

Mesa redonda: Enfermedad neumocócica

Ponencia: Dinámica de la colonización nasofaríngea.

Ponente: Ignacio Obando Santaella

La mayoría de la población natural de los neumococos reside en la nasofaringe (NF) de portadores sanos asintomáticos, especialmente niños y solo ocasionalmente el germen produce enfermedad. La transmisión del neumococo a nuevos huéspedes se produce desde este nicho ecológico, y el proceso de selección natural opera en esta población. Los aislamientos con mayor facilidad de transmisión, o que han adquirido determinantes de resistencia a los antimicrobianos se seleccionan dentro de la flora NF por sus ventajas adaptativas. Por otra parte, existe una competición inter e intraespecies que interfiere con la composición de la flora bacteriana del tracto respiratorio superior y que puede verse alterada por infecciones del tracto respiratorio superior, utilización de antimicrobianos o vacunas antineumocócicas. En esta comunicación analizaremos algunos de los aspectos más relevantes del proceso de colonización neumocócica, cuya comprensión es fundamental para el desarrollo de las estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad producida por dicho microorganismo.

La colonización NF por *S pneumoniae* se establece en los primeros meses de la vida. En países en vías de desarrollo o grupos específicos de población, las condiciones socioeconómicas favorecen una adquisición más temprana y una proporción importante de niños puede ya estar colonizada en el primer mes de vida. La colonización precoz se ha demostrado que incrementa el riesgo tanto de OMA recurrentes y de desarrollo de OME como de sibilancias recurrentes y asma en los primeros años de la vida. La tasa de adquisición aumenta progresivamente en los meses siguientes, y según la mayoría de

estudios alcanza el pico máximo durante los 3 primeros años de la vida, seguido de un descenso gradual hasta alcanzar una tasa de colonización estable después de los 10 años. Los principales factores de riesgo para la colonización neumocócica, además de la edad y condiciones socioeconómicas, son la asistencia a guardería, las infecciones respiratorias virales o la exposición al tabaco. La duración de la colonización es variable y parece ser serotipo dependiente.

La adhesión es el acontecimiento inicial en el proceso de colonización e implica la unión de proteínas de superficie o secretadas de la bacteria a receptores de las células del huésped. Los estudios de modelos animales han permitido definir el papel de estas proteínas en el proceso de adhesión, si bien éste no está totalmente definido y continúan siendo descritas nuevas estructuras bacterianas y receptores celulares que intervienen en la colonización, como recientemente ha sucedido con los pilus neumocócicos o la e-cadherina. Las diversas adhesinas neumocócicas son candidatos vacunales que podrían inhibir la colonización y el estado de portador de los neumococos a diferencia de la actual generación de vacunas polisacáridas.

La capsula neumocócica es también esencial para una colonización eficiente, si bien se ha sugerido que la colonización se asocia con mayor frecuencia con el fenotipo transparente, en el que se expresa una menor cantidad de capsula y una mayor cantidad de las proteínas implicadas en la adhesión. A este respecto, parece que la estrategia óptima para que se produzca la colonización se fundamenta en un adecuado balance entre suficiente polisacárido capsular (PC) para escapar del moco luminal (primer mecanismo de defensa por parte de la inmunidad innata en la infección neumocócica) y un exceso de PC, que por sus cargas electronegativas inhibiría la adherencia al epitelio.

La colonización neumocócica induce la producción de anticuerpos frente a la cápsula y los antígenos proteicos, pero el papel de esta inmunidad naturalmente adquirida para prevenir nuevas adquisiciones neumocócicas no está bien establecido. Se considera que son necesarias concentraciones de anticuerpos marcadamente más elevadas para la protección frente a la colonización en comparación a la infección pulmonar o la bacteriemia ( 5 µg/ml vs 1 µg/ml vs 0.15 µg/ml).

Estudios basados en análisis del ADN han llegado a contabilizar más de 500 especies de microorganismos diferentes habitando la faringe humana. Existe una competición por nutrientes, receptores o espacio físico. *S pneumoniae* y *H influenzae* pueden interactuar con el rPAF por poseer ambos fosforilcolina en la superficie celular. Uno de los ejemplos mejor caracterizados de inhibición de otras especies por parte de los neumococos se produce con los *S aureus* y se fundamenta en la suficiente producción de peróxido de hidrógeno, como para sobrepasar la capacidad protectora de la catalasa del germen. La competición entre distintos serotipos neumocócicos se ha demostrado en modelo animal de colonización y se basa sobre todo en la producción de bacteriocinas. El fenómeno de reemplazamiento en la colonización neumocócica tras la introducción de la vacuna se justifica por la eliminación de la competencia de los serotipos que colonizan con mayor frecuencia lo que favorece la colonización por otros serotipos menos habituales y como consecuencia no se modifica la prevalencia de colonización.

Los datos epidemiológicos obtenidos de las colonizaciones NF tienen una cierta utilidad a nivel individual en la predicción de los aislamientos correspondientes a enfermedad neumocócica y a nivel poblacional ofrecen información sobre prevalencia de resistencias. En un estudio donde se evaluó simultáneamente la microbiología de la colonización y del oído medio se encontró que la colonización neumocócica tiene una

sensibilidad y valor predictivo negativo  $\geq 99\%$  para OMA de esta etiología, mientras que la especificidad y el valor predictivo fueron relativamente bajos, 63% y 50% respectivamente.

La NF constituye el principal reservorio donde se seleccionan las resistencias antibióticas en el *S pneumoniae*. En dicha localización las cepas de los neumococos están expuestas por un lado a una presión antibiótica prolongada y por otro a flora comensal, con capacidad de transferencia de determinantes de resistencia vía transformación genética. La reducción en la tasa de resistencias antimicrobianas constituye uno de los mayores beneficios potenciales de la vacuna conjugada antineumocócica y se fundamentaba en la erradicación a nivel de la NF de los serotipos vacunales, que es donde se concentraban la mayoría de los aislados resistentes. Sin embargo este efecto parece haber sido muy efímero en Estados Unidos, donde se ha comprobado la rápida emergencia de resistencias, incluso de muy alto nivel a la penicilina, entre los serotipos no vacunales (SNV). La presión inmune vacunal y antibiótica parecen haber contribuido a este rápido incremento en tasas de resistencia entre los SNV que se ha debido a la expansión de clonas preexistentes de estos serotipos y a la transformación capsular. Resulta interesante señalar por este último mecanismo un aislado neumocócico puede adquirir no solo el material genético que codifica los determinantes de la cápsula de otra cepa con serotipo diferente sino también de parte de las PBP, lo que puede implicar determinantes de resistencia a la penicilina.

Tenemos en curso un estudio iniciado en el año 2005 sobre la colonización neumocócica en niño  $< 6$  años en la ciudad de Sevilla. La prevalencia de colonización fue del 32% (259/810), con una tasa de colonización por serotipos vacunales (SV) del 20%, de los que el más prevalente fue el serotipo 14 (6%) representado casi

exclusivamente por la variante serotípica de la clona Spain<sup>9v-3</sup> de reconocida capacidad invasiva y colonizante. No obstante en la segunda mitad del periodo del estudio hasta la fecha, se ha producido una práctica desaparición de este serotipo (2% de aislados), mientras que en paralelo se ha incrementado de forma significativa la circulación del SNV 19A entre la segunda y la primera mitad de los periodos de estudio (11% vs 4%,  $P=0.04$ ). La prevalencia de falta de sensibilidad a la penicilina (PNS) fue de un 33% (2.2% resistencias plenas) y la de resistencia a la eritromicina (ER) del 34% (82% fenotipo MLS<sub>B</sub>) a nivel global; y de un 21% y un 29% respectivamente entre los SNV. El serotipo 35B (9 aislamientos) fue uniformemente PNS. Otros SNV que en menor proporción tuvieron aislamientos con CMI a penicilina  $\geq 0.12$   $\mu\text{g/ml}$ , fueron por orden decreciente de prevalencia no tipables (80%), 24 (60%), 6A (41%), 35F (20%), 15A/B/C (28%), 19A (20%), 23B (10%) y 11 (8%). Debe destacarse que dos de los genotipos detectados en el estudio, ST558 and ST63, se expandieron significativamente entre los niños colonizados en Massachusetts entre 2001 and 2004 y contribuyeron de forma marcada al incremento en la prevalencia de resistencias a la penicilina entre los SNV reemplazantes. El serotipo 19A mostró una amplia diversidad genética, pero solo 2 de las 7 clonas identificadas fueron PNS. Aunque se identificó el ST199 muy prevalente en Estados Unidos, no hemos detectado ningún aislamiento de miembros del emergente CC271 en dicho país, que se ha asociado con multiresistencias de alto nivel y elevada virulencia.

Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de la vigilancia epidemiológica continuada de la colonización NF, apoyada en análisis epidemiológico molecular, para determinar el impacto completo de las vacunas conjugadas en portadores y la susceptibilidad a los antimicrobianos en nuestra población.

## Bibliografía

1. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
2. Blau K, Portnoi M, Shagan M et al. Flamingo cadherin: a putative host receptor for *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2007;195:1828-37.
3. Bogaert D, de Groot R, Hermans P W M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-154.
4. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004;363:1871-2.
5. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007; 3: e168.
6. Crook DW, Brueggemann AB, Sleeman KL, Peto TEA. Pneumococcal carriage. En: Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG editors. *The Pneumococcus*. Washington: ASM press, 2004; p 136-147.
7. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate

- with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005;192:367-76.
8. Faden H, Duffi L, Waselewski R, Wolf J, Kristofik DA, Tung Y et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997;174:1440-5.
  9. Finkelstein JA, Huang SS, Daniel J, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Goldman D et al. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multicomunity sample. *Pediatrics* 2003;112:862-9.
  10. García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:S59-73.
  11. Ghaffar F, Friedland I, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-46.
  12. Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of the first *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.
  13. Hammerschmidt S. Adherence molecules of pathogenic pneumococci. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:12-20.
  14. Hammerschmidt S, Wolf S, Hocke A, Rousseau S, Müller E, Rohde M. Illustration of pneumococcal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun* 2005;73:4653-67.
  15. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis* 2007; **195**: 347-352.

16. Käyhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Mäkelä H. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:651-67
17. Leach AJ, Boswell JB, Asche V, Nienhuys TG, Matthews JD. Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian aboriginal infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:983-9.
18. Lipsitch M, Dykes J, Johnson S, Ades E, King J, Briles D, Carlone G. Competition among *Streptococcus pneumoniae* for intranasal colonization in a mouse model. *Vaccine* 2000;18:2895-901.
19. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. *J Infect Dis* 2004;190:2031-8.
20. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:468-72.
21. Portnoi M, Ling E, Feldman G, Dagan R, Mizrahi-Nebenzahl Y. The vaccine potential of *Streptococcus pneumoniae* surface lectin- and non-lectin proteins. *Vaccine* 2006 10;24:1868-73.
22. Simell B, Kilpi TM, Käyhty H. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children. *J Infect Dis* 2001;186:1006-1014.



23. Sjostrom K, Blomberg C, Fernebro J et al. Clonal success of piliated penicillin nonsusceptible pneumococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**:12907-12.
24. Syrjänen RK, Herva EE, Mäkelä PH et al. The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1032-6.
25. Trcinski K, Thompson CM, Lipsitch M. Single-step capsular transformation and acquisition of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2004;186:3447-52.
26. Weiser JN, Markiewicz Z, Tuomanen EI, Wani JH. Relationship between phase variations in colony morphology, intrastain variation in cell wall physiology, and nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1996;64:2240-5.
27. Yapugski P, Porat N, Fraser D, Prajgrod F, Merires M, McGee L et al. Acquisition, carriage and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177:1003-12.