

Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en Cuba: Perfil microbiológico y epidemiológico previo a la introducción de la vacunación

Autores Principales: Félix O. Dickinson Meneses¹, Gilda Toraño Peraza¹, Misladys Rodríguez Ortega¹

Otros Autores: Marlén Valcárcel Sánchez², Lisania Pías Solís¹, Miriam Abreu Capote¹.

Colaboradores: : Grupos Provinciales de Síndromes Neurológicos Infecciosos

Filiaciones:

¹ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

² Dirección Nacional de Epidemiología, Viceministerio de Higiene y Epidemiología del Minsap

Autor para la correspondencia:

Félix Orlando Dickinson Meneses

Vicedirección de Epidemiología

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

Autopista Novia del Mediodía Km. 6 $\frac{1}{2}$, Municipio La Lisa. La Habana, Cuba

Código Postal 17100, P.O. Box 601 Marianao 13. Cuba.

Fax 53 (7) 204 6051

Teléfono 53 (7) 205 3211

E-mail: dickinson@ipk.sld.cu

1. Resumen

Aunque la enfermedad neumocócica invasiva constituye una entidad prevenible por la vacunación, aún representa una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil a nivel global. En Cuba todavía no se aplica la vacuna, pero está en desarrollo un promisorio candidato autóctono. En este contexto, nos propusimos generar información epidemiológica y microbiológica novedosa y robusta que permita evaluar el impacto de la vacunación. Estos resultados no tienen relación con otro Premio de la Academia de Ciencias. Se evidencia científicamente la necesidad de la vacunación anti-neumocócica en el país, se establece la línea base para evaluar su posterior impacto así como la planificación e implementación de otras estrategias. Se presenta información novedosa: confirmación de la meningitis neumocócica como la causa principal de meningitis bacteriana en la comunidad, especialmente en lactantes ($10, \frac{7}{105}$ habitantes), durante el segundo, cuarto y sexto mes de nacido; establece por primera vez su estacionalidad (enero, febrero y marzo), una elevada letalidad (23,2 %) y demuestra la asociación ($p > 0,05$) entre la hospitalización ≥ 24 horas con la muerte. Se observó tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina (44,3 %). Además permitió establecer el perfil de circulación de serotipos (6B, 9V, 14, 15C, 18C, 19A, 19F y 23F), que la cobertura potencial estimada con las vacunas anti-neumocócicas conjugadas disponibles comercialmente de 7, 10 y 13 valencias sería del 53-60 %, validó la vigilancia de cada provincia y comunica el primer caso de meningitis por *Streptococcus equi* subsp *zooepidemicus* en Cuba (zoonosis emergente). Como principales impactos esta la caracterización del perfil epidemiológico y microbiológico de la enfermedad en Cuba y el establecimiento de una línea base de la vigilancia, que permita la evaluación ulterior de la implementación de la vacuna, así como otras estrategias preventivas beneficiosas para menores de un año y población general. Esta investigación está respaldada por 6 publicaciones (2 en revistas internacionales y 4 nacionales) y 2 avales del Viceministerio de Higiene y Epidemiología (Minsap) y del Instituto Finlay (BioCubaFarma). La caracterización del perfil epidemiológico de la meningitis neumocócica en niños y adolescentes cubanos proporciona información novedosa y relevante que sustenta el planteamiento de la necesidad de la vacunación y la posibilidad de medir con precisión su impacto.

2. Comunicación Corta

Antecedentes

Las enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una causa importante de enfermedad grave de la infancia en todo el mundo. Las presentaciones clínicas más frecuentes son la otitis media aguda, la bacteriemia, la neumonía y la meningitis, que afectan sobre todo a los niños pequeños. La meningitis neumocócica (Mn) es mundialmente la causa más grave de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad (MBAC) en menores de 5 años de edad. El advenimiento de las vacunas conjugadas anti-neumocócicas ha permitido la prevención efectiva de estas infecciones. En Cuba aún no se vacuna para la contra estas enfermedades, aunque existe evidencia limitada de una notable incidencia que sustenta la necesidad de su introducción. Por otro lado, se trabaja actualmente en el desarrollo y la evaluación clínica de un candidato vacunal autóctono. Es en este contexto y ante la urgencia de proveer información epidemiológica robusta, para evaluar la efectividad e impacto de la introducción de la vacunación con esta formulación o algunas de las vacunas conjugadas anti-neumocócicas comercialmente disponibles, que se sitúan los presentes resultados, obtenidos a partir de la vigilancia nacional de meningitis bacterianas (VNMB) como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de los Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPCSNI).

Problema a resolver: presentar evidencias científicas que sustenten la necesidad de la vacunación anti-neumocócica en el país y permitan establecer la línea base para evaluar su posterior impacto, así como la planificación e implementación de otras estrategias de prevención y control.

Objetivos: generar información epidemiológica y microbiológica novedosa y robusta a partir de la VNMB como parte PNPCSNI que permita evaluar la efectividad e impacto de la vacunación.

2.1. Resultados

A partir de la caracterización epidemiológica y microbiológica fue posible establecer y estratificar los riesgos para padecer Mn, así como evidenciar la necesidad y prioridades en la estrategia de prevención y control, como piedra angular para enfrentar este problema de salud. Así mismo, se contribuyó

al establecimiento de la línea base de la ENI para evaluar el impacto de la introducción de la vacunación. Toda esta información ha sido puesta oportunamente a disposición de las autoridades de salud correspondientes. Los principales resultados de la caracterización epidemiológica fueron [1,3]:

Confirmación de *S. pneumoniae* como el principal agente etiológico de meningitis bacteriana en la comunidad afectando principalmente a los lactantes ($10, \frac{7}{105}$ habitantes) seguido por los niños de 1-5 años de edad ($2, \frac{2}{105}$ habitantes).

Se precisó, por primera vez, una mayor proporción de la enfermedad en edades muy tempranas de la vida: segundo (11, 9 %), cuarto (12,4 %) y sexto (10, 9 %) mes de nacido.

Se demostró un incremento notable de la incidencia de meningitis neumocócica en el año 2000 ($2, \frac{4}{105}$ habitantes), que alcanzó en los lactantes una tasa de 23, $\frac{8}{105}$ habitantes; observación que coincide con el momento de la introducción de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b en el país.

Las proporciones de casos (63,1 % y 36,9 % respectivamente) y la letalidad (25,1 % y 20,0 % respectivamente) resultaron mayores en el sexo masculino con relación al femenino, lo cual no se había identificado hasta el momento.

Se confirmó por primera vez, la estacionalidad de la meningitis neumocócica en el período más seco: en enero (1,33 %), (1,30 %) y marzo (1,35 %) a través de la prueba de Holt-Winters multiplicativa.

Se observó una elevada letalidad por meningitis neumocócica (23,2 %); la cifra más alta se notificó en los lactantes (26,7 %), los niños entre 1-5 años de edad (24,1 %) y los adolescentes entre 12-14 años (23,7 %).

Se demostró una asociación ($p < 0,05$) del retraso en la hospitalización (≥ 24 horas) con la muerte en los grupos de edades de 6-11, 12-14 y 15-19 años, con un RR de 3,61 (IC 95 % 0,81-16,03), 3,00 (IC 95 % 0,69-12,92) y 3,16 (IC 95 % 0,73-13,69), respectivamente. Al considerar todos los grupos de edad unificados, la asociación alcanzó 1,63 (95 % CI 0,18-2,24), lo cual no se

había evidenciado anteriormente.

A partir de la vigilancia microbiológica de los aislamientos de *S. pneumoniae* recuperados como agente etiológico de meningitis bacteriana en el período de estudio [1, 2, 3, 4, 6, 7, 8]:

Se conformó el perfil de circulación de serotipos más frecuentemente responsables de ENI entre los niños y adolescentes cubanos: 6B, 9V, 14, 15C, 18C, 19A, 19F y 23F.

Se estimó entre 53,8 - 60,0 % la cobertura potencial de vacunación que podría alcanzarse con la introducción de las vacunas conjugadas anti-neumocócicas de 7, 10 y 13 valencias.

Se demostró una tendencia al incremento de la resistencia a la penicilina (44,3 %) entre los aislamientos meníngeos de *S. pneumoniae*; los patrones de resistencia más frecuentes fueron: penicilina-trimetoprim/sulfametoxazol (21,1 %) y penicilina-eritromicina (10,5 %).

Se certificaron los resultados de la vigilancia de las meningitis neumocócica informadas por las diferentes provincias del país (Indicador regulado por el PNPCSNI). Se repararon los informes erróneos. En este sentido, destaca la comunicación del primer caso de una meningitis por *Streptococcus equi* subsp *zooepidemicus* en Cuba (zoonosis emergente).

2.2. Conclusiones

La caracterización del perfil epidemiológico y microbiológico de la meningitis neumocócica en niños y adolescentes cubanos proporciona información novedosa y relevante sobre los riesgos para la morbilidad y la mortalidad, los serotipos implicados y los patrones de susceptibilidad de los aislamientos de *S. pneumoniae* responsables circulantes. Así mismo, sustenta el planteamiento de la necesidad de la vacunación y permite estimar la cobertura potencial de serotipos que se alcanzaría en el país con la introducción de alguna de las vacunas conjugadas anti-neumocócicas comercialmente disponibles.

2.3. Impacto Científico

Caracterización del perfil epidemiológico y microbiológico de las meningitis neumocócicas en Cuba, incluyendo el estudio nacional de morbilidad, mortalidad y estacionalidad que se extendió por 14 años.

Establecimiento de la línea base para la vigilancia de la ENI, que al tiempo de sentar las bases para la evaluación del impacto de la vacunación y otras estrategias de prevención y control, señala la necesidad de su fortalecimiento haciendo énfasis en el estudio de casos de neumonía.

2.4. Impacto Práctico y Social

La vigilancia integrada (clínica, microbiológica y epidemiológica) de las meningitis por *S. pneumoniae* ha permitido informar y alertar oportunamente al Minsap sobre los cambios en el comportamiento de la enfermedad y alertar de la urgencia de introducir la vacunación antineumocócica en el país, toda vez que para las otras formas de ENI la carga de la enfermedad debe ser superior.

A partir de la descripción de los serotipos de *S. pneumoniae* y de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana más frecuentes, se genera información útil para la planificación e implementación de la mejor estrategia de vacunación antineumocócica y para el tratamiento de las meningitis por este agente en el país, con el consiguiente beneficio para los niños pequeños y la población general.

3. Publicaciones que lo avalan

1. Dickinson FO, Pérez AE, Rodríguez M, Toraño G. Epidemiología de la meningitis neumocócica, Cuba: 1998-2011. Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012 [Internet]: 2012 [Citado el 12 de septiembre 2015]. [12pp] Disponible en: <http://www.convencionsalud2012.sld.cu/index.php/convencionsalud/2012/paper/viewPDFInterstitial/1511/555>.

2. Toraño G, Pías G, Abreu M, Rodríguez M, Dickinson F, Varcárcel M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de *Streptococcus pneumoniae*. Cuba, 2007-2012. *Vaccimonitor* 2014; 23(3):117-123.
3. Dickinson F, Rodríguez M, Toraño G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal*. [Internet] 2015 [Citado: el 12 de septiembre 2015]. 2015: [11pp]. Disponible en: <http://www.ibimapublishing.com/journals/PRIJ/PRIJ.html>
4. Choy A, Toraño G, Sánchez ML. Vigilancia de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en Villa Clara, Cuba, 2012-2013. *Rev Cubana Med Trop* 2014; 66(3): 465-468.
5. Toraño G, Arias I, Castillo A, Brossard G. Primer caso de meningitis por *Streptococcus equi* subsp *zooepidemicus* en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2015; 41 (1): 165-168.
6. Toraño G, Feliciano O, Abreu M, Gutiérrez O, Pías I, Vázquez V, et al. Informe Regional SIREVA II, 2011. 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*, Washington D.C: OPS 2012. ISBN 978-92-75-31701- (Impreso), ISBN 978-92-75-31702-0 (CD-ROM).
7. Toraño G, Feliciano O, Abreu M, Gutiérrez O, Pías I, Vázquez V, et al. Informe Regional SIREVA II, 2012. 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*, Washington D.C: OPS 2013. ISBN 978-92-75-31763-1 (Impreso), ISBN 978-92-75-31764-8 (CD-ROM).
8. Informe Regional de SIREVA II, 2013. 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. Washington D.C., 2015. Disponible en: www.paho.org/inmunización