

Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000–2005

Jean-Marc Gabastou,¹ Clara Inés Agudelo,² Maria Cristina de Cunto Brandileone,³ Elizabeth Castañeda,² Ana Paula Silva de Lemos,³ José Luis Di Fabio¹ y el Grupo de Laboratorio de SIREVA II⁴

Forma de citar

Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, Castañeda E, Lemos APS, Di Fabio JL, et al. 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 Publica. 2008;24(1):1–15.

RESUMEN

Objetivos. Analizar las características fenotípicas y la susceptibilidad a antibióticos de las cepas circulantes de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en América Latina y el Caribe entre 2000 y 2005. Se evaluó la cobertura potencial de las vacunas conjugadas.

Métodos. Se estudió por métodos convencionales la distribución de los serotipos o serogrupos de 17 303 cepas de *S. pneumoniae*, 2 782 cepas de *H. influenzae* y 6 955 cepas de *N. meningitidis* aisladas de casos de neumonía, meningitis, sepsis, bacteriemias y otros procesos invasivos. Se evaluó la susceptibilidad a los antibióticos de las cepas estudiadas. Los aislamientos procedían de 453 centros centinelas de 19 países de América Latina y 4 del Caribe, como parte del proyecto SIREVA II.

Resultados. El serotipo 14 de *S. pneumoniae* fue el más frecuentemente aislado (21,1%), especialmente en niños menores de 6 años (29,1%). Las coberturas potenciales de las vacunas conjugadas antineumocócicas hepta, nona, deca y tridecavalentes fueron de 59,0%, 73,4%, 76,5% y 85,9%, respectivamente. De los aislamientos, 63,3% eran sensibles a la penicilina. El serotipo b de *H. influenzae* estuvo presente en 72,2% de los aislamientos en niños menores de 2 años, mientras 8,6% correspondieron a los serotipos a, c, d, e y f; 19,2% resultaron no serotipables. La proporción de cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa en aislamientos en niños menores de 2 años fue de 16,3%. Los serogrupos de *N. meningitidis* más frecuentes fueron el B (69,0%) y el C (25,7%); 65,8% y 99,2% de las cepas fueron sensibles a la penicilina y a la rifampicina, respectivamente.

Conclusiones. Estos resultados resaltan la importancia de la vigilancia epidemiológica integral de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe. La gran heterogeneidad en la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* en los países estudiados podría reducir la cobertura de las vacunas aplicadas. Se recomienda realizar un análisis específico por país para ajustar la introducción de nuevas vacunas conjugadas y decidir el esquema de vacunación más adecuado.

Palabras clave

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, epidemiología, resistencia bacteriana a drogas, América Latina, región del Caribe.

¹ Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud, Unidad de Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnologías en Salud, Organización Panamericana de la Salud, Quito, Ecuador. La correspondencia se debe dirigir a Jean-Marc Gabastou,

OPS/OMS, Edificio Naciones Unidas, Amazonas No. 2889 y La Granja, Quito, Ecuador. Correo electrónico: jgabasto@ecu.ops-oms.org

² Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

³ Setor de Bactérias Piogênicas y Toxigênicas, Seção de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil.

⁴ La relación completa de los autores miembros del Grupo de Laboratorio de SIREVA II aparece al final del texto.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la neumonía y la meningitis se encuentran entre las principales causas de muerte en el mundo. Más de 1,6 millones de personas mueren cada año por estas enfermedades y un millón de esos fallecimientos corresponde a niños menores de 5 años (1–3). Se estima que en América Latina y el Caribe mueren anualmente más de 80 000 niños menores de 5 años a causa de infecciones de las vías respiratorias bajas; de ellas 85% se deben a influenza y neumonía. La mortalidad por estas causas en algunos países de América Latina puede representar más de 20% de las defunciones en este grupo de edad (1, 2).

Antes de la introducción de las vacunas conjugadas, los cuadros de neumonía más graves se asociaban con causas bacterianas, con predominio de *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Haemophilus influenzae* (Hib). En el caso de la meningitis, 95% de los casos en niños menores de 2 años estaba asociado con tres organismos: Hib, *Neisseria meningitidis* y *S. pneumoniae* (4). Con la aplicación de las nuevas vacunas contra *S. pneumoniae* y, sobre todo, contra Hib, el papel de *N. meningitidis* en los procesos invasivos ha aumentado proporcionalmente (5, 6). La llamada “era de las vacunas” ha abierto nuevas vías y expectativas para la prevención y el control de la neumonía y la meningitis, con buenas perspectivas de reducir la morbilidad en los niños menores de 5 años (7–9).

La alta morbilidad asociada con estos tres patógenos se agrava por la aparición de nuevos patrones de resistencia a los antibióticos de primera elección, lo que dificulta cada vez más el tratamiento empírico de los casos de neumonía y meningitis, principalmente los causados por *S. pneumoniae* (10–13).

Está demostrado que la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* varía en función de las áreas geográficas (14) y que existen diferencias substanciales entre los grupos de edad (15). El nivel de vida también influye en las tasas de prevalencia, por lo que el impacto de estas enfermedades es mayor en los países en vías de desarrollo (16).

En estas condiciones, la vigilancia local y regional de los casos de neumonía y meningitis causados por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* adquiere una importancia fundamental en los países en vías de desarrollo de América Latina y el Caribe (17, 18). El impacto de la neumonía y la meningitis bacterianas impulsó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a implementar en 1993 un programa regional de vigilancia basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas. Entre las funciones de esta red estaba proveer información prospectiva sobre la distribución de serotipos de *S. pneumoniae* y su susceptibilidad a los antibióticos, así como reunir datos epidemiológicos que permitan estimar la carga de estas enfermedades en los diferentes grupos poblacionales.

El proyecto denominado Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), patrocinado por la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional (CIDA) y la OPS, es el primer programa internacional de vigilancia prospectiva en países en vías de desarrollo (10). A partir de 1997, la vigilancia se extendió a *H. influenzae* y en el año 2000 a *N. meningitidis*, con 19 países latinoamericanos participantes en el proyecto y un centro en el Caribe. En 2004, SIREVA inició una nueva etapa denominada Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II).

El inicio del proceso de aplicación de la vacuna antineumocócica en América Latina y el aumento en la prevalencia de serotipos no vacunales de *S. pneumoniae* descritos en los Estados Unidos de América después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente (19–21), impone nuevos e impostergables retos. Entre ellos, crece la necesidad de hacer un análisis de las infecciones invasivas causadas por *H. influenzae* en los países que incorporaron la vacuna anti-Hib en sus programas nacionales de inmunización (22) y de evaluar la gravedad de la enfermedad meningocócica.

En el presente artículo se utilizan los datos crudos por países publicados previamente (18) para analizar las ca-

cterísticas fenotípicas de las cepas circulantes de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* responsables de procesos invasivos en América Latina y el Caribe entre los años 2000 y 2005. Además, se evaluó la cobertura potencial de las vacunas conjugadas existentes o en desarrollo y se describe la susceptibilidad de las cepas aisladas a los antibióticos de uso más frecuente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Países e instituciones participantes

La red de laboratorio de SIREVA II está formada por instituciones de cuatro niveles de complejidad. Al primer nivel pertenecen dos centros regionales de referencia: uno para *S. pneumoniae* (National Centre for Streptococcus (NCS), Edmonton, Alberta, Canadá) y otro para *H. influenzae* y *N. meningitidis* (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España). El segundo nivel está constituido por dos centros de referencia subregionales: el Sector de Bacterias Pirogénicas y Toxigénicas, Sección de Bacteriología del Instituto Adolfo Lutz (IAL), de São Paulo, Brasil, y el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, de Bogotá, Colombia. La red cuenta, además, con 20 centros nacionales de referencia en los países miembros de SIREVA II: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México (dos centros), Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela, y el Centro Epidemiológico del Caribe (Caribbean Epidemiology Center, CAREC)⁵, que componen el tercer nivel. El cuarto nivel está formado por 453 centros centinelas que aislaron más de 10 cepas al año durante el período 2000–2005.

Aislamientos

El análisis contempló las cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. menin-*

⁵ CAREC, ubicado en Trinidad y Tobago, reunió las cepas aisladas en Barbados, Jamaica, San Vicente y las Granadinas, y Trinidad y Tobago.

gittidis aisladas entre 2000 y 2005 de casos de neumonía, meningitis, sepsis, bacteriemias y otros procesos invasivos tales como peritonitis o artritis, según los criterios clínicos de la OMS (23), que contaran con los datos de edad del paciente, país de origen, diagnóstico y tipo de muestra.

Streptococcus pneumoniae

Todas las cepas se aislaron de fluidos corporales normalmente estériles. En toda la red de laboratorios de SIREVA II se aplicó un mismo protocolo para la identificación y la serotipificación de esta especie, basado en procedimientos operativos estándares recomendados por el NCS (24, 25). Las técnicas para determinar el serotipo capsular se basaron en la reacción de Quellung, con el uso de antisueros procedentes de Statens Serum Institut, de Dinamarca (25, 26).

La susceptibilidad a la penicilina se determinó por el método de difusión en disco de Kirby Bauer, mediante una prueba de tamizaje con discos que contenían 1 µg de oxacilina. A las cepas con sensibilidad disminuida se les determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina mediante la técnica de microdilución seriada en caldo o en agar (27). Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron e interpretaron de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (27, 28). Se consideró que una cepa era sensible a la penicilina cuando la CIM $\leq 0,06$ µg/mL, de resistencia media si la CIM era de 0,125 µg/mL–1,00 µg/mL y resistente si la CIM $\geq 2,00$ µg/mL. Se utilizó la cepa *S. pneumoniae* ATCC 49619 como referencia (27, 28).

Haemophilus influenzae

Se confirmaron todos los aislamientos mediante la tinción de Gram, la morfología típica de las colonias en agar chocolate, la prueba de requerimiento de factores V y X con tiras impregnadas (Difco, Estados Unidos) y

la prueba de porfirinas (25). Los serotipos se determinaron mediante el método de aglutinación en lámina con antisueros polivalentes y monovalentes (Difco) contra seis serotipos (del a al f) (25).

La producción de la betalactamasa se determinó por el método cromogénico con discos de cefinasa (Difco o BBL, Estados Unidos) (25).

Neisseria meningitidis

Para el aislamiento, identificación y determinación de los serogrupos se siguieron las técnicas recomendadas por Popovic y colaboradores (29), adaptadas por el IAL (30), con antisueros policlonales de oca o de caballo. La determinación de los serogrupos se realizó por el método de aglutinación en lámina, con antisueros polivalentes y monovalentes (Difco) (25, 29) o con antisueros polivalentes de caballo o de cabra dirigidos contra los serogrupos A, B, C, W135, 29E, X, Y y Z (31).

Se determinó la CIM a la penicilina y la rifampicina mediante la técnica de dilución seriada en agar sangre de cordero, según las recomendaciones del Grupo MENSURA (32). Se consideró que una cepa era sensible a la penicilina cuando la CIM $\leq 0,06$ µg/mL, de resistencia media si la CIM era de 0,125–1,0 µg/mL y resistente si la CIM $\geq 2,0$. Para la rifampicina, las cepas con CIM $\leq 1,0$ µg/mL se consideraron sensibles, de resistencia media si la CIM era de 2 µg/mL y resistentes si la CIM $\geq 4,0$ µg/mL (32).

Sistema de gestión de la calidad

La calidad de los resultados emitidos por la red fue validada mediante un extenso programa internacional de evaluación externa del desempeño, coordinado por los centros regionales. El modelo inicialmente desarrollado para *S. pneumoniae*, previa estandarización metodológica y capacitación del personal de los laboratorios participantes, se aplicó también al diagnóstico y la caracterización de *H. influenzae* y *N. meningitidis* (33). A su vez, los dos centros

subregionales realizaron la evaluación externa del desempeño a los laboratorios de sus países y de los centros de referencia nacional de los 18 países restantes. En ambos niveles se evaluaron las pruebas confirmatorias de identificación, serotipificación y susceptibilidad a antibióticos por difusión en disco, los valores de CIM y la interpretación de los resultados.

RESULTADOS

Streptococcus pneumoniae

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2005 se aislaron 17 303 cepas en 19 países y CAREC (cuadro 1), de las cuales 9 963 (57,6%) procedían de niños menores de 6 años, 1 683 (9,7%) de niños de 6 a 14 años, 3 913 (22,6%) de personas de 15 a 60 años y 1 744 (10,1%) de mayores de 60 años. La distribución de los aislamientos de *S. pneumoniae* por diagnóstico clínico y grupo de edad se presenta en el cuadro 2. Las fuentes de los aislamientos fueron hemocultivos (47,0%), líquido cefalorraquídeo (LCR) (37,1%) y otros fluidos corporales normalmente estériles (15,9%).

Se contó con la información sobre los serotipos de 15 953 (92,2%) de los aislamientos. Los 13 serotipos más frecuentes (14, 6B, 1, 5, 18C, 19F, 23F, 6A, 19A, 7F, 9V, 3 y 4) representaron en conjunto 85,9% de los aislamientos en el grupo de niños menores de 6 años (cuadro 3). El serotipo 14 se encontró con mayor frecuencia en los niños menores de 6 años (29,1%) que en el resto de los grupos de edad. En los países cubiertos por CAREC no se identificaron aislamientos de los serotipos 1 y 5, mientras que el serotipo 23F representó 11,8% de los aislamientos en niños menores de 6 años.

Las pruebas de tamizaje con oxacilina se realizaron a 16 550 aislamientos, de los cuales 70,9% resultaron susceptibles a la penicilina. En el grupo de niños menores de 6 años, 63,3% de los aislamientos eran sensibles a la penicilina, 21,3% eran de resistencia media y 15,4% resultaron resistentes (cuadro 4).

CUADRO 1. Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* por país/CAREC^a y grupo de edad. SIREVA II,^a 2000–2005

País/CAREC	Grupo de edad (años)				Total
	< 6	6–14	15–60	> 60	
Argentina	936	124	127	90	1 277
Bolivia	151	ND ^b	ND	ND	151
Brasil	1 974	518	1 389	288	4 169
Chile	2 003	284	1 259	636	4 182
Colombia	647	156	426	167	1 396
Costa Rica	178	3	32	9	222
Cuba	842	57	82	302	1 283
Ecuador	55	4	1	ND	60
El Salvador	72	7	5	4	88
Guatemala	247	ND	ND	ND	247
Honduras	15	27	21	2	65
México	571	153	212	103	1 039
Nicaragua	39	2	10	4	55
Panamá	101	14	54	20	189
Paraguay	477	69	86	35	667
Perú	143	23	6	ND	172
República Dominicana	415	57	15	ND	487
Uruguay	575	114	132	63	884
Venezuela	407	42	33	10	492
CAREC	115	29	23	11	178
Total	9 963 (57,6%)	1 683 (9,7%)	3 913 (22,6%)	1 744 (10,1%)	17 303

^a CAREC: Caribbean Epidemiology Center, que estudió las Cepas aisladas en Barbados, Jamaica, San Vicente y las Granadinas, y Trinidad y Tobago. SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

^b ND: no se tomaron datos. Bolivia y Guatemala limitaron la vigilancia a los niños menores de 6 años. Ecuador, Perú y República Dominicana no investigaron los casos mayores de 60 años.

CUADRO 2. Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* por diagnóstico clínico y grupo de edad. SIREVA II,^a 2000–2005

Diagnóstico clínico	Frecuencia (%)				Total
	Grupo de edad (años)				
	< 6	6–14	15–60	> 60	
Neumonía	3 555 (35,7)	514 (30,5)	850 (21,7)	556 (31,9)	5 475 (31,6)
Meningitis	3 631 (36,4)	749 (44,5)	1 799 (46,0)	574 (32,9)	6 753 (39,0)
Sepsis/bacteriemia	2 042 (20,5)	259 (15,4)	978 (25,0)	504 (28,9)	3 783 (21,9)
Otros procesos invasivos	735 (7,4)	161 (9,6)	286 (7,3)	110 (6,3)	1 292 (7,5)
Total	9 963	1 683	3 913	1 744	17 303

^a SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

Haemophilus influenzae

Durante el período del estudio se aislaron 2 782 cepas en 19 países y CAREC (cuadro 5), de las cuales 1 783 (64,1%) procedían de niños menores de 2 años, 740 (26,6%) de niños de 2 a 14 años, y 259 (9,3%) de personas mayores de 14 años. La distribución de los aislamientos de *H. influenzae* por diagnóstico clínico y grupo de edad se presenta en el cuadro 6. Las fuentes de los aislamientos fueron el LCR (55,1%), hemocultivos (36,7%) y otros fluidos corporales normalmente estériles (8,2%).

Se procesaron 2 159 cepas (77,6% del total). El serotipo b fue el más frecuente (65,6%) en la población estudiada (cuadro 7), especialmente en los niños (72,2%). Las cepas no serotipables representaron 24,7% de los aislamientos totales, de ellos 19,2% correspondían a niños menores de 2 años, 18,9% a niños de 2 a 14 años y 56,0% a pacientes de más de 14 años. En el grupo de niños menores de 2 años, el número de aislamientos de Hib pasó de representar el 85,0% (323 aislamientos) en el año 2000 a 51,0% (77 aislamientos) en 2005 (figura 1).

La distribución de los serotipos de los aislamientos y su clasificación según su producción de betalactamasa se presentan en el cuadro 7.

Neisseria meningitidis

Se aislaron 6 955 cepas con información clínica y epidemiológica completa; de ellas 1 349 (19,4%) procedían de niños menores de 1 año, 2 356 (33,9%) de niños de 1 a 5 años y 1 561 (22,4%) de 6–14 años (cuadro 8). La distribución de los aislamientos de

CUADRO 3. Distribución porcentual de los 13 serotipos más frecuentes de *Streptococcus pneumoniae* por grupo de edad. SIREVA II,ª 2000–2005

Serotipo	Grupo de edad (años)			
	< 6 (n = 9 379)	6–14 (n = 1 600)	15–60 (n = 3 406)	> 60 (n = 1 568)
1	7,5	16,9	6,9	6,4
3	2,0	3,6	7,3	8,9
4	1,5	2,6	3,0	3,7
5	6,9	8,2	4,7	3,7
6A	3,8	5,0	4,1	3,3
6B	9,3	5,6	4,4	5,7
7F	3,1	2,2	5,5	6,3
9V	2,8	3,2	2,9	3,5
14	29,1	10,0	8,9	10,7
18C	5,8	6,1	3,4	5,2
19A	3,6	3,0	2,8	3,2
19F	5,8	5,4	5,5	7,0
23F	4,7	5,1	5,5	3,9
Otros serotipos	14,1	23,1	35,1	28,5

ª SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

tencia media y 0,2% se clasificaron como resistentes (cuadro 11).

DISCUSIÓN

Streptococcus pneumoniae

Este análisis se enfocó en los procesos invasivos que afectaban principalmente al grupo de niños menores de 6 años, cuya morbimortalidad ha sido ampliamente documentada (1–14). Este grupo de edad, por su vulnerabilidad y su baja capacidad de respuesta inmunológica, constituye la población diana de las diferentes vacunas conjugadas disponibles o por desarrollar (17, 34, 35).

Tal como se recomienda en el manual de procedimientos operativos de la red de laboratorios de SIREVA (25), la mayoría de los aislamientos provenían de hemocultivos (47,0%) de pacientes con neumonía, meningitis, sepsis o bacteriemias.

En 2000 se introdujo la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica en los Estados Unidos para la inmunización de todos los niños menores de 24 meses (36). Esta vacuna cubría entre 80,0% y 97,7% de los serotipos aislados de casos de procesos invasivos en ese país (37–40). Estos serotipos corresponden, además, a la mayoría de los aislamientos de neumococos obtenidos de niños en Europa (41, 42) y Asia, aunque en proporciones menores (43)

N. meningitidis por diagnóstico clínico y grupo de edad se muestra en el cuadro 9. Las fuentes de los aislamientos fueron el LCR (78,7%), los hemocultivos (19,9%) y otros fluidos corporales normalmente estériles (1,4%).

Se logró determinar el serogrupo de 99,3% de los 6 955 aislamientos. Los serogrupos más frecuentes fueron el B (69,0%) y el C (25,7%), seguidos de los serogrupos Y (2,4%) y W135 (2,3%). Veintitrés aislamientos (0,4%) no pertenecían a ninguno de los serogrupos estudiados y se clasificaron como no agrupables (cuadro 10).

La susceptibilidad a la penicilina se determinó en los laboratorios de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, México, Nicaragua, Paraguay, República Dominicana y Uruguay, mientras que la susceptibilidad a la rifampicina se estableció en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, México, Paraguay, Uruguay y Venezuela. De las cepas estudiadas, 65,7% resultaron sensibles a la penicilina, 34,1% presentaron resistencia media y 0,2% eran resistentes (cuadro 11). En cuanto a la rifampicina, 99,2% resultaron sensibles, 0,6% tenían resis-

CUADRO 4. Aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y frecuencia relativa (%) del tipo de susceptibilidad a la penicilinaª por año y grupo de edad. SIREVA II,ª 2000–2005

Año	Grupo de edad (años)																Total			
	< 6				6–14				15–60				> 60							
	n ^c	S ^d	M ^d	R ^d	n	S	M	R	n	S	M	R	n	S	M	R	n	S	M	R
2000	1 561	66,5	19,2	14,3	223	79,8	12,6	7,6	461	83,5	9,8	6,7	222	81,0	12,2	6,8	2 467	72,2	16,2	11,6
2001	1 610	62,3	21,7	16,0	239	76,6	14,2	9,2	586	82,5	10,2	7,3	240	83,3	8,8	7,9	2 675	69,9	17,3	12,8
2002	1 578	61,0	21,9	17,1	262	80,2	9,5	10,3	606	80,2	11,4	8,4	264	76,9	12,9	10,2	2 710	68,7	17,5	13,8
2003	1 652	63,9	19,9	16,2	248	79,0	13,4	7,6	723	82,4	10,4	7,2	280	82,5	8,2	9,3	2 903	71,6	15,8	12,6
2004	1 653	66,0	22,2	11,8	296	77,7	13,9	8,4	774	82,7	12,8	4,5	302	85,1	9,9	5,0	3 025	73,3	17,8	8,9
2005	1 543	59,7	23,1	17,2	285	76,1	13,7	10,2	605	83,7	10,7	5,6	337	85,5	9,2	5,3	2 770	69,7	17,8	12,5
Total	9 597	63,3	21,3	15,4	1 553	78,1	12,9	9,0	3 755	82,5	11,0	6,5	1 645	82,6	10,1	7,3	16 550	70,9	17,1	12,0

ª Según la concentración inhibitoria mínima (CIM) en la prueba de sensibilidad antimicrobiana en discos.

ª SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

ª n: número de aislamientos evaluados.

ª Tipo de susceptibilidad: S: susceptible (CIM ≤ 0,6 µg/mL); M: resistencia media (CIM de 0,125 a 1,0 µg/mL); R: alta resistencia (CIM ≥ 2,0 µg/mL) (27).

CUADRO 5. Aislamientos de *Haemophilus influenzae* por país/CAREC^a y grupo de edad. SIREVA II,^a 2000–2005

País/CAREC	Grupo de edad (años)			Total
	< 2	2–14	> 14	
Argentina	102	25	15	142
Bolivia	75	9	0	84
Brasil	293	214	85	592
Chile	257	162	90	509
Colombia	119	46	31	196
Costa Rica	19	18	5	42
Cuba	68	32	0	100
Ecuador	56	7	0	63
El Salvador	37	3	0	40
Guatemala	163	17	0	180
Honduras	3	2	2	7
México	24	8	2	34
Nicaragua	3	6	0	9
Panamá	38	14	14	66
Paraguay	87	44	10	141
Perú	107	27	0	134
República Dominicana	160	48	0	208
Uruguay	38	12	4	54
Venezuela	118	23	1	142
CAREC	16	23	0	39
Total	1 783 (64,1%)	740 (26,6%)	259 (9,3%)	2 782

^a CAREC: Caribbean Epidemiology Center, que estudió las Cepas aisladas en Barbados, Jamaica, San Vicente y las Granadinas, y Trinidad y Tobago. SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

CUADRO 6. Aislamientos de *Haemophilus influenzae* por diagnóstico clínico y grupo de edad. SIREVA II,^a 2000–2005

Diagnóstico clínico	Frecuencia (%)			Total
	Grupo de edad (años)			
	< 2	2–14	> 14	
Neumonía	315 (17,7)	128 (17,3)	60 (23,2)	503 (18,1)
Meningitis	1 081 (60,6)	398 (53,8)	94 (36,3)	1 573 (56,6)
Sepsis/bacteriemia	334 (18,7)	172 (23,2)	96 (37,1)	602 (21,6)
Otros procesos invasivos	53 (3,0)	42 (5,7)	9 (3,4)	104 (3,7)
Total	1 783	740	259	2 782

^a SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

CUADRO 7. Aislamientos de *Haemophilus influenzae* por serotipo y producción de betalactamasa. SIREVA II,^a 2000–2005

Serotipo	No. de aislamientos	Frecuencia (%)	
		Betalactamasa positivo	Betalactamasa negativo
b	1 417 (65,6)	246 (17,4)	1 171 (82,6)
a	131 (6,1)	5 (3,8)	126 (96,2)
c	8 (0,4)	0 (0,0)	8 (100,0)
d	17 (0,8)	1 (5,9)	16 (94,1)
e	17 (0,8)	1 (5,9)	16 (94,1)
f	35 (1,6)	2 (5,7)	33 (94,3)
No serotipable	534 (24,7)	78 (14,6)	456 (85,4)
Total	2 159 (100,0)	333 (15,4)	1 826 (84,6)

^a SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

y con diferencias importantes entre los países de una misma región (41). Sin embargo, la distribución de los serotipos aislados en América Latina (cuadro 3) difiere substancialmente de la observada en los Estados Unidos y Canadá, donde los serotipos 1 y 5 son poco frecuentes y el 23F es el predominante (19, 20, 44, 45).

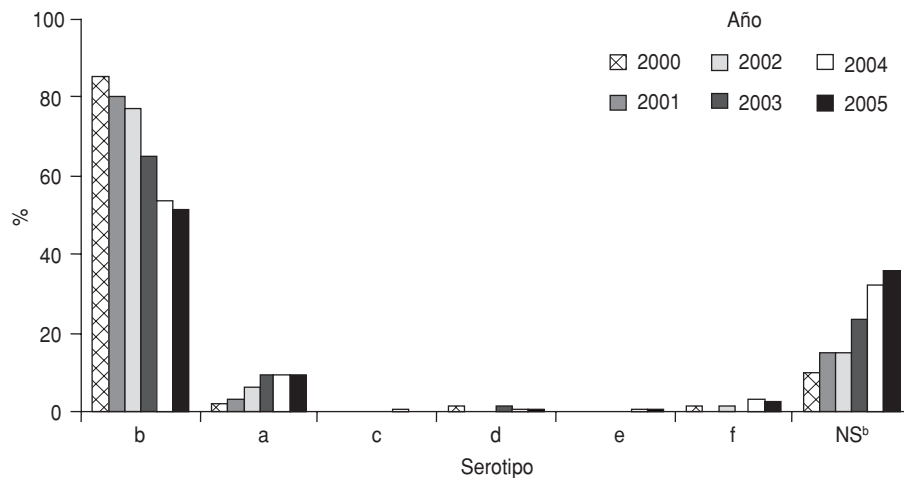
En este contexto, el desarrollo de nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas con coberturas más amplias, tales como las vacunas nonavalente, decavalente y tridecavalente, abre perspectivas interesantes para los países y regiones donde la distribución de los serotipos de neumococos responsables de procesos invasivos es diferente a la de los Estados Unidos (46).

En el presente estudio, el serotipo 14 fue el más frecuentemente aislado en todos los grupos de edad (cuadro 3), especialmente en niños menores de 6 años, donde su frecuencia fue casi tres veces mayor que la observada en el resto de los grupos de edad. Otros autores han informado que el serotipo 14 es el más frecuente en los niños debido al menor grado de madurez de su sistema inmunitario y a la menor inmunogenicidad de este serotipo (47).

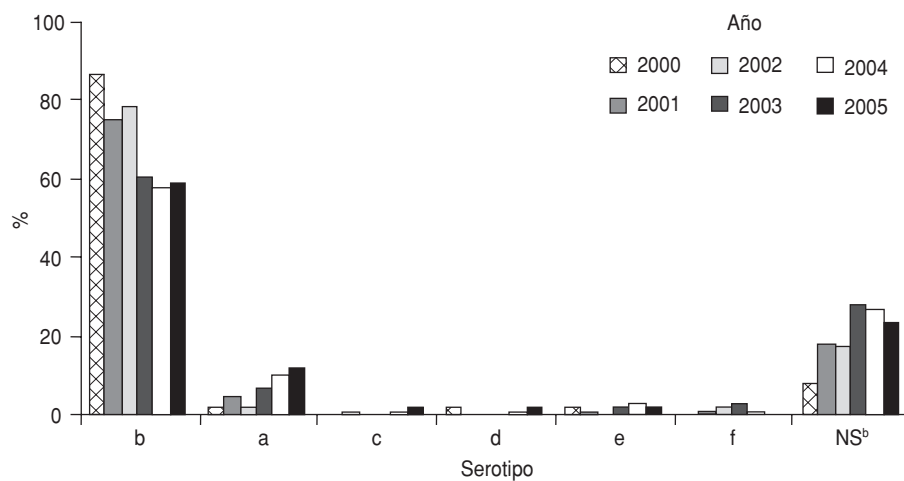
En el período 2000–2005, los 13 serotipos más frecuentemente aislados correspondieron a los contenidos en la formulación de la vacuna conjugada tridecavalente y en su conjunto representaron 85,9% de los aislamientos en niños menores de 6 años (cuadro 3). Este resultado confirma lo encontrado en un estudio realizado entre 1994 y 1999 (10). La estabilidad observada en América Latina y el Caribe en los últimos 11 años en cuanto a los serotipos circulantes podría explicarse por el limitado uso de vacunas conjugadas, lo que reduce la posibilidad de cambios en las cepas aisladas tanto de portadores nasofaríngeos como de procesos invasivos. Cambios de este tipo han ocurrido en Massachusetts y Alaska, donde la vacuna conjugada se ha aplicado y se aplica sistemáticamente a los niños (19, 20). Desde una óptica positiva, se debe resaltar que esta estabilidad general facilita la vigilancia y la detección precoz de una posible emergencia de serotipos inusuales en

FIGURA 1. Distribución de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* por serotipo, grupo de edad y año. SIREVA II,^a 2000–2005

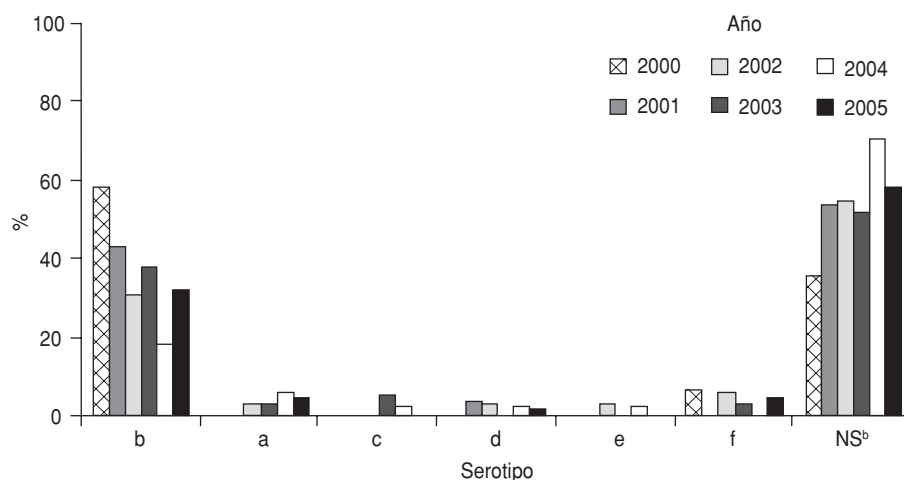
A. Grupo de menores de 2 años (*n* = 1 783 aislamientos)



B. Grupo de 2 a 14 años (*n* = 740 aislamientos)



C. Grupo de mayores de 14 años (*n* = 259 aislamientos)



^a SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

^b NS: no serotipable.

América Latina y el Caribe, así como de cambios en la distribución de los mismos (10).

Si bien la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* es estable en toda América Latina, no es homogénea entre los países. Estudios previos, tanto en esta subregión (10, 11, 15, 17, 18, 46) como en algunos países específicos como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay (48–50), han demostrado la alta heterogeneidad en la distribución geográfica de los serotipos de este patógeno. Esta heterogeneidad entre países, confirmada por la OPS en el Informe Regional de SIREVA II (18), dificulta la aplicación de esquemas comunes de vacunación.

Las notables diferencias observadas entre los países latinoamericanos y Estados Unidos y Canadá tienen implicaciones importantes para la cobertura de las diferentes vacunas conjugadas antineumocócicas según los serotipos circulantes (10). Por ejemplo, aunque la vacuna heptavalente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) cubre entre 80,0% y 97,7% de los casos que se producen en niños menores de 6 años en los Estados Unidos (34–37), cubriría solamente 59,0% (de 41,0% a 77,4%) de los casos en ese grupo de edad en América Latina y el Caribe, según los resultados expuestos en el cuadro 3. Si se agregaran a la formulación los serotipos 1 y 5 —presentes en la vacuna nonavalente—, aislados en 7,5% y 6,9%, respectivamente, en los casos de niños menores de 6 años en América Latina, la cobertura de esta vacuna podría llegar a 73,4% (de 51,3% a 79,7%). La introducción de la vacuna conjugada decavalente, que contiene además el serotipo 7F, elevaría la cobertura a 76,5% (de 51,3% a 84,1%). La cobertura se elevaría hasta 85,9% (de 59,0% a 94,1%) si se aplicara la vacuna tridecavalente, que añade los serotipos 3, 6A y 19A, encontrados en 2,0%, 3,8% y 3,6% de los casos en niños en los países estudiados, respectivamente.

Estos resultados se deben tomar con mucha cautela debido a la gran heterogeneidad observada en la distribución de los serotipos entre los diferentes países (10, 11, 15, 17, 18, 46) y por el riesgo de que la aplicación de las vacu-

CUADRO 8. Aislamientos de *Neisseria meningitidis* por país/CAREC^a y grupo de edad. SIREVA II,^a 2000–2005

País/CAREC	Grupo de edad (años)					Total
	< 1	1–5	6–14	15–20	> 20	
Argentina	161	247	128	16	41	593
Bolivia	1	2	0	0	0	3
Brasil	707	1 379	982	416	663	4 147
Chile	286	468	266	64	201	1 285
Colombia	46	39	36	11	35	167
Costa Rica	11	12	6	21	42	92
Cuba	4	13	10	3	8	38
Ecuador	2	1	6	5	7	21
El Salvador	2	0	0	1	0	3
Guatemala	ND ^b	ND	ND	ND	ND	ND
Honduras	1	1	1	1	0	4
México	8	22	9	9	14	62
Nicaragua	7	10	16	1	6	40
Panamá	4	3	7	5	3	22
Paraguay	4	3	2	8	3	20
Perú	3	4	3	4	5	19
República Dominicana	11	21	25	1	2	60
Uruguay	80	106	48	17	47	298
Venezuela	9	20	13	7	14	63
CAREC ^a	2	5	3	6	2	18
Total	1 349 (19,4%)	2 356 (33,9%)	1 561 (22,4%)	596 (8,6%)	1 093 (15,7%)	6 955

^a CAREC: Caribbean Epidemiology Center, que estudió las Cepas aisladas en Barbados, Jamaica, San Vicente y las Granadinas, y Trinidad y Tobago. SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

^b ND: no se tomaron datos.

nas conjugadas provoquen variaciones en los serotipos dominantes (19–21). Por tanto, la cobertura potencial de las diferentes vacunas debe analizarse país por país (18).

Como resaltar que el CAREC no informó aislamientos de los serotipos 1 y 5, lo que coincide con lo observado en Trinidad en 2005 (51). CAREC encontró, sin embargo, una mayor frecuencia relativa del serotipo 23F (11,8%) en niños menores de 6 años que la observada en el conjunto de la población de ese grupo de edad en los países estudiados (4,7%). Esta observación podría indicar que la epidemiología de los países atendidos por el CAREC se asemeja más a la de América del Norte que a la de América Latina. De hecho, el CAREC representa el grupo de países donde la cobertura potencial de la vacuna heptavalente sería el más alto de todos los países estudiados (77,4%). Los múltiples intercambios socioeconómicos

entre los Estados Unidos y las islas caribeñas podrían explicar esta similitud, por lo que se recomendaría hacer estudios de portadores para confirmar esta tendencia.

Con respecto a la susceptibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *S. pneumoniae*, la sensibilidad a la penicilina de 63,3% de los aislamientos en el grupo de niños menores de 6 años (cuadro 4) resultó menor que la informada (71,4%) por un estudio realizado en 1994–1999 (10). Entre los períodos de 1994 a 1999 y de 2000 a 2005, la sensibilidad disminuida a la penicilina (suma de la resistencia media y de la alta resistencia) pasó de 29,6% a 36,7% y la alta resistencia de 11,3% a 15,4%. Esta disminución general de la sensibilidad de las cepas a la penicilina coincide con la tendencia mundial (52–55) y lo observado desde 1999 en diversos países latinoamericanos, como Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay (12, 48–50). Esto podría deberse a la di-

seminación de clones resistentes a la penicilina en esta subregión.

Al igual que ocurre con la distribución de los serotipos por países, se encontraron diferencias notables en cuanto a los patrones de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, con valores de resistencia extremos que van desde 5,9% en Panamá (con solo 101 aislamientos) hasta 35,9% en México (18). Ante estas evidencias y tomando en cuenta que existen datos nacionales específicos, se recomienda mantener la vigilancia de los serotipos circulantes y de la susceptibilidad de sus aislamientos a los antibióticos de primera línea. Esto puede contribuir a orientar en la formulación de vacunas conjugadas adaptadas a la situación particular de América Latina y el Caribe y, en la medida de lo posible, a cada país en particular.

Haemophilus influenzae

Este microorganismo puede expresar uno de seis polisacáridos capsulares (a, b, c, d, e y f), pero la mayoría de los procesos invasivos se deben al serotipo b, lo que impulsó y facilitó el desarrollo y la aplicación de vacunas conjugadas contra Hib en el mundo (56). En los países donde la vacuna conjugada se incorporó a los programas nacionales de inmunización se produjo una marcada disminución de los procesos invasivos causados por Hib (56, 57). Se ha documentado ampliamente la reducción de los portadores nasofaríngeos tras la aplicación masiva de la vacuna y la consecuente reducción de las enfermedades causadas por Hib, en particular la meningitis (56, 58, 59). Diversos autores han demostrado la positiva relación costo-efectividad de la aplicación de esta vacuna en Colombia a partir de 2002 (60–62).

De los países latinoamericanos, Uruguay fue el primero en incluir la vacuna contra Hib en su esquema nacional (1994). Todos los países participantes en el presente estudio (cuadro 5) habían incluido esta vacuna en sus programas nacionales de inmunización antes de 2005 (excepto Guatemala que la introdujo en 2006), con

CUADRO 9. Aislamientos de *Neisseria meningitidis* por diagnóstico clínico y grupo de edad. SIREVA II,ª 2000–2005

Diagnóstico clínico	Frecuencia (%)					Total
	Grupo de edad (años)					
	< 1	1–5	6–14	15–20	> 20	
Neumonía	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Meningitis	1 079 (80,0)	1 913 (81,2)	1 308 (83,8)	525 (88,1)	921 (84,3)	5 746 (82,6)
Sepsis/bacteriemia	255 (18,9)	420 (17,8)	231 (14,8)	64 (10,7)	152 (13,9)	1 122 (16,1)
Otros procesos invasivos	15 (1,1)	23 (1,0)	22 (1,4)	7 (1,2)	19 (1,7)	86 (1,3)
Total	1 349	2 356	1 561	596	1 093	6 955

ª SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

CUADRO 10. Aislamientos de *Neisseria meningitidis* por serogrupo y grupo de edad. SIREVA II,ª 2000–2005

Serogrupo	Frecuencia (%)					Total
	Grupo de edad (años)					
	< 1	1–5	6–14	15–20	> 20	
A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2) ^b	0 (0,0)	1 (0,0)
B	962 (71,9)	1 611 (68,6)	1 103 (71,0)	394 (66,7)	696 (64,6)	4 766 (69,0)
C	300 (22,4)	642 (27,3)	400 (25,7)	158 (26,7)	277 (25,7)	1 777 (25,7)
Y	32 (2,4)	35 (1,5)	20 (1,3)	20 (3,4)	58 (5,4)	165 (2,4)
W135	38 (2,8)	49 (2,1)	18 (1,2)	17 (2,8)	38 (3,5)	160 (2,3)
Otros ^c	0 (0,0)	4 (0,2)	8 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,3)	16 (0,2)
No agrupable	7 (0,5)	7 (0,3)	4 (0,3)	0 (0,0)	5 (0,5)	23 (0,4)
Total	1 339	2 348	1 553	591	1 077	6 908

ª SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

^b Aislado en Costa Rica.

^c Serogrupos D (n = 1), X (n = 6), Z (n = 2) y no A, B, C, Y (n = 7).

CUADRO 11. Perfiles de susceptibilidad a la penicilina y la rifampicina de los aislamientos de *Neisseria meningitidis* por grupo de edad. SIREVA II,ª 2000–2005

Grupo de edad (años)	No. de aislamientos	Frecuencia de la susceptibilidad a antibióticos ^b (%)						
		Penicilina ^c			No. de aislamientos	Rifampicina ^d		
		Sensible	Media	Resistente		Sensible	Media	Resistente
< 1	772	462 (59,9)	309 (40,0)	1 (0,1)	721	721 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 a 5	1 282	799 (62,3)	479 (37,4)	4 (0,3)	1 260	1 249 (99,1)	10 (0,8)	1 (0,1)
6 a 14	811	545 (67,2)	264 (32,6)	2 (0,2)	784	774 (98,7)	8 (1,0)	2 (0,3)
15 a 20	283	213 (75,3)	68 (24,0)	2 (0,7)	259	256 (98,8)	2 (0,8)	1 (0,4)
> 20	600	444 (74,0)	156 (26,0)	0 (0,0)	574	569 (99,1)	3 (0,5)	2 (0,4)
Total	3 748	2 463 (65,7)	1 276 (34,1)	9 (0,2)	3 598	3 569 (99,2)	23 (0,6)	6 (0,2)

ª SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis.

^b Según la concentración inhibitoria mínima (CIM) en la prueba de sensibilidad antimicrobiana en discos.

^c Sensible: CIM ≤ 0,6 µg/mL; media: CIM de 0,125 a 1,0 µg/mL; resistente: CIM ≥ 2,0 µg/mL (27).

^d Sensible: CIM ≤ 1,0 µg/mL; media: CIM: 2,0 µg/mL; resistente: CIM ≥ 4,0 µg/mL (32).

una cobertura general en América Latina y el Caribe de 90,0% en los niños menores de un año (63).

El número de cepas aisladas durante la presente investigación fue de 2 782 (cuadro 5), lo que la convierte en el primer estudio de gran envergadura en

esta subregión. La mayoría de las cepas (56,6%) se aislaron de casos de meningitis (cuadro 6), por lo que la fuente principal de los aislamientos fue el LCR (55,1%). Estudios anteriores han informado que Hib es responsable de 20% a 60% de los casos de meningitis

bacterianas (64), proporción que disminuye conforme se aplica la vacuna conjugada (4–9).

Si bien el serotipo b mantiene su predominio en todos los grupos de edad (figura 1), su frecuencia absoluta ha disminuido en niños menores de 2

años. Estos resultados corroboran estudios realizados en otros países (56, 58, 59). El hecho de que la vacuna no fuera incorporada de forma simultánea en todos los países estudiados y que no se hubiera implementado aún en Guatemala puede explicar que la declinación no sea mayor. Sin embargo, estudios realizados en Cuba, Colombia y Brasil demuestran la elevada eficacia de esta medida (9, 62, 65, 66).

En esta "era de las vacunas" preocupa más la presencia y el aumento de aislamientos de serotipos no b en los procesos invasivos investigados (figura 1). Estos serotipos representan 31,4% de los aislamientos en la población estudiada, además de los aislamientos no serotipables (22,6% del total). Si bien es muy prematuro hablar sobre un eventual reemplazo del Hib por serotipos no representados en las vacunas o variantes genéticas o fenotípicas de ellos, se debe prestar atención a este posible problema. A pesar del éxito en la aplicación de la vacuna conjugada contra Hib (56), publicaciones recientes han informado del aumento en la diversidad genética del Hib después de la introducción de la vacunación sistemática (67, 68). El aumento en el número de aislamientos correspondientes a serotipos distintos del b en muestras tomadas de procesos invasivos (23, 69-73), así como la emergencia de cepas no capsuladas que fenotípicamente no son serotipables (74, 75) podrían indicar la conveniencia de utilizar estos serotipos y cepas en las vacunas contra Hib.

La literatura internacional también informa de un incremento en la producción de betalactamasa por *H. influenzae* (23, 76-79). Este mecanismo de resistencia no se limita al serotipo b, ya que también está presente en las cepas no serotipables (80, 81). En el presente estudio (cuadro 7) se encontraron más cepas productoras de betalactamasa, tanto del serotipo b (17,4%) como no capsulares (14,6%), que el promedio encontrado en el mundo (76-82).

La presencia de serotipos diferentes del b (71, 73) y de cepas no serotipables en los países latinoamericanos y caribeños (18), así como la expresión de mecanismos de resistencia en las cepas

circulantes, confirman la necesidad de mantener una vigilancia activa de *H. influenzae*. La vigilancia no debe limitarse al serotipo b y debe permitir la detección precoz de cambios epidemiológicos provocados por la vacunación, tanto en la distribución de los serotipos circulantes como en posibles variaciones en la expresión de los polisacáridos capsulares, como se ha observado en las cepas no serotipables aisladas de portadores asintomáticos nasofaríngeos y procesos invasivos. El seguimiento de estos cambios facilitará la evaluación del impacto de la vacunación y ayudará a orientar una posible revisión de la formulación vacunal o de los esquemas de su aplicación.

Neisseria meningitidis

La gravedad de la meningitis, así como su forma de transmisión, naturaleza fulminante y secuelas, hacen de esta enfermedad un problema mundial de salud pública (83, 84). Cada año se notifican aproximadamente 500 000 casos de meningitis en el mundo, con 50 000 muertos y 60 000 pacientes con secuelas permanentes, ya sea por casos endémicos o epidemias limitadas (85, 86). A estas cifras se deben añadir los casos producidos por grandes epidemias que aparecen cíclicamente en diversas zonas geográficas, especialmente en África (84).

La enfermedad meningocócica afecta a personas de todos los grupos de edad, pero la incidencia es más alta en niños menores de 5 años y su mayor impacto negativo se observa en los niños de 3 a 12 meses de edad (83, 87). *N. meningitidis* representa la principal causa de meningitis bacteriana y septicemia en niños y adolescentes (83). La tasa de ataque y el riesgo de muerte son 20 veces mayores en niños que en adultos, aunque durante las epidemias se suele observar un aumento en el número de casos en adolescentes y adultos jóvenes (83, 88, 89).

De los 13 serogrupos de *N. meningitidis*, definidos según la estructura polisacáridica de la cápsula bacteriana, solo cinco (A, B, C, W135 y Y) se han asociado con casos clínicos de la enferme-

dad (5, 89-92). No obstante, datos recientes obtenidos durante brotes registrados en África indican que otros serogrupos —entre ellos el X— pueden causar la enfermedad (90, 92). Las grandes variaciones en la distribución geográfica y temporal de los serogrupos predominantes (84, 92) obligan a mantener una vigilancia constante para detectar posibles cambios epidemiológicos. Los serogrupos A, C, W135 y X se encuentran con mayor frecuencia en África; los serogrupos B y C, en Europa, Oceanía y América Latina; los serogrupos A, B y C, en Asia; y los serogrupos B, C y Y, en América del Norte (84).

Las vacunas polisacáridicas conjugadas disponibles actualmente en el mercado están dirigidas principalmente contra el meningococo C, mientras otras están asociadas con los serogrupos A, Y y W135 (83, 87, 93-95). El Instituto Finlay, de Cuba, ha desarrollado una vacuna a base de proteínas de la membrana externa del serogrupo B (83, 96, 97).

Al analizar estos resultados se debe tener en cuenta que el presente estudio no representa la situación exacta imperante en toda América Latina y el Caribe por no tener la base poblacional suficiente para ello. De hecho, 60,0% de los aislamientos de *N. meningitidis* provienen de Brasil, lo que constituye una representación excesiva de la situación de un solo país que puede sesgar la interpretación de los datos. Además, como se desprende del análisis del cuadro 8, la vigilancia epidemiológica es muy heterogénea en los diferentes países: Guatemala no notificó datos, mientras Bolivia, El Salvador y Honduras informaron un número muy reducido de aislamientos. La falta de información general en América Latina y el Caribe —con la excepción de Brasil (89, 98, 99) y Cuba (100)— y los estudios puntuales no tan recientes de algunos países como Argentina, Chile y México (101-103) demuestran que la vigilancia epidemiológica de la meningitis no se realiza de forma sistemática en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, por lo que el subregistro de casos podría ser considerable.

En este estudio, el grupo de edad más afectado por la enfermedad me-

ningocócica fue el de niños de 1 a 5 años, al que correspondió 33,9% de los aislamientos, seguido del grupo de 6 a 14 años, con 22,4% y el grupo de niños menores de 1 año (19,4%) (cuadro 8). Estos resultados confirman que, al igual que ocurre en otras regiones, los niños son el segmento de la población más vulnerable en el grupo de países estudiados (83, 87).

El elevado número de aislamientos en el grupo de edad de 6 a 14 años constituye una diferencia notable con respecto a la distribución informada en Europa. De confirmarse esta tendencia en investigaciones futuras, las posibles intervenciones con vacunas deberían dirigirse también a este grupo de la población.

Se comprobó que en América Latina y el Caribe circulan los cinco principales serogrupos responsables de la enfermedad meningocócica y el serogrupo X (5, 90–92) y se confirmaron investigaciones anteriores (84) en el sentido de que los serogrupos más frecuentes en América Latina son el B (69,0% del total de aislamientos) y el C (25,7%), tal como se observa en el cuadro 10. Los serogrupos Y y W135 presentaron una frecuencia similar a la encontrada en Europa (84), aunque de una manera muy heterogénea en los diversos países de la zona (19). Se hace necesario reforzar la vigilancia epidemiológica para detectar oportunamente posibles cambios en la distribución geográfica de los serogrupos.

En la literatura internacional hay consenso en el sentido de que *N. meningitidis* no suele desarrollar resistencia a los antibióticos (104). Si bien este microorganismo se ha considerado durante décadas como sensible a los principales antibióticos (105), la sensibilidad a la penicilina ha ido disminuyendo desde su primera descripción en 1985 y se han diseminado cepas de sensibilidad disminuida en muchos países (106). La sensibilidad disminuida de algunas cepas no se limita a la penicilina y se extiende a las cefalosporinas (105) y a otras familias de antibióticos como las quinolonas (101, 105).

En el presente estudio se encontró que 65,7% de los aislamientos eran

sensibles a la penicilina, 34,1% mostraron sensibilidad media y solo 0,2% resultaron resistentes (cuadro 11). En estudios realizados en Argentina y Cuba también se han encontrado cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina (100, 101). Por otra parte, 99,2% de los aislamientos resultaron sensibles a la rifampicina (cuadro 11), por lo que este antibiótico seguirá siendo el tratamiento profiláctico de primera elección para la meningitis. Sin embargo, al igual que en otras regiones del mundo, se recomienda mantener la vigilancia sobre la evolución de la susceptibilidad de las cepas de *N. meningitidis* a los antibióticos de primera elección, tanto para el tratamiento como para la profilaxis.

Tomando en cuenta las fluctuaciones cíclicas en las tasas de incidencia (99) de esta enfermedad, la presencia de serogrupos patógenos y la detección de cepas de sensibilidad disminuida a la penicilina en América Latina y el Caribe, se deben fortalecer los mecanismos de caracterización de las cepas aisladas en procesos invasivos y en portadores sanos. Se recomienda vigilar la carga de la enfermedad meningocócica en estos países mediante técnicas fenotípicas (89) y moleculares (99, 107) que permitan hacer una caracterización detallada de las cepas circulantes. Esto permitirá evaluar la dimensión real del problema y monitorear posibles cambios fenotípicos y genotípicos de las cepas circulantes, además de contribuir a la formulación de vacunas antimeningocócicas adecuadas.

Debido al alto nivel de virulencia de *N. meningitidis*, su vigilancia debe constituir una prioridad estratégica de los sistemas de salud pública nacionales y regional.

CONCLUSIONES

Por el tamaño de la muestra estudiada —en particular de *S. pneumoniae*, con 17 303 cepas— y los datos generados, este estudio representa una fuente de información referencial para la toma de decisiones y el diseño de las intervenciones contra estas tres infec-

ciones en América Latina y el Caribe y constituye un modelo de vigilancia mediante redes internacionales, desde su inicio en 1994.

Si bien en términos generales se puede afirmar que la distribución de serotipos y cepas por edades y enfermedades corresponde a la esperada, algunos hallazgos poco usuales podrían deberse a limitaciones particulares en la generación de la información en los países, a pesar del riguroso sistema de gestión de la calidad implementado en esta red. Solo estudios futuros podrán confirmar si la distribución regional encontrada es realmente específica o, por el contrario, los datos arrastran un sesgo que habría que corregir.

Ante la gran heterogeneidad en la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* en los países estudiados —que podría afectar a la cobertura de las vacunas conjugadas antineumocócicas—, se recomienda realizar un análisis país por país, basado en estudios de la carga de la enfermedad por grupos poblacionales y análisis de la relación costo-beneficio. Estos estudios deben ayudar a decidir el esquema de vacunación más adecuado.

Teniendo en cuenta el riesgo de que la aplicación sistemática de las vacunas genere un proceso de reemplazo de los serotipos circulantes por otros no representados en la vacuna, ya sean resistentes a los antibióticos o no, se debe mantener y reforzar la vigilancia epidemiológica y clínica de este patógeno después de introducir la vacunación.

Para el seguimiento del proceso de implementación de nuevas vacunas conjugadas en América Latina y el Caribe se requiere una mayor integración entre los componentes epidemiológicos (carga de la enfermedad) y de laboratorio (caracterización de las cepas circulantes), con un enfoque de proyecto integrado de inmunización.

En este contexto, y tomando en cuenta que la reducción de la mortalidad infantil es uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, la vigilancia y el control de la neumonía y la meningitis bacterianas prevenibles mediante vacunas debe constituir un compro-

miso prioritario de los países para cumplir con las metas propuestas.

Agradecimientos. Este estudio ha sido posible gracias al apoyo financiero de la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional (CIDA). Los aspectos logísticos y técnicos relacionados con el aseguramiento de la calidad de la información proporcionada por los países estuvieron a cargo de los doctores Marguerite Lovgren, del National Centre for Streptococcus, Alberta, Canadá, y José Campos y Julio Vázquez, del Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España. Colaboraron también, Samanta Cristine Grassi Ameida, Maria Luiza Leopoldo Silva de Guerra, Sérgio Bokermann, Maria Cecilia Outeiro Gorla, del Sector de Bacterias Piogénicas y Toxigénicas, Sección de Bacteriología, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil. Los agradecimientos se extienden a la Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria (FCH/

IM) de la OPS/OMS, tanto en la sede como en sus representaciones en los países.

Autores del Grupo de Laboratorio de SIREVA II: Mabel Regueira y Alejandra Corso, INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina; Patricia Rosales y Christian Trigo, INLASA, La Paz, Bolivia; Ángela Pires Brandão y Rosemeire Cobo Zanella, IAL, São Paulo, Brasil; Ingrid Heitmann y Aurora Maldonado, ISP, Santiago, Chile; Olga Marina Sanabria y María Victoria Ovalle, INS, Bogotá, Colombia; Grettel Chanto y Elena Campos, INCIENSA, San José, Costa Rica; Isis Tamargo y Rafael Llanes, IPK, La Habana, Cuba; Carmen Pesantes y Yolanda Narváez, INH-MT, Guayaquil, Ecuador; Zandra de Fuentes y Dilcia de Valencia, Laboratorio Central Dr. Max Bloch, San Salvador, El Salvador; Edwin Asturias, Universidad del Valle, Remei Gordillo, Hospital Roosevelt, Jorge Matheu, LNS-MSPAS, Ciu-

dad de Guatemala, Guatemala; Rosana Castillo, Laboratorio Central, Filomena Palma, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras; Mónica Guadalupe Viveros e Irma Hernández, InDRE, Ciudad de México, Gabriela Echániz Avilés y Araceli Soto Noguerón, INSP, Cuernavaca, México; Sergio López y Armengol Ortiz, CNDR, Managua, Nicaragua; Markela de Quinzada y Raquel Barrios de Bolaños, ISCGES, Ciudad de Panamá, Panamá; Gustavo Chamorro Cortesí y Rossana Franco, Laboratorio Central de Salud Pública, Asunción, Paraguay; Sara Morales de Santa Gadea y Susana Díaz Velasco, INS, Lima, Perú; Jacqueline Sánchez y Zacarías Garib, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana; Michele Nurse-Lucas y Ashok Rattan, CAREC, Puerto España, Trinidad y Tobago; Teresa Camou y Gabriel Pérez Giffoni, SNL-MSP, Montevideo, Uruguay; y Enza Spadola y Daisy Payares, INH, Caracas, Venezuela.

REFERENCIAS

- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:25-32.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 1999;74(23):177-83.
- Bryce J, Boshi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of causes of death in children. *Lancet.* 2005;365:1147-52.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis.* 1990;162:1316-23.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hugues JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1378-88.
- Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):142-64.
- Grijalva CG, Edwards KM. Promises challenges of pneumococcal conjugate vaccines for developing World. *Clin Infect Diseases.* 2006;43:680-2.
- Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, de Cuadros C. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Publica.* 1999;5(3):200-6.
- Dickinson FO, Pérez AE, Galindo MA, Quintana I. Impacto de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(3):169-73.
- Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CA, De La Hoz F, Hortal MD, Camou T, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(10):959-67.
- Camargos P, Bueno Fisher G, Mocelin H, Dias C, Ruvinsky R. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Pediatr Resp Rev.* 2006;7: 209-14.
- Brandileone M-CC, Tadeu Casagrande S, Guerra M-L LS, Zanella R, Andrade A-L SS, Di Fabio JL. Increase in numbers of b-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol.* 2006;55:567-74.
- Faccione D, Andres P, Galas M, Tokumoto M, Rosato A, Corso A. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate highly resistant to telithromycin and fluoroquinolones. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5800-3.
- Hausdroff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotypes frequency in young children. *Lancet.* 2001;357:950-2.
- Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis.* 1999; 179(Suppl 2):S338-41.
- Shann F, Woolcock A, Black R, Cripps A, Foy H, Harris M, et al. Introduction: acute respiratory tract infection: the forgotten pandemic. *Clin Infect Dis.* 1999;28:189-91.
- García S, Levine O, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J, Working Group. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Panam J Public Health.* 2006;19(5): 340-8.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de 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 invasivos, 2000-2005. Washington, D.C.: OPS; 2007. (THS/EV—2007/002:1-387).
- Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2003. *Pediatrics.* 2005;116(3): 2004-338.
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit LL, Zulz T, Hirlbert DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *J Am Med Assoc.* 2007;297(16):1784-92.

21. Peters TR, Poehling K. Invasive pneumococcal disease. The target is moving. *J Am Med Assoc*. 2007;297(16):1825–6.
22. Campos J, Hernando M, Román F, Pérez Vázquez M, Aracil B, Oteo J, et al. Analysis of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *H. influenzae* type b. *J Clin Microbiol*. 2004;42(2):524–9.
23. World Health Organization. ARI in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. Geneva: WHO, Programme for the Control of ARI; 1990.
24. Facklam RR, Washington JA II. *Streptococcus* and related catalase-negative Gram positive cocci. In: Balows A, Hausler WJ Jr, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1991. Pp. 238–57.
25. Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud Colombia. Programa de vigilancia de los serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Manual de procedimientos del proyecto SIREVA II. Santa Fe de Bogotá: INS; 2004. Hallado en <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/LABS-manual-vigilancia-serotipos.pdf>. Acceso el 20 de marzo de 2008.
26. Sorensen UBS. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2097–100.
27. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006. (Informational Supplement M100–S16. 2006;26[3]: 1–183).
28. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved standard. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006. (Information Supplement M2–A9. 2006;26[1]).
29. Popovic T, Ajello GW, Facklam RR. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization; 1998.
30. Manual de bacteriología de *Neisseria meningitidis*. Setor de Bactérias Piogênicas e Toxigênicas. Seção de Bacteriologia. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz; 2007.
31. Alkim MGA, Shimizu SH, Landgraf IM, Gaspari EM, Melles CEA. Production and immunochemical characterization of *Neisseria meningitidis* group B antiserum for the diagnosis of purulent meningitis. *Braz J Med Biol Res*. 1994;27:1627–34.
32. Baquero F, Martínez-Beltrán J, Cantón R. Criterios del grupo MENSURA para la definición de los puntos críticos de sensibilidad a los antibióticos. *Rev Esp Quimioterapia*. 1997;10(4): 303–13.
33. Lovgren M, Talbot JA, Brandileone MC, Casagrande ST, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Evolution of an international external quality assurance model on *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: the SIREVA Project 1993–2005. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3184–90.
34. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, Adegbola RA, Black S, Cherian T, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006;367:1880–2.
35. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using WHO standards interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9): 779–81.
36. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendation for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugated vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106(2): 362–6.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR*. 2000;49: 1–35.
38. Alpey ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteriemia. *Pediatrics*. 2001;108(2):e23.
39. Shapiro ED, Autrian R. Serotypes responsible for invasive *Streptococcus pneumoniae* infection among children in Connecticut. *J Infect Dis*. 1994;169:212–4.
40. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978–1994: implication for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1995;171:885–9.
41. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber G. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30:100–21.
42. Syrjanen RK, Kilpi TM, Kajalain TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. *J Infect Dis*. 2001; 184:451–9.
43. Phongsamart W, Srifeungfung S, Dejsirilert S, Chatsawan T, Nunthapisud P, Treerathaweeraphong V, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* causing invasive disease in Thai children younger than 5 years old, 2000–2005. *Vaccine*. 2007;25:1275–80.
44. Lovgren M, Spika JS, Talbot JA. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections: serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992–1995. *Can Med Assoc J*. 1998; 158:327–31.
45. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–95.
46. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in the incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl.2): S135–9.
47. Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):563–74.
48. Zemlickova H, Crisostomo MI, Brandileone MC, Camou T, Castañeda E, Corso A, et al. Serotypes and clonal types of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in five Latin American countries. *Microb Drug Resist*. 2005;11(3):195–204.
49. Simonsen V, Brandao AP, Brandileone MCC, Yara TL, Di Fabio JL, Filho WJ. Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(2):251–60.
50. Agudelo CI, Moreno J, Sanabria OM, Ovalle MV, Di Fabio JL, Castañeda E, et al. *Streptococcus pneumoniae*: evolución de los serotipos y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos invasivos en 11 años de vigilancia en Colombia (1994–2004). *Bio-médica*. 2006;26:234–49.
51. Orrett FA. Pneumococcal infections in Trinidad: patterns of antimicrobial susceptibility: 1994–2002. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58:20–4.
52. Dagan R, Yagupsky P, Goldbart A, Wasas A, Klugman K. Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in Southern Israel: implications for future immunization policies. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13:782–6.
53. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *J Am Med Assoc*. 1994;271:1831–5.
54. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunkawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999–2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(5):1488–94.
55. Zisis NP, Syriopoulou V, Kafetzis D, Daikos GL, Tsilimingaki A, Galanakis E, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr*. 2004;163(7): 364–8.
56. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144–9.
57. Martin M, Casellas JM, Madhi SA, Urquhart TJ, Delpont SD, Ferrero F, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:842–7.
58. Fórrero-Neto E, Oliveira CF, Maluf EM, Bataglin C, Araújo JM, Kunz LF Jr, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid-pertussis vaccine. *J Infect Dis*. 1999;180:1153–8.
59. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of routine immunization with Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet*. 2005;366:144–50.

60. Agudelo CI, Muñoz N, De la Hoz F, Laboratorios de Salud Pública. Evaluación rápida del impacto de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* serotipo b en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;8(3):181-4.
61. Ovalle MV, Agudelo CI, Muñoz N, Castañeda E, Gallego CR, Núñez E, et al. Vigilancia de los serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Haemophilus influenzae* en Colombia, 1994-2002. *Biomédica*. 2003;23:194-201.
62. Alvis Guzmán NA, de La Hoz Restrepo, Vival Consuelo D. Relación costo-efectividad de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en niños menores de dos años en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(4):248-55.
63. Organización Panamericana de la Salud. Inmunización en las Américas, resumen 2006. Washington, D.C.: OPS; 2006. Hallado en http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/IM/IMBrochure_2007.pdf. Acceso el 10 de abril de 2008.
64. Loguerio M, Grisi S, de Ulloa EA. Aspectos epidemiológicos de la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;7(5):332-8.
65. Pineli Simoes LL, Andrade ALSS, Laval CA, Oliveira RM, Silva AS, Martelli CMT, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* b (Hib) vaccination on meningitis in Central Brazil. *Rev Saude Publica*. 2004;38(5):664-70.
66. Nascimento-Carvalho CM, Sgambatti de Andrade ALS. *Haemophilus influenzae* type b vaccination: long-term protection. *J Pediatr*. 2006;82(3 suppl):S109-14.
67. Adderson EE, Byington CL, Spencer L, Kimball A, Hindiyyeh M, Carroll K, et al. Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b: emerging pathogen in the vaccine era? *Pediatrics*. 2001;108(1):1-6.
68. Schouls LM, Van der Ende A, Van de Pol I, Scott C, Spanjaard L, Vauterin P, et al. Increase in genetic diversity of *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) strains after introduction of Hib vaccination in Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2741-9.
69. Waggoner-Fountain LA, Hendley JO, Cody EJ, Perrietto VA, Donowitz LG. The emergence of *Haemophilus influenzae* types e and f as significant pathogens. *Clin Infect Dis*. 1995; 21:1322-4.
70. Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the *H. influenzae* serotype b vaccine era. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1069-76.
71. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JBT, Gouveia EL, Petersen M, et al. Prevention of *H. influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J Infect Dis*. 2003;187:109-16.
72. Gatti BM, Ramírez Gronda GA, Etchevarría M, Vescina CM, Varea AM, González Ayala SE. Aislamientos de distintos serotipos de *Haemophilus influenzae* en muestras profundas de pacientes pediátricos. *Rev Argent Microbiol*. 2004;36:20-3.
73. Jin Z, Romero-Steiner S, Carlone GM, Robbins JB, Schneerson R. Minireview *Haemophilus influenzae* type a infection and its prevention. *Infect Immun*. 2007;75(6):2650-4.
74. Weltman G, Fossati MS, Correa C, Reguiera M, Mollerach M. Tipificación capsular mediante PCR de aislamientos de *Haemophilus influenzae* no serotipables por aglutinación. *Rev Argent Microbiol*. 2005;37:199-202.
75. Vega-Briceno LE, Perret C, Holmgren N, Sánchez I. Neumonía grave causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable en un lactante: reporte de un caso. *Rev Chil Infect*. 2005;22(1):89-92.
76. Talon D, Leroy J, Dupont MJ, Bertrand X, Mermat F, Thouvez M, et al. Antibiotic susceptibility and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from nasopharyngeal specimens from children in day-care centers in Eastern France. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(10):519-24.
77. Nag VL, Ayyagari A, Venkatesh V, Ghar M, Yadav V, Prasad KN, et al. Drug resistant *Haemophilus influenzae* from respiratory tract in tertiary care hospital in North India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2001;43(1):13-7.
78. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):368-89.
79. Kim IS, Ki CS, Kim S, Sup OW, Ran PK, Song JH, et al. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(2):453-60.
80. Fuentes Gort K, Tamargo Martínez I, Torano Peraza G. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Haemophilus influenzae* no tipables aisladas en niños sanos. *Rev Cubana Med Trop*. 2004;56(2):139-41.
81. Westman E, Lundin S, Hermansson A, Melhus A. Beta-lactamase-producing nontypeable *Haemophilus influenzae* fails to protect *Streptococcus pneumoniae* from amoxicillin during experimental acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(9):3536-42.
82. Bokermann S, Zanella RC, Lemos APS, Andrade ALSS, Brandileone MCC. Evaluation of methodology for serotyping invasive and nasopharyngeal isolates of *H. influenzae* in the ongoing surveillance in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5546-50.
83. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect*. 2000;2:687-700.
84. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:3-14.
85. World Health Organization. Control of meningococcal epidemic disease. WHO practical guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1998.
86. Balmer P, Miller E. Meningococcal disease: how to prevent and how to manage. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:275-81.
87. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.
88. Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet*. 1982;2: 595-7.
89. Lemos APS, Brandao AP, Gorla MCO, Paiva MV, Simonsen V, Melles CEA. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive disease from Brazil from 1990 to 2001. *J Med Microbiol*. 2006;55:751-7.
90. Djibo S, Nicolas P, Alonso JM, Djibo A, Couret D, Riou JY, et al. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger. *Trop Med Int Health*. 2003;8:1118-23.
91. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Vol. II. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone Publishers; 2005. Pp. 2498-513.
92. Outbreak News. Meningococcal disease, African belt, epidemia season 2006. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81:119-20.
93. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics*. 2000; 106:1500-4.
94. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004; 364:365-7.
95. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23:4097-100.
96. Pérez Rodríguez A, Dickinson Meneses FO. Vacuna VA-MENGOC-BC: su repercusión sobre la enfermedad meningocócica en niños de 1 a 4 años. *Rev Cubana Med Trop*. 1999; 51(3):189-93.
97. Morley SL, Cole MJ, Ison CA, Camaraza MA, Sotolongo F, Anwar N, et al. Immunogenicity of serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11): 1054-61.
98. Sáfiadi MAP, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr*. 2006;82(3):S35-44.
99. Lemos APS, Yara TY, Gorla MCO, Paiva MV, Souza AL, Cappelletti Gonçalves MI, et al. Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1266-73.
100. Sosa J, Llanes R, Guzmán D, Quintana I, Flores M, Gutiérrez O. Typing and susceptibility to penicillin of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Cuba (1993-1999. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(4):523-5.
101. Corso A, Faccone D, Miranda M, Rodríguez M, Regueira M, Carranza C, et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Argentina. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:596-7.
102. Cruz C, Pavez G, Aguilar E, Grawe L, Cam J, Méndez F, et al. Serotype-specific outbreak of group B meningococcal disease in Iquique, Chile. *Epidemiol Infect*. 1990;105(1):119-26.
103. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Fernández L, Santos-Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: pers-

- pectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud Publica Mex.* 2004;46(5):438–50.
104. Vázquez JA, Enríquez R, Abad R, Alcalá B, Salcedo C, Areaza L. Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:64–70.
105. Vázquez JA. The resistance of *Neisseria meningitidis* to the antimicrobial agents: an issue still in evolution. *Rev Med Microbiol.* 2001;12:39–45.
106. Vázquez JA. Resistance testing of meningococci: the recommendations of the European Monitoring Group of Meningococci. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:97–100.
107. Brehony C, Joley KA, Maiden MCJ. Multilocus sequence typing for global surveillance of meningococcal disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:15–26.

Manuscrito recibido el 20 de junio de 2007. Aceptado para publicación, tras revisión, el 20 de marzo de 2008.

ABSTRACT

Characterization of invasive isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean: SIREVA II, 2000–2005

Objectives. To analyze the phenotypical characteristics and the susceptibility to antibiotics of the circulating strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* circulating in Latin America and the Caribbean from 2000–2005. Potential coverage by conjugate vaccines was evaluated.

Methods. Conventional methods were used to study the distribution of the serotypes or serogroups of 17 303 strains of *S. pneumoniae*, 2 782 strains of *H. influenzae*, and 6 955 strains of *N. meningitidis* isolated from cases of pneumonia, meningitis, sepsis, bacteriemias, and other invasive processes. The antimicrobial susceptibilities of the study strains were evaluated. The isolates came from 453 sentinel surveillance sites in 19 countries in Latin America and four in the Caribbean, as part of the SIREVA II (Network Surveillance System for the Bacterial Agents Responsible for Pneumonia and Meningitis) project.

Results. *S. pneumoniae* serotype 14 was the most frequently isolated (21.1%), especially in children under 6 years of age (29.1%). The potential coverages by hepta-, nona-, deca-, and trideca-valent antipneumonia conjugate vaccines were 59.0%, 73.4%, 76.5%, and 85.9%, respectively. Of the isolates, 63.3% were sensitive to penicillin. *H. influenzae* serotype b was present in 72.2% of the isolations from children under 2 years of age, whereas 8.6% produced serotypes a, c, d, e, and f, and 19.2% could not be serotyped. The rate of *H. influenzae* beta-lactamase-producing strains isolated from children under 2 years of age was 16.3%. The most frequent *N. meningitidis* serogroups were B (69.0%) and C (25.7%); 65.8% and 99.2% of the strains were susceptible to penicillin and rifampicin, respectively.

Conclusions. These results highlight the importance of comprehensive epidemiological surveillance of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *N. meningitidis* in Latin America and the Caribbean. The great heterogeneity found in the distribution of *S. pneumoniae* serotypes among the countries studied could reduce immunization coverage. Conducting a specific analysis of each country to adjust the introduction of new conjugate vaccines and determine the best immunization plan is recommended.

Key words

Streptococcus pneumoniae; *Haemophilus influenzae*; *Neisseria meningitidis*; epidemiology; drug resistance, bacterial; Latin America; Caribbean Region.