



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* con tropismo meníngeo en casos de enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2007-2018



Juan Carlos Sanz^{a,b,*}, Sara de Miguel^c, María Ordobás^c y Luis García Comas^c

^a Unidad de Microbiología Clínica, Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Centro de Especialidades Médicas Vicente Soldevilla, Madrid, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^c Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2019

Aceptado el 4 de noviembre de 2019

On-line el 5 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Serotipos

Líquido cefalorraquídeo

R E S U M E N

Introducción: Se describe la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en líquido cefalorraquídeo (LCR) entre los años 2007-2018 en la Comunidad de Madrid (CM) identificando aquellos con mayor tropismo meníngeo.

Métodos: Se estudiaron las cepas de episodios de enfermedad neumocócica invasora enviadas al Laboratorio Regional de Salud Pública por los servicios de microbiología de hospitales públicos y privados de la CM. La frecuencia de serotipos procedentes de LCR se comparó con la observada en otras muestras.

Resultados: Se procesaron 6.115 cepas. El 5% (n = 304) se aislaron en LCR. Siete serotipos (11A, 19F, 23B, 10A, 24F, 23A y 35F) mostraron una frecuencia en LCR significativamente mayor que en otras muestras habitualmente estériles. Los serotipos 24F, 11A y 23B mostraron alta resistencia a la penicilina.

Conclusión: La frecuencia y la resistencia de determinados serotipos de neumococo con elevado tropismo meníngeo podría comprometer el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

***Streptococcus pneumoniae* serotypes with meningeal tropism in cases of invasive pneumococcal disease. Community of Madrid, 2007-2018**

A B S T R A C T

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Serotypes

Cerebrospinal fluid

Introduction: To describe the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes isolated in cerebrospinal fluid (CSF) between 2007-2018 in the Community of Madrid (CM) and to identify those with higher meningeal tropism.

Methods: Strains isolated from invasive pneumococcal disease were sent to the Regional Laboratory of Public Health by Microbiology laboratories of public and private hospitals of the CM. The frequency of serotypes from CSF was compared with that observed in other samples.

Results: A total of 6,115 strains were processed and 5% (n=304) were isolated from CSF. Seven serotypes (11A, 19F, 23B, 10A, 24F, 23A and 35F) showed a frequency significantly higher in CSF than in other usually sterile samples. Serotypes 24F, 11A and 23B showed high penicillin-resistance.

Conclusion: The frequency and resistance of certain pneumococcal serotypes with high meningeal tropism could compromise the treatment of central nervous system infections.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.sanz@salud.madrid.org (J.C. Sanz).

Introducción

La meningitis es una forma grave de presentación de la enfermedad neumocócica invasora (ENI)¹. El aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el método microbiológico más específico para el diagnóstico de esta infección². El tratamiento de la meningitis neumocócica generalmente incluye penicilina o cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) asociadas, en ocasiones, con vancomicina³. La cápsula polisacáridica de *Streptococcus pneumoniae* se considera esencial para causar meningitis y el tipo capsular parece tener un efecto directo en la gravedad del cuadro⁴. El objetivo de este estudio es describir la distribución de serotipos en cepas aisladas en muestras de LCR entre los años 2007-2018 en la Comunidad de Madrid (CM) e identificar aquellas con mayor tropismo meníngeo.

Material y métodos

Se estudiaron las cepas de episodios de ENI enviadas al Laboratorio Regional de Salud Pública por los servicios de microbiología de hospitales públicos y privados de la CM durante el período estudiado. El serotipado de los aislamientos se realizó mediante aglutinación por látex (Pneumotest-Latex) y test de referencia de Quellung⁵ usando antisueros de tipo y factor (Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca). La determinación de sensibilidad a antibiótica frente a penicilina, cefotaxima y vancomicina se determinó mediante el método de gradiente de difusión Etest® (bioMérieux, France) siguiendo los criterios de interpretación del *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)⁶ (concentración mínima inhibitoria de penicilina $\leq 0,06$ mg/l sensible y $> 0,06$ mg/l resistente [punto de corte para meningitis], cefotaxima $\leq 0,5$ mg/l sensible y > 2 mg/l resistente y vancomicina ≤ 2 mg/l sensible y > 2 mg/l resistente). La frecuencia de serotipos procedentes de muestras de LCR se comparó con la observada en muestras de otras localizaciones mediante el *odds ratio* (OR), con un nivel de confianza del 95%. La evolución a lo largo del tiempo (cuatrienios 2007-2010, 2011-2014 y 2015-2018) se analizó mediante el cálculo de la Chi-cuadrado de tendencia lineal.

Resultados

Se procesaron 6.115 cepas invasoras de neumococo. El 5% (n = 304) se aislaron en muestras de LCR. El 94,7% de estas se identificaron a nivel de serotipo (total 41 serotipos distintos), el 3,9% se identificaron a nivel de serogrupo (6 serogrupos distintos) y el 1,3% no llegaron a ser serotipadas. Se aislaron 20 serotipos distintos en el 80,4% de las muestras de LCR, de los cuales, los serotipos 19F, 23B, 35F, 11A, 24F, 10A y 23A, mostraron una frecuencia de aparición en LCR mayor que en otras localizaciones ($p < 0,05$) (tabla 1). La variación en la frecuencia de aislamiento de estos 7 serotipos a lo largo del tiempo no alcanzó significación estadística para ninguno de ellos (tabla 2), sin embargo, el total de cepas aisladas en LCR disminuyó de manera estadísticamente significativa ($p < 0,01$) pasando de 140 (5,7%; OR: 1) en el periodo 2007-2010 a 81 (5,2%; OR: 0,91) en 2011-2014 y a 83 (4,0%; OR: 0,68) en 2015-2018. En conjunto, del total de 304 cepas aisladas en LCR 102 (33,6%) fueron resistentes a penicilina, 43 (14,1%) mostraron sensibilidad intermedia a cefotaxima y 2 (0,7%) fueron resistentes a este antibiótico. Todas las cepas fueron sensibles a la vancomicina. En cuanto a la sensibilidad a antimicrobianos de los diferentes serotipos, 9 (60,0%) de las 15 cepas del serotipo 11A aisladas en LCR fueron resistentes a penicilina y 7 (46,7%) mostraron sensibilidad intermedia a cefotaxima; 5 (35,7%) de las 14 cepas del serotipo 19F fueron resistentes a penicilina y una (7,1%) mostró sensibilidad intermedia a cefotaxima; 7 (53,8%) de las 13 cepas del serotipo 23B fueron resistentes a penicilina y todas fueron sensibles a cefotaxima; las 12 cepas del serotipo 10A resultaron sensibles tanto a penicilina como a cefotaxima; 7 (63,6%) de las 11 cepas del serotipo 24F fueron resistentes a penicilina y una (9,1%) presentó sensibilidad intermedia a cefotaxima; una (11,1%) de las 9 cepas del serotipo 23A fue resistente a penicilina y todas sensibles a cefotaxima y las 8 cepas del serotipo 35F fueron sensibles a ambos antibióticos.

Discusión

Actualmente no se dispone de mucha información sobre el tropismo meníngeo de *Streptococcus pneumoniae*, y es controvertido el papel del polisacárido capsular, determinante del serotipo. Aunque otros elementos ajenos a la cápsula (neuraminidasa A) parecen

Tabla 1
Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* más frecuentemente aislados en LCR. Comunidad de Madrid, 2007-2018

Serotipo	Cepas en LCR		Cepas invasoras en otras muestras		OR	IC 95%	Valor de p
	N.º	Porcentaje ^a	N.º	Porcentaje ^b			
19A	31	10,2	504	8,7	1,2	0,8-1,8	NS
3	28	9,2	556	9,6	1,0	0,6-1,4	NS
8	25	8,2	833	14,3	0,5	0,4-0,8	< 0,01
11A	15	4,9	160	2,8	1,8	1,1-3,2	< 0,05
19F	14	4,6	76	1,3	3,6	2,0-6,5	< 0,01
23B	13	4,3	107	1,8	2,4	1,3-4,3	< 0,01
7F	13	4,3	332	5,7	0,7	0,4-1,3	NS
10A	12	3,9	109	1,9	2,1	1,2-3,9	< 0,05
24F	11	3,6	114	2,0	1,9	1,0-3,5	< 0,05
6C	10	3,3	151	2,6	1,3	0,7-2,4	NS
23A	9	3,0	79	1,4	2,2	1,1-4,5	< 0,05
35B	9	3,0	97	1,7	1,8	0,9-3,6	NS
15A	8	2,6	114	2,0	1,4	0,7-2,8	NS
15B	8	2,6	94	1,6	1,6	0,8-3,4	NS
35F	8	2,6	46	0,8	3,4	1,6-7,2	< 0,01
12F	7	2,3	197	3,4	0,7	0,3-1,4	NS
22F	7	2,3	229	3,9	0,6	0,3-1,2	NS
9N	7	2,3	151	2,6	0,9	0,4-1,9	NS
14	5	1,6	139	2,4	0,7	0,3-1,7	NS
25A	5	1,6	66	1,1	1,5	0,6-3,6	NS

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LCR: líquido cefalorraquídeo; NS: no significativo; OR: *odds ratio*.

^a Respecto del total de cepas aisladas en LCR.

^b Respecto del total de cepas invasoras aisladas en otras muestras.

Tabla 2

Evolución de los principales serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados en LCR con una frecuencia mayor que en otras muestras habitualmente estériles durante los periodos 2007-2010, 2011-2014 y 2015-2018

Serotipos LCR	2007-2010	2011-2014	2015-2018	Chi-cuadrado tendencia lineal
Serotipo 11A				
N.º (%)	5 (3,3)	9 (11,1)	1 (1,2)	NS
OR ^a	1	3,68	0,36	
Serotipo 19F				
N.º (%)	6 (3,9)	5 (6,2)	3 (3,6)	NS
OR ^a	1	1,6	0,91	
Serotipo 23B				
N.º (%)	6 (3,9)	4 (4,9)	3 (3,6)	NS
OR ^a	1	1,26	0,91	
Serotipo 10A				
N.º (%)	6 (3,9)	4 (4,9)	2 (2,4)	NS
OR ^a	1	1,26	0,6	
Serotipo 24F				
N.º (%)	4 (2,6)	2 (2,5)	5 (6,0)	NS
OR ^a	1	0,94	2,37	
Serotipo 23A				
N.º (%)	3 (2,0)	2 (2,5)	4 (4,8)	NS
OR ^a	1	1,26	2,51	
Serotipo 35F				
N.º (%)	3 (2,0)	1 (1,2)	4 (4,8)	NS
OR ^a	1	0,62	2,51	

LCR: líquido cefalorraquídeo; NS: no significativo; OR: odds ratio.

^a Respecto al total de serotipos aislados en LCR.

favorecer la penetración a través de la barrera hematoencefálica⁷, se ha postulado que el tránsito a través del endotelio vascular mediante migración transcelular⁸ y la gravedad de los cuadros de meningitis tienen relación con el espesor de la cápsula⁴. La prevalencia de serotipos de neumococo varía en función de la localización geográfica y de la política de vacunación. En la Comunidad de Madrid (CM), el programa de inmunizaciones infantiles incluyó en 2006 la vacuna conjugada heptavalente VCN7, que fue reemplazada por la 13-valente (VCN13) en 2010. En 2012 fue retirada del programa, en 2015 se volvió a incluir, y entre 2012 y 2015 siguió administrándose por recomendación individual de los pediatras⁹. En este sentido, la distribución de serotipos de neumococo en LCR en la CM presenta ciertas diferencias respecto a la de otros países. En Brasil donde desde 2010 se emplea la vacuna conjugada 10-valente (VCN10), los serotipos más frecuentes aislados entre 1996 y 2012 en LCR fueron 14, 3, 6B, 19F, 23F, 18C, 4, 6A, 10A y 8¹⁰. En Irán, sin vacunación sistemática frente a neumococo los principales serotipos en LCR fueron 18C, 14, 19A, 6A, 7F, 4, 3, 9V, 8, 23F y 5¹¹. En Holanda, con coberturas vacinales para la vacuna VCN7, la VCN10 y la VCN13 de 40, 53 y 68%, respectivamente los serotipos más comunes en LCR fueron 3, 7F, 23F, 14, 6B y 19F¹². En Francia durante 2012, los serotipos no incluidos en la VCN13 representaron el 67,6% de los casos de meningitis en niños siendo los principales el 12F, 24F, 22F y 15B/C¹³. Ciertos serotipos frecuentemente detectados entre los casos de ENI en la CM a lo largo de todo el periodo tales como el 19A (que ha ido disminuyendo desde 2008-2010 a 2013-2015), el 3 (también en descenso, pero en menor medida)⁹ muestran también una alta frecuencia de aislamiento en LCR. El serotipo 8 muy frecuente en casos de ENI en la CM⁹ fue el tercero en ser identificado en LCR, sin embargo, fue aislado significativamente con más frecuencia en otras muestras clínicas procedentes de infecciones invasivas. Por otra parte, los serotipos 11A, 19F, 23B, 10A, 24F, 23A y 35F, hasta ahora poco frecuentes entre los casos de ENI en la CM, presentan un claro tropismo meníngeo. Es de destacar que ninguno, salvo el 19F, está cubierto por las vacunas conjugadas actualmente disponibles, si bien, dos de ellos, el 10A y el 11A están actualmente incluidos en la ya patentada vacuna conjugada 20-valente (VCN20)¹⁴ y, pese a que existe el riesgo de reemplazo

de serotipos¹⁵, según nuestros resultados, por el momento no se ha producido un incremento de estos serotipos no vacinales en casos de meningitis. La sensibilidad a antimicrobianos de los serotipos que muestran mayor tropismo por el sistema nervioso central varió en función del serotipo. Hay que destacar la alta resistencia a penicilina (punto de corte para meningitis) de los serotipos 24F, 11A, 23B, y en menor medida del 19F. En conclusión, la mayor frecuencia y resistencia de estos serotipos de neumococo con elevado tropismo meníngeo podría comprometer el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central.

Conflicto de intereses

J.C. Sanz ha asistido a congresos financiados por Pfizer. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wang C, Xu H, Deng J, Yu H, Chen Y, Wang S, et al. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: A retrospective multicenter study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1501–12.
- Salgado MM, Gonçalves MG, Fukasawa LO, Higa FT, Paulino JT, Sacchi CT. Evolution of bacterial meningitis diagnosis in São Paulo State-Brazil and future challenges. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:6–672.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S37–62.
- Hathaway LJ, Grandgirard D, Valente LG, Täuber MG, Leib SL. *Streptococcus pneumoniae* capsule determines disease severity in experimental pneumococcal meningitis. *Open Biol*. 2016;6:150269.
- Varghese R, Jayaraman R, Veeraraghavan B. Current challenges in the accurate identification of *Streptococcus pneumoniae* and its serogroups/serotypes in the vaccine era. *J Microbiol Methods*. 2017;141:48–54.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019 [consultado 28 Nov 2019]. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Banerjee A, van Sorge NM, Sheen TR, Uchiyama S, Mitchell TJ, Doran KS. Activation of brain endothelium by pneumococcal neuraminidase NanA promotes bacterial internalization. *Cell Microbiol*. 2010;12:1576–88.
- Prager O, Friedman A, Nebenzahl YM. Role of neural barriers in the pathogenesis and outcome of *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Exp Ther Med*. 2017;13:799–809.
- Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neu-

- emocóica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:612–20.
10. dos Santos MS, Azevedo J, Menezes AP, Cordeiro SM, Escobar EC, Lima JB, et al. Temporal trends and clonal diversity of penicillin non-susceptible pneumococci from meningitis cases from 1996 to 2012, in Salvador, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2015;15:302.
 11. Attarpour-Yazdi MM, Ghamarian A, Mousaviehzadeh M, Davoudi N. Identification of the serotypes of bacterial meningitis agents; implication for vaccine usage. *Iran J Microbiol.* 2014;6:211–8.
 12. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, Hensen EF, van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:849–55.
 13. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:1216–21.
 14. Watson WJ, Jodar Martin-Montalvo LP, Isturiz RE, Reinert RR. Immunogenic compositions comprising conjugated capsular saccharide antigens, kits comprising the same and uses thereof. United States Patent Application Publication. Pub. No.: US 2017/0021006 A1 [consultado 28 Nov 2019]. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/92c5d2c0b1754b21d247/US20170021006A1.pdf>.
 15. Dobay O. The complexity of serotype replacement of pneumococci. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;1–4.