

## Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012

Gilda Toraño-Peraza,<sup>1\*</sup> Lisania Pías-Solis,<sup>1</sup> Miriam Abreu-Capote,<sup>1</sup> Mislady Rodríguez-Ortega,<sup>2</sup> Félix Dickinson-Meneses,<sup>2</sup> Marlen Varcárcel-Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Nacional de Referencia para *Streptococcus pneumoniae*, Instituto "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía km 6½, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Vice-Dirección de Epidemiología, IPK

<sup>3</sup>Dirección Nacional de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública, Cuba.

email: gilda@ipk.sld.cu

Se realizó un estudio observacional para conocer los serotipos y la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* responsables de meningitis en Cuba, donde aún no se vacuna para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva. El estudio incluyó el total de los aislamientos remitidos al Instituto "Pedro Kouri" entre el 2007-2012 (N = 237). La identificación de los serotipos se realizó por la prueba de hinchazón capsular. Mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria, por el método de microdilución en caldo, se estudió la susceptibilidad a los antimicrobianos. Predominaron los serotipos 6A, 6B, 14, 19F y 23F, además en el 29,1% de los aislamientos se identificaron 18 serogrupos/serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas. Se observó una tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina (44,3%); los patrones de resistencia más frecuentes fueron: penicilina-trimetoprim/sulfametoxazol y penicilina-eritromicina (21,1% y 10,5%, respectivamente). Los resultados de la vigilancia demuestran que el 70,4% de los aislamientos estudiados se corresponden con los serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada de 13-valencias y que con las vacunas de 7 y 10 valencias se alcanzaría una cobertura potencial de vacunación inferior (52,3 y 56,1%, respectivamente). Esta información debe considerarse al evaluar la decisión del uso en Cuba de alguna de las vacunas comercialmente disponibles o la propuesta de otra estrategia de vacunación a partir de candidatos vacunales autóctonos.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, vacunación.

### Introducción

*Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), uno de los colonizadores más frecuente de la nasofaringe humana, produce infecciones en todos los grupos de edades pero en los niños menores de 5 años constituye la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en todo el mundo. La neumonías y meningitis por esta bacteria representan un importante problema de salud por su elevada frecuencia y gravedad, a pesar del diagnóstico precoz y de la administración de un tratamiento adecuado pueden causar secuelas e incluso la muerte (1).

La complejidad de la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) radica en la dificultad del desarrollo de una vacuna para proteger a todos los individuos susceptibles, al considerar que las cepas capsuladas expresan uno de los más de 90 serotipos descritos actualmente. Al mismo tiempo, el manejo empírico de estas infecciones se complica ante el creciente aumento de la resistencia a la penicilina y cefalosporinas de tercera generación (2).

\* Licenciada en Microbiología, Dra. en Ciencias de la Salud, Profesora e Investigadora Auxiliar. Responsable del Laboratorio Nacional de Referencia para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus*.

En Cuba, el Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPC-SNI) regula la remisión al Instituto "Pedro Kourí" (IPK) de todos los aislamientos bacterianos responsables de dichas infecciones en la comunidad, entre ellos *S. pneumoniae*, pero para los aislados responsables de otras formas de ENI no existe tal disposición. De este modo, desde 1994, el Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo en el IPK (LNRN-IPK) realiza una vigilancia pasiva de los serotipos y la resistencia a antibióticos de los aislamientos de neumococos responsables de meningitis en el país.

Entre el 2000 y 2006, período en el que a través de la actividad de referencia se estudiaron 1332 aislamientos de *S. pneumoniae* recuperados de casos de meningitis y neumonías, se demostró que los menores de 6 años y los adultos mayores de 65 años son los más afectados por la ENI y como serotipos responsables estuvieron: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. También se puso de manifiesto un bajo porcentaje de aislamientos con resistencia a la penicilina y a la ceftriaxona, lo que situó a Cuba entre los países de Latinoamérica con los indicadores más bajos de susceptibilidad disminuida y resistencia a la penicilina (3-5).

Sin embargo, a partir del 2006, el número de aislamientos de *S. pneumoniae* que se estudiaron en el laboratorio de referencia disminuyó sustancialmente por lo que los datos de la vigilancia de los serotipos y la susceptibilidad antimicrobiana de estos pueden resultar no representativos de la situación real entre aislamientos responsables de enfermedad meningea en el país (3, 4).

La necesidad de incluir la vacuna antineumocócica en el calendario de inmunización en Cuba exige el fortalecimiento a nivel nacional de la vigilancia microbiológica de todas las formas de ENI para contribuir al conocimiento de la incidencia actual del problema y poder medir el impacto de la vacunación.

Siendo objetivo del presente estudio, investigar los serotipos y los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos de *S. pneumoniae* causantes de meningitis entre el 2007 y 2012, período en el que a través de las encuestas epidemiológicas del PNPC-SNI de la

Vice-Dirección de Epidemiología-IPK y del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) se notificaron 472 meningitis por este agente.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional en el que quedaron incluidos el total de aislamientos viables de *S. pneumoniae* recibidos en el LNRN-IPK entre enero del 2007 y diciembre del 2012; de este modo, el universo se constituyó por 237 aislamientos, remitidos en cuñas de agar chocolate desde los 14 Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología y Microbiología (CPHEM) del país. Los aislamientos se recibieron acompañados del modelo de envío de cepas para el trabajo de referencia nacional en el IPK, a partir del cual se obtuvo la edad de los pacientes.

Para la confirmación como *S. pneumoniae* los aislamientos se inocularon en placas de agar sangre de carnero al 5% (agar Columbia, Biolife) y se incubaron a 35-36 °C por 24 h en atmósfera de CO<sub>2</sub> 5%. Se corroboró la presencia de colonias sugerentes de neumococo ( $\alpha$ -hemolíticas y con depresión central) y de diplococos lanceolados grampositivos a través de la tinción de Gram. La identificación se realizó de acuerdo a las pruebas de susceptibilidad a la optoquina y solubilidad en bilis (6).

Para la determinación de los serotipos capsulares se empleó la reacción de hinchamiento capsular, se utilizó el juego de reactivos Pneumotest (*Statens Serum Institute*, Dinamarca) (6, 7). La susceptibilidad antimicrobiana se estudió empleando el método de microdilución en caldo a penicilina, ceftriaxona, vancomicina, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprim/sulfametoxazol, según las directrices del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) (8).

La información se introdujo en una base de datos en soporte digital utilizando el programa Microsoft Office Excel 2007 y se procesó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 18.0.

Se emplearon tablas de frecuencias para el análisis descriptivo de los datos y se analizó la asociación entre las variables serotipos y susceptibilidad a penicilina, mediante la prueba de Spearman para un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

## Resultados y Discusión

En la Tabla 1 se muestran, por años de estudio, el número de meningitis por *S. pneumoniae* que se notificó a través de las encuestas epidemiológicas y el número de aislamientos meníngeos caracterizados en el LNRN-IPK.

**Tabla 1.** Aislamientos meníngeos de *S. pneumoniae* estudiados anualmente en el LNRN-IPK y meningitis notificadas por este agente en Cuba, 2007-2012.

Año de estudio	Número de aislamientos de <i>S. pneumoniae</i> en el LNRN-IPK	Número de casos de meningitis por <i>S. pneumoniae</i>
2007	10	65
2008	29	73
2009	49	105
2010	42	66
2011	57	91
2012	50	72
Total	237	472

Fuente: Registros de aislamientos de *S. pneumoniae* del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo en el Instituto "Pedro Kourí" y encuestas epidemiológicas del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos de la Vice-Dirección de Epidemiología-IPK y del MINSAP.

Durante los dos primeros años se recibieron escasos aislamientos para la actividad de referencia nacional lo que se puede atribuir a la disminución de las capacidades diagnósticas en la red de laboratorios de microbiología a lo largo del país, como consecuencia de deficiencias organizativas y carencias materiales. A partir del 2009 y hasta el 2012 se estabilizó la cifra de los aislamientos de neumococo que pudieron estudiarse, aunque aún resulta insuficiente y no representativa del total de casos de meningitis por neumococo que se notificaron en el país para igual período. En resumen, solo fue posible la caracterización de 237 aislamientos, los que representaron el 50,2% de las meningitis neumocócicas informadas por el PNPC-SNI de la Vice-Dirección de Epidemiología-IPK y del MINSAP.

En la Tabla 2 se desglosa el número de aislamientos de *S. pneumoniae* responsables de meningitis en los diferentes grupos de edad. Es evidente el predominio de aislamientos que se recuperaron a partir de meningitis diagnosticadas en pacientes con 5 años o más (72,1%), fundamentalmente en el grupo entre 15 y 59 años (42,2%), a diferencia de la etapa previa de la vigilancia en el país, en la que es superior el número de aislamientos meníngeos entre niños menores de 5 años de edad (5,9).

**Tabla 2.** Aislamientos meníngeos de *S. pneumoniae* estudiados en el LNRN-IPK en función de los grupos de edad de los pacientes, Cuba, 2007 - 2012.

Grupos de edad	Aislamientos de <i>S. pneumoniae</i>	
	Número	%
< 12 meses	28	11,8
12 - 23 meses	27	11,4
24 - 59 meses	11	4,6
Subtotal	66	27,8
5 - 14 años	23	9,7
15 - 59 años	100	42,2
≥ 60 años	48	20,3
Subtotal	171	72,1
Total	237	100

### Serotipos de *S. pneumoniae*

Entre los 237 aislamientos se demostraron 30 serotipos diferentes. En la Tabla 3 se presentan por grupo de edad. Se consideró para el análisis los incluidos en las vacunas conjugadas antineumococo.

Los más frecuentes fueron: 6A, 6B, 14, 19F y 23F. En 69 aislamientos se informaron otros serotipos; 60 provenientes de pacientes con 5 años o más y nueve entre menores de 5 años. Entre estos se notificaron 18 serogrupos/serotipos: 8, 9N 10\*, 11B, 11D, 11F, 15B, 15C, 15F, 17\*, 18A, 18B, 18F, 19B, 20, 22\*, 23A y 23B (\*no se dispuso de factores para determinar serotipo). Al respecto se debe atribuir especial atención al hallazgo de 19 aislamientos del serogrupo 15; entre ellos, 14 responsables de meningitis en mayores de 15 años.

Los serotipos más frecuentes en este estudio coinciden con los que se declararon en el período de vigilancia 2000-2006 en Cuba y con los de mayor prevalencia entre aislamientos responsables de la ENI en América Latina y el Caribe (10). Al mismo tiempo, el hallazgo de serotipos poco frecuentes o no declarados en la etapa anterior de la vigilancia en Cuba se corresponde con la emergencia de serotipos no vacunales documentada internacionalmente tras la introducción de la vacunación. Entre el 2005 y 2007, en Ohio, Estados Unidos, se observó un incremento del 207% en la incidencia anual de estos con respecto a la anunciada en el año 1999; los serotipos para los cuales se registró el mayor incremento fueron el 19A, 6C, 22F y el serogrupo 15 (11). Previamente, también en Estados Unidos, luego del uso de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7v) se comunicó un

**Tabla 3.** Serotipos de *S. pneumoniae* responsables de meningitis en los diferentes grupos de edad, Cuba 2007 - 2012.

Serotipos vacunales	Grupo de edad de los pacientes							
	Meses			Total	Años			Total
	< 12	12-23	24-59	< 5 años (%)	5-14	15-59	> 60	> 5 años (%)
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	2	0	3 (4,6)	0	4	1	5 (2,9)
4	0	0	0	0	0	4	3	7 (4,1)
5	0	0	0	0	0	1	0	1(0,6)
6A	1	4	3	8 (12,1)	0	8	1	9 (5,3)
6B	8	5	1	14 (21,2)	3	8	1	12 (7,0)
7F	2	0	0	2 (3,0)	0	5	1	6 (3,5)
9V	0	0	0	0	0	2	0	2 (1,2)
14	4	10	2	16 (24,2)	3	6	2	11 (6,4)
18C	2	0	1	3 (4,6)	5	5	1	11(6,4)
19A	1	2	0	3 (4,6)	1	4	1	6 (3,5)
19F	3	1	1	5 (7,6)	3	8	7	18(10,5)
23F	1	2	0	3 (4,6)	2	13	7	22 (12,9)
Subtotal	23	26	8	57 (86,4)	17	68	25	110 (64,3)
Otros serotipos	5	1	3	9 (13,6)	6	31	23	60 (35,1)
Serotipo no determinados	0	0	0	0	0	1	0	1(0,6)
Total	28	27	11	66 (100)	23	100	48	171 (100)

incremento de la ENI en niños, que se debió a los serogrupos 15 y 33 y se indicaron los serotipos 15B y 15C como los más frecuentes (12).

La notificación de los serotipos/serogrupos no vacunales que se notificaron en este estudio no puede atribuirse a un efecto de la vacunación antineumocócica pues esta aún no se ha introducido en Cuba, y plantea la incertidumbre de que la proporción de serotipos circulantes varíe al estudiar un número mayor de aislamientos, por lo que estos constituyen datos útiles y oportunos que alertan sobre la necesidad de fortalecer la vigilancia de la ENI en el país.

Para poder discutir en el futuro el impacto de la vacunación en el reemplazo de serotipos es importante reducir al mínimo los sesgos en la vigilancia durante el período prevacunal, teniendo en cuenta que la infrecuencia con que se informan algunos responde en gran medida a una menor invasividad y esto conduce a un enmascaramiento de su relevancia (1).

En la Tabla 4 se resume la información acerca de los serotipos responsables de meningitis en Cuba durante el período de estudio, en función de los contenidos en las vacunas conjugadas antineumocócicas y definiendo dos grupos de edad

**Tabla 4.** Cobertura potencial de la vacunación para *S. pneumoniae* estimada a partir de los serotipos responsables de meningitis en Cuba, 2007 - 2012.

Vacunas conjugadas antineumocócicas (serotipos incluidos)	Aislamientos de <i>S. pneumoniae</i>					
	≤5 años		>5 años		Total	
	n = 66		n = 171		n = 237	
	#	%	#	%	#	%
VNC7v (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F)	41	62,1	83	48,5	124	52,3
VNC10v (VNC7 + 1, 5 y 7F)	43	65,1	90	52,6	133	56,1
VNC13v (VNC10 + 3, 6A y 19A)	57	86,3	110	64,3	167	70,4

para el análisis ( $\leq 5$  y  $> 5$  años). La representatividad de los tipos capsulares incluidos en las vacunas antineumocócicas conjugadas de 7, 10 y 13 valencias (VNC7v, -10v y -13v), varió entre 48,5 y 86,3%. Solo para la vacuna VNC13v se obtiene una cobertura potencial superior al 80% pero exclusivamente para el grupo de los menores de 5 años. Al considerar el número total de aislamientos y sin hacer distinción del grupo de edad se estimó un 70,4% de congruencia entre los serotipos responsables de meningitis y los incluidos en esta vacuna. Cuando se comparó con los resultados del mismo análisis para el período 2000-2005 en Cuba, se apreció una notable disminución en la posible cobertura vacunal (88,3% empleando la vacuna VNC7v en niños menores de 5 años); sin embargo, no debe obviarse que en el período anterior fue posible el estudio de un mayor número de aislamientos responsables de meningitis en este grupo de edad ( $n=842$ ) (13).

Un meta-análisis a nivel internacional de los datos sobre los serotipos causantes de ENI en menores de 5 años entre 1980 y el 2007 reveló que los serotipos incluidos en la VNC7v son responsables del 49% o más de los casos, aunque con variaciones regionales considerables; la mayor cobertura de serotipos corresponde a Norteamérica y Europa. La protección estimada para este mismo grupo de edad al emplear la VNC10v y -13v fue del 70% o más en ambas regiones (14).

#### **Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *S. pneumoniae***

El 44,3% de los 105 aislamientos que se estudiaron, revelaron resistencia a la penicilina. Para la eritromicina y el trimetoprim/sulfametoxazol se observó un 18,6 y 24,4% de resistencia (44 y 58 aislamientos, respectivamente) y frente a este último fármaco en 53 aislamientos (22,3%) se observó susceptibilidad intermedia. Para el cloranfenicol y la ceftriaxona se informaron 11 (4,6%) y 8 (3,4%) aislamientos resistentes respectivamente. Para la ceftriaxona se detectó además uno con susceptibilidad intermedia (0,42%). Se corroboró la ausencia del fenómeno de resistencia a la vancomicina.

En la etapa anterior de la vigilancia en Cuba también se notificó escasa resistencia a cefalosporinas, a pesar de la resistencia que se observó para la penicilina (nula para aislamientos procedentes de ENI entre menores de 6 años, 1% para el grupo de 6-14 años y 3,7% en el grupo de los mayores de 14 años) (5,9). De manera similar, investigaciones en

Omán, comunicaron un 56% de aislamientos resistentes a penicilina contra un 99% de susceptibilidad a ceftriaxona (15). Asimismo, la baja resistencia declarada en el presente estudio para el cloranfenicol (4,6%) está en correspondencia con reportes internacionales, pues la resistencia a esta droga es un fenómeno infrecuente. Durante mucho tiempo el cloranfenicol se utilizó para el tratamiento de las meningitis, pues además de constituir un buen agente bacteriostático, es bactericida para *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *S. pneumoniae*; ante la disponibilidad de antimicrobianos menos tóxicos quedó en desuso, pero se considera un antibiótico alternativo en caso de alergia a los  $\beta$ -lactámicos. La recomendación de mantener la vigilancia de la susceptibilidad de los aislamientos de *S. pneumoniae* frente a este fármaco permite registrar informes esporádicos de aislamientos resistentes (16).

En relación al trimetoprim/sulfametoxazol la resistencia demostrada (24,4%) es similar a estudios previos en Cuba (22-37%) y en otros países de Latinoamérica, en algunos de los cuales se encontraron valores más elevados: Colombia (33,9%), Argentina (61,9%) y Uruguay (53,2%). En cuanto a la eritromicina, el nivel de resistencia (18,6%) es también análogo al de otros estudios de vigilancia en Latinoamérica, donde se estimó que alrededor del 25% de los neumococos pueden resultar resistentes a macrólidos, aunque en algunos llegó a ser más elevada la cifra (México, 40%) (5, 9, 10). El hallazgo de un 44,3% de resistencia a la penicilina revela una evolución del fenómeno entre aislamientos meníngeos de *S. pneumoniae* en Cuba. Entre el 2000 y 2005 los datos reunidos por el proyecto SIREVA (Sistema de redes de vigilancia de los agentes bacterianos responsables de neumonía y meningitis en Latinoamérica y el Caribe, financiado por OPS) revelaron para la región un 38% de neumococos con susceptibilidad intermedia a la penicilina, sin embargo, Cuba se situó entre los países de la región con más baja resistencia con valores de 1,9% y en México se observó un 8,4% (13).

El mayor número de aislamientos resistentes a penicilina en el presente estudio se observó en los serotipos 6B, 14, 19F y 23F (17, 12, 9 y 13 aislamientos, respectivamente) pero también se advirtió de la emergencia del fenómeno entre los serotipos 8, 11B, 15B, 15C, 18C, 20 y 23A. El análisis de este resultado indicó asociación significativa ( $p < 0,05$ ) de la resistencia a penicilina solo para los serotipos 14, 19F y 23F, lo que coincide con lo referido a nivel internacional antes del uso extendido de la vacuna VNC7v, etapa en la que se consideraron a los llamados serotipos pediátricos (6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F)

como los clásicamente asociados a la resistencia. Esto correlaciona con el hecho de que estos serotipos son los que se describen con mayor frecuencia para el estado de portador nasofaríngeo (17). Por otra parte se impone comentar que en el presente estudio la resistencia a penicilina se presentó acompañada a la resistencia a eritromicina y a trimetoprim/sulfametoxazol, en el 14,3% y 29,1% de los aislamientos, respectivamente, y que el patrón de resistencia múltiple penicilina-eritromicina-trimetoprim/sulfametoxazol se observó en el 11,3 % de ellos.

La progresión de la resistencia a penicilina y a macrólidos en *S. pneumoniae* es un fenómeno preocupante a nivel mundial que se atribuye a la diseminación de clones resistentes, cambios en la circulación de serotipos, fluctuaciones naturales y al abuso en el consumo de antimicrobianos. Para prevenir su avance a nivel nacional es preciso la adopción de medidas para regular el uso de macrólidos, fundamentalmente los de vida media larga, como claritromicina y especialmente azitromicina, los que se consideran inductores de resistencia a penicilina tanto en *S. pneumoniae* como *Streptococcus pyogenes* (18).

## Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen la inestimable colaboración de los técnicos y especialistas de los diferentes hospitales y Centros Provinciales de Higiene Epidemiología y Microbiología del país que se preocupan por el envío al Instituto "Pedro Kourí" de los aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*. De la misma forma, a la red SIREVA por el apoyo a través del suministro estable del juego de reactivos Pneumotest para garantizar la clasificación serotípica de los aislamientos, insumos, equipos de laboratorio y asesoría técnica durante el período de estudio.

## Referencias

1. World Weinberger D, Malley R, Lipsith M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011;378:1962-73.
2. Thomas J, Figueira M, Fennie K, Laufer A, Kong Y, Pichichero M. *Streptococcus pneumoniae* Clonal Complex 199: Genetic Diversity and Tissue-Specific Virulence. *PLoS One* 2011;6(4):e18649. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0018649.
3. Pérez A, Dickinson F, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. *BMC Infect Dis* 2010;10(130):1-9.
4. Toraño G, Llanes R, Pías L, Abreu M, Varcárcel M. Serotipos

de *Streptococcus pneumoniae* en Cuba y progresión de la resistencia a la penicilina. *Rev Cubana Med Trop* 2010;62(2):157-60.

5. Tamargo I, Llanes R, Toraño G, Hernández I, Pérez M, Llop A, et al. Informe Regional SIREVAII: 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*. Washington, D.C: OPS;2007.
6. Perilla MJ, Ajello G, Bopp C, Elliott J, Facklam R, Knapp J, et al. Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. WHO/CDC/CSR/RMD/2003.6. Atlanta: WHO;2003.
7. Organización Panamericana de la Salud. Programa de vigilancia de los serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Manual de procedimientos del proyecto SIREVA II. Washington, D.C: OPS;2012. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/LABS-manual-vigilancia-serotipos.pdf>.
8. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute;2012.
9. 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*. Washington, D.C: OPS;2008.
10. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MC, Castañeda E, Silva de Lemos AP, Di Fabio JL. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud* 2008;24(1):1-15.
11. Jacobs M, Good C, Bajaksouzian S, Windau A. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 19A, 6C, and 22F and Serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in Relation to Introduction of the Protein-Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;47(11):1388-95.
12. González BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):301-5.

13. Castañeda E, Agudelo C, Regueira M, Corso A, Brandileone MC, Brandao A, et al. Laboratory-Based Surveillance of *Streptococcus pneumoniae* Invasive Disease in Children in 10 Latin American Countries. SIREVA II Project, 2000-2005. *Pediatric Infect Dis J* 2009;28(9):265-70.
14. OMS. Vacunas antineumocócicas. Documento de posición de la OMS-2012. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2012;87(4):129-44.
15. Al-Yaqoubi M, Elhag K. Serotype Prevalence and Penicillin-susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Oman. *Oman Med J* 2011;26(1):43-7.
16. Manning L, Laman N, Greenhill A, Michael A, Siba P, Mueller I, et al. Increasing chloramphenicol resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from Papua New Guinea children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4454-6.
17. García-Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada? *Rev Pediatr Aten Primaria* 2010;12:457-82.
18. Maducolil J, Mariya N, Ravi P, Purushothaman A, Acharya B, Shivananda PG. *Streptococcus pneumoniae* infections in Western Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42(4):912-9.

---

## Serotypes and antimicrobial resistance of meningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012

### Abstract

An observational study was conducted to know the serotypes and antimicrobial susceptibility of isolates of *Streptococcus pneumoniae* responsible for meningitis in Cuba, where there is no vaccine yet to prevent invasive pneumococcal disease. The study included the total number of isolates submitted to the "Pedro Kourí" Institute between 2007 and 2012 (N=237). Serotypes identification was performed using capsular swelling test and antimicrobial susceptibility was studied by determining the minimum inhibitory concentration using the broth microdilution method. Predominant serotypes were 6A, 6B, 14, 19F and 23F and other non-vaccinal 18 serogroups/serotypes were identified in 29.1% of the isolates. A tendency to an increased resistance to penicillin (44.3 %) was observed; the most common resistance patterns were: penicillin-trimethoprim/sulfamethoxazole and penicillin-erythromycin (21.1% and 10.5%, respectively). The largest number of isolates resistant to penicillin was in serotypes 6B, 14, 19F and 23F and the possibility of resistant non-vaccine serotypes emergence should be considered. The results show that 70.4 % of the isolates studied corresponds to the serotypes included in 13-valent conjugated pneumococcal vaccine, but with 10-valent it would achieve a lower vaccination potential coverage (56.1%). This information must be considered when evaluating the decision to use in Cuba any commercially available vaccine or the proposal of another strategy of vaccination from autochthonous vaccine candidates.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, vaccination.

---