEONE M C, SIMONSEN V, TADEU CASAGRANDE S et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 141-6.
- 9.- CAMOU T, HORTAL M, TOMASZ A. The apparent importation of penicillin-resistant capsular type 14 Spanish/French clone of *Streptococcus pneumoniae* into Uruguay in the early 1990s. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 219-24.
- 10.- ECHANIZ-AVILEZ G, VELAZQUEZ M E, CARNALLA M N et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in children in Mexico City. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 153-7.
- 11.- ROSSI A, RUVINSKY R, REGUEIRA M, CORSO A, PACE J, GENTILE A, DI FABIO J L and the *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Distribution of capsular types and penicillin resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 135-40.
- 12.- KERTESZ D A, DI FABIO J L, BRANDILEONE MC C DE, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1355-61.
- 13.- DI FABIO J L. *Streptococcus pneumoniae* Invasive Diseases in Children. Six years of the Latin American Surveillance Network. Abstract of the 9th International Congress of Infectious Diseases. International Society of Infectious Diseases, Bs. As. Argentina, April 10-13, 2000. Abstr 10.002
- 14.- CORSO A, PACCE J, REGUEIRA M, RUVINSKY R, DI FABIO J L and *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Streptococcus pneumoniae*: Antibiotic Resistance in Pediatric Patients with Invasive Infections in Argentina. Program and Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Toronto, Canadá, 22-25 September 2000, abstr. n° 1793, pp 109.

Correspondencia a:
Raúl O. Ruvinsky
Fax: 5411 4 581-6304
E-mail: ruvinsky@connmed.com.ar