Enfermedad neumocócica invasora en recién nacidos, antes y después de la vacunación universal con vacuna conjugada 7 y 13 valente en Uruguay

Elizabeth Assandri, Belén Amorín, Juan P. Gesuele, Gabriela Algorta y María Catalina Pérez

Pneumococcal invasive disease in newborns before and after 7-valent and 13-valent universal pneumococcal vaccination in Uruguay

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* infections are not frequent in neonates, but presents high morbidity and mortality. In 2008, the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced in the childhood vaccination schedule and then replaced by 13-valent PCV in 2010. First dose is given at 2 months of age. Protection of neonates is expected with universal vaccination. **Objective:** To describe the clinical presentation, microbiology and outcome of neonates with pneumococcal invasive infections (PII) detected in two hospitals in Uruguay in 2001-2007 (pre-vaccination), 2008 (intervention) and 2009-2013 (post-vaccination). **Methods:** A descriptive, retrospective study was done at Pereira Rossell Hospital and Paysandú Hospital. All isolates of *S. pneumoniae* obtained from normally sterile fluids were included. Data were obtained from the clinical records and the microbiology laboratory. A statistical analysis with absolute frequencies, relative, rates and relative risk was performed. **Results:** 25 neonates were enrolled with diagnosis of: sepsis (n = 13), meningitis (n = 9), bacteremia (n = 1), pneumonia with empyema (n = 1) and pneumonia (n = 1). The incidence of PII in the prevaccination period was 19/25, with a rate of 0.30/1,000 births, compared to post-vaccination rate of 0.04/1,000. The relative risk was 5.9. 6/20 (30%) cases of death were reported (meningitis n = 3; sepsis n = 2; empyema n = 1). Most common serotypes were 5 and 1 (14/25) and 24/25 strains were susceptible to penicillin. **Discussion:** The symptoms were indistinguishable to infections caused by other pathogens. PII cases decreased and no deaths occurred in the post-vaccination period. No increase in non-vaccine serotypes was observed.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, neonatal infection, conjugate pneumococcal vaccine, herd immunity.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, infección neonatal, vacuna neumocócica conjugada, inmunidad de rebaño.

Facultad de Medicina.

Universidad de la República
Oriental del Uruguay (UdelAR).

Centro Hospitalario Pereira Rossell
(EA, JPG, GA, MCP).

Hospital Escuela del Litoral de
Paysandú (BA).

Establecimientos donde se realizó el
trabajo: Centro Hospitalario Pereira
Rossell y Hospital Escuela del Litoral
de Paysandú.

Los autores de este artículo declaran
que no existe conflicto de intereses.
No existió fuente de financiamiento
para la realización de la presente
investigación.

Recibido: 5 de junio de 2014

Aceptado: 26 de diciembre de
2014

Correspondencia a:

Elizabeth Assandri Dávila
elizassandri@hotmail.com

Introducción

Streptococcus pneumoniae es uno de los principales agentes causantes de morbi-mortalidad en el mundo, principalmente en los niños bajo dos años de edad^{1,2}. Este agente produce, en forma poco frecuente, infecciones en recién nacidos (RN), pero se asocian con elevada morbi-mortalidad²⁻⁶. Si bien la incidencia de estas infecciones en RN es menor a la causada por *Streptococcus agalactiae*, la letalidad es similar². *S. pneumoniae* es causante de otitis, bacteriemia, meningitis, neumonía, sepsis, abscesos e infecciones osteo-articulares^{3,5,7}.

En varios países la implementación y el uso de vacunas conjugadas neumocócicas (VCN), ha determinado un impacto muy importante en la epidemiología de las infecciones graves por *S. pneumoniae*, disminuyendo drásticamente las tasas de las mismas, fundamentalmente en niños bajo dos años de edad^{5,8-14}. Estas vacunas también han demostrado tener un efecto de inmunidad de rebaño muy importante, reduciendo la incidencia de enfermedad

neumocócica invasora (ENI) en poblaciones que no la recibieron, como los niños sobre 5 años y adultos de todas las edades^{5,9,10,15-18}. Por cada niño vacunado, 2,2 personas no vacunadas se benefician por el efecto rebaño, atribuible, en parte, a la disminución en la colonización oro-faríngea en los vacunados¹⁴. Para obtener este efecto, la vacunación debe ser universal, con una cobertura de al menos 80 a 90% de la población objetivo. Sin embargo, la vacunación no comienza hasta los 2 meses de vida, quedando excluidos los RN, los cuales tienen mayor morbi-mortalidad en el caso de adquirir enfermedades neumocócicas¹⁹.

En Uruguay, en marzo de 2008 se incorporó en forma obligatoria y gratuita la VCN 7 valente (VCN7) en el calendario de inmunizaciones infantil, con la administración de tres dosis, a los 2, 4 y 12 meses de edad²⁰. En febrero de 2010 la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de América (E.U.A.) licenció una vacuna 13 valente (VCN13) y en marzo del mismo año las autoridades sanitarias de Uruguay decidieron sustituir

la anterior por esta nueva presentación²¹. Esta segunda vacuna contiene, además de los antígenos capsulares de VCN7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Ese mismo año se ofreció una dosis de nivelación de dicha vacuna, a los niños bajo 5 años de edad²². Se alcanzaron coberturas sobre 93% en los años 2008-2009 y superiores a 95% desde entonces. Esta cobertura vacunal sostenida mayor de 90% debería favorecer, por el efecto rebaño, la protección de individuos no vacunados²³.

Está documentado el impacto que ha generado la vacunación anti-neumocócica en la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad y meningitis en niños bajo dos años en Uruguay, con una reducción cercana a 50% en los casos de neumonía y de 60% en meningitis, en el período post-vacunal^{17,24}. Es de esperar que la estrategia de vacunación implementada, tenga impacto también en la protección de los RN^{2,5}. Si bien *S. pneumoniae* es poco frecuente como causante de infecciones en los RN, la gravedad de las mismas y el hecho de la implementación de una nueva estrategia preventiva nacional, como es la vacunación universal anti-neumocócica, motivó a los investigadores a la realización de este estudio.

La presente investigación tuvo como objetivo describir la presentación clínica, los hallazgos microbiológicos y evolución de los RN con ENI, identificados en dos hospitales universitarios, desde el 1/1/2001 al 31/12/2007 (pre-vacunación universal anti-neumocócica), 2008 (año de la intervención) y desde el 1/1/2009 al 31/12/2013 (post-vacunación).

Material y Métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en dos hospitales universitarios de Uruguay: el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) -hospital de la mujer y pediátrico-, centro de referencia nacional, ubicado en la capital del país (Montevideo) y el Hospital Escuela del Litoral de Paysandú (HEL-P). Ambos centros hospitalarios asisten a niños de la Administración de los Servicios de Salud del Estado. En el primero de ellos se producen cerca de 8.000 nacimientos por año, que representan más de 30% de los nacimientos del departamento de Montevideo (capital del país, con una población de 1.319.108 habitantes). En el segundo centro hospitalario se producen aproximadamente 1.500 nacimientos anuales, que constituyen más de 70% de los nacimientos de ese departamento (con una población de 113.107 habitantes)^{25,26}.

Se identificaron todos los aislados de *S. pneumoniae* provenientes de sitios y/o líquidos normalmente estériles (sangre, líquido céfalo-raquídeo (LCR), líquido pleural, articular o hueso) de niños de entre 0 y 28 días de vida, asistidos en los dos hospitales antes mencionados. A

partir de los aislados se buscaron datos de las historias clínicas de los RN y/o la historia obstétrica materna, y de los registros de la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (MSP) en los casos de meningitis. De acuerdo al diseño de la investigación, se definió la población de estudio a partir de los hallazgos del laboratorio; se dispuso de los datos microbiológicos de todos los RN con aislamiento de *S. pneumoniae* en sitios normalmente estériles, durante los 13 años del estudio. El largo período abarcado dificultó la obtención de las historias clínicas, principalmente de los niños nacidos en el año 2001.

Los cultivos de las muestras clínicas, la identificación bacteriana y los tests de susceptibilidad a antimicrobianos se realizaron en el laboratorio de microbiología de los dos hospitales intervinientes en este estudio, siguiendo las técnicas descritas en el Manual de Microbiología Clínica de la Sociedad Americana de Microbiología²⁷. Se consideraron susceptibles a penicilina las cepas con CIM $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ y resistentes aquellas con CIM $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$. Se consideraron susceptibles a cefotaxima las cepas con CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, con susceptibilidad intermedia las cepas con CIM de 1,0 $\mu\text{g/ml}$ y resistentes aquellas con CIM $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Se tomaron puntos de corte para meningitis en todos los casos, dadas las características de las enfermedades invasoras en los RN²⁸. Los aislados de *S. pneumoniae* fueron serotipificados en el laboratorio de referencia nacional (Camou T, García Gabarrot G. Servicio Nacional de Laboratorios de Salud Pública. MSP. Montevideo. Uruguay).

Se definió RN con ENI como aquel en el que se aisló *S. pneumoniae* de sitios y/o líquidos normalmente estériles (sangre, LCR, líquido pleural, articular o hueso). Se definió *sepsis neonatal* neumocócica la enfermedad que presentaba un RN con síntomas y signos de infección sistémica en el que se aisló *S. pneumoniae* en sangre. La sepsis neonatal se definió como *precoz* si los síntomas se iniciaron dentro de los tres primeros días de vida y *tardía* si se iniciaron a partir del cuarto hasta el 28° día de vida. Se definió como *bacteriemia* neumocócica, la que presentaba un RN sin síntomas ni signos de infección, en el que se aisló *S. pneumoniae* en sangre. Se definió *neumonía y/o empiema pleural* neumocócico, a la entidad que presentaban aquellos RN con síntomas y/o signos respiratorios y radiografía de tórax compatible con neumonía y/o efusión pleural en los que se aisló *S. pneumoniae* de sangre y/o pleura. Se definió como casos de *meningitis* neumocócica, aquellos RN en los que se aisló *S. pneumoniae* en el LCR.

Las variables analizadas fueron: edad del RN en el momento de aislamiento de *S. pneumoniae*, antecedentes perinatales (edad gestacional, vía del parto, tiempo de rotura de membranas, peso, test de Apgar), entidad clínica, tratamiento realizado y evolución, antecedentes de infección materna periparto, tratamiento antimicrobiano

previo al parto, sitio de aislamiento de *S. pneumoniae*, serotipos y susceptibilidad antimicrobiana.

Se comparó el número de casos, serotipos y susceptibilidad de *S. pneumoniae* en los distintos periodos del estudio; 2001 a 2007, previo a la vacunación universal con vacuna conjugada antineumocócica; año 2008 (año de la intervención) y 2009-2013 (post-vacunación).

El análisis de los datos se realizó en base a la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables consideradas y a medidas de resumen (modo, promedio y mediana) con sus correspondientes medidas de dispersión.

Consideraciones éticas: los datos que se describen pertenecen a la vigilancia sistemática que se realiza en el CHPR y en el HEL-P, de las enfermedades neumocócicas. Los autores son miembros de los grupos encargados de la vigilancia clínica y microbiológica.

Resultados

Durante los trece años de estudio (2001-2013) se identificaron 25 casos de ENI en RN. Veinte RN fueron hospitalizados en el CHPR y cinco en el HEL-P. Diecinueve casos ocurrieron en el período 2001-2007, representando una tasa de 0,30 por 1.000 nacimientos (IC 0,16-0,42), cuatro en el 2008, tasa de 0,46/1.000 (IC 0,00-0,92) y dos entre los años 2009 a 2013, tasa de 0,04 (IC 0,01-0,11). En el año 2001 ocurrieron siete casos, (tasa de 0,68/1.000 nacimientos, IC 0,17-1,20) siendo el año con mayor número. El último caso registrado fue en el año 2010. El riesgo relativo de adquisición de ENI en el período pre-vacunal comparado con el post-vacunal es de 5,98, con un valor de $p = 0,006$.

En la Tabla 1 se describe el diagnóstico realizado en los RN, el sitio de aislamiento y serotipo de *S. pneumoniae*.

Características de los RN

Los diagnósticos, por orden decreciente de frecuencia, fueron: sepsis (n: 13) meningitis (n: 9), bacteriemia sin identificación de foco primario (n: 1), neumonía con empiema pleural y sepsis (n: 1) y neumonía (n: 1) (Tabla 2).

Se obtuvo el dato de las horas (h) de vida al momento de obtención de la muestra bacteriológica en 21 de los 25 casos. El rango de edad fue de 0 a 28 días, con una media de 10 días, mediana de 3 y modo de menos de un día. Presentaron síntomas (fiebre, irritabilidad, síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y apneas) después de las 72 h de vida, 10/21 de los RN. El rango de edad de estos 10 RN fue de 6 a 28 días, con una media de 19 días, mediana y modo de 18 días.

En cuanto a la vía de nacimiento, se obtuvo el dato en 16 RN, siendo en 12 vía vaginal y cesárea en 4, parto de término en 13 y de pretérmino en 3 (29, 30 y 35 semanas). Ninguno de los RN de pretérmino falleció. Sólo uno de

Tabla 1. Distribución anual de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en RN según diagnóstico, sitio de aislamiento y serotipo. CHPR y HEL-P. Uruguay. Años 2001 a 2013

Caso	Año	Diagnóstico	Sitio de aislamiento de <i>S. pneumoniae</i>	Serotipo
1	2001	MBA	LCR	5**
2	2001	MBA	LCR	5**
3	2001	Sepsis	Sangre	19 A**
4	2001	Sepsis	Sangre	5**
5	2001	Sepsis	Sangre	5**
6	2001	Sepsis	Sangre	5**
7	2001	MBA	LCR y sangre	1**
8	2002	Sepsis	Sangre	11A
9	2003	Sepsis	Sangre	Pool D
10	2003	Sepsis	Sangre	18 C*
11	2004	MBA	LCR	5**
12	2004	Bacteriemia	Sangre	1**
13	2005	Sepsis	Sangre	7 F**
14	2005	MBA	LCR y sangre	1**
15	2006	MBA	LCR	1**
16	2006	Sepsis	Sangre	18 C*
17	2006	MBA	LCR y sangre	5**
18	2006	MBA	LCR y sangre	5**
19	2007	Neumonía	Sangre	19 F*
20	2008	MBA	LCR y sangre	5**
21	2008	Sepsis	Sangre	8
22	2008	Sepsis	Sangre	No tipificado
23	2008	Empiema/Sepsis	Sangre y líquido pleural	No tipificado
24	2009	Sepsis	Sangre	No tipificado
25	2010	Sepsis	Sangre	1**

MBA: meningococcal bacteriana aguda; LCR: líquido céfalo-raquídeo. *Serotipos incluidos en VCN 7 v; ** Serotipos adicionales en VCN 13 v. Todas las cepas fueron sensibles a penicilina y cefotaxima a excepción del caso 24.

los 16 RN presentó depresión neonatal a los 5 min de vida, apgar 3/8 (caso 9); se trató de un RN de pretérmino severo, 30 semanas, peso de nacimiento 1.665; en el que se aisló en sangre *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, cursando asintomático y con excelente evolución.

De estos 16 RN, dos fueron pequeños para su edad gestacional (PEG) (2.200 g para 38 semanas y 2.100 g para 37 semanas), pero cercano al percentil 10; ambos nacimientos fueron a término y los dos pacientes fallecieron.

Ninguno de los 16 recién nacidos presentó rotura de membranas previo al parto mayor a 12 h y ninguno presentaba enfermedades asociadas.

Tabla 2. Enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en RN. Características clínicas. CHPR y HEL-P. Uruguay. Años 2001 al 2013

Caso	Año	Edad	Diagnóstico	Otras características	Evolución
1	2001	28 días	MBA	<i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR, sin datos clínicos	Fallece
2	2001	24 días	MBA	<i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR, sin datos clínicos	Fallece
3	2001		Sepsis	<i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre, sin datos clínicos	
4	2001		Sepsis	<i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre, sin datos clínicos	
5	2001		Sepsis	<i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre, sin datos clínicos	
6	2001		Sepsis	<i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre, sin datos clínicos	
7	2001	6 días	MBA	Parto: 40 sem. REM 1 h. PN 3.650 g. Apgar 9/10. No ATB previo. A los 6 días fiebre + irritabilidad. <i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR y sangre. Recibe ampicilina y cefotaxima. Sepsis materna	Alta. Secuela: hipotonía y convulsiones
8	2002	< 1 día	Sepsis	Parto: 40 sem. PN 3.730 g Apgar 6/8. RM 12 h. No ATB previo a parto. SDR. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe ampicilina y gentamicina	Fallece
9	2003	< 1 día	Sepsis	Cesárea: 30 sem. PN 1.665 g. Apgar 3/8. No ATB materno previo. Aislamiento en sangre: <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> no tipificable, β lactamasa negativa	Alta
10	2003	18 días	Sepsis	<i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre, sin datos clínicos	
11	2004	2 días	MBA	Parto: 39 sem. PN 3.700 g Apgar 9/10. REM 6 h. No ATB materno. A las 48 h fiebre + SDR. <i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR. Recibe ampicilina y gentamicina	Fallece
12	2004	27 días	Bacteriemia	Parto: 38 sem. PN 3.245 g Apgar 9/10. REM 1 hora. Madre ingresa por sepsis puerperal al mes de vida del RN, se aísla <i>S. pneumoniae</i> en sangre del RN	Alta
13	2005	< 1 día	Sepsis	Parto: 29 sem. PN 1.230 g Apar 7/8. RAM intraparto. No ATB previo a parto. SDR e insuficiencia cardíaca a la hora de vida. Opacidad bilateral en Rx Tx. Madre con sepsis luética. VDRL en sangre y LCR de RN negativo. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con ampicilina y gentamicina	Alta
14	2005	18 días	MBA	<i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR y sangre	Alta
15	2006	26 días	MBA	Parto: 39 sem. PN 3.155 g Apgar 9/10. <i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR	Alta
16	2006	< 1 día	Sepsis	Parto: 39 sem. PN 2.900 g Apgar 9/10. REM 1 h. No ATB previo a parto. Rx Tx normal. Madre con ITU a <i>E. coli</i> . <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con ampicilina y gentamicina	Alta
17	2006	3 días	MBA	Parto: 38 sem. PN 2.630 g Apgar 9/10. REM 1 hora. No ATB previo a parto. A los 3 días rechazo del alimento e irritabilidad. Aislamiento de <i>S. pneumoniae</i> de sangre y LCR. Recibe tratamiento con ampicilina y gentamicina	Alta Agravió neurológico
18	2006	14 días	MBA	<i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR y sangre	Alta
19	2007	6 h	Neumonía	Parto: 37 sem. PN 2.770 g Apgar 9/10. REM 7 h. Sí ATB previo a parto. A las 6 h fiebre y SDR. Rx Tx opacidad derecha. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con ampicilina y gentamicina	Alta
20	2008	1 día	MBA	Cesárea: 40 sem. SFA. PN 3.550 g Apgar 3/6. REM intra cesárea. LAM. No ATB materno. Al nacer hepatoesplenomegalia, ascitis, convulsiones. <i>S. pneumoniae</i> aislado en LCR y sangre	Alta. Secuela: hidrocefalia c/DVP, hipoacusia
21	2008	13 días	Sepsis	Parto: 40 sem. PN 3.300 g Apgar 9/10. No ATB materno previo a parto. A los 13 días SDR y apneas. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con ampicilina y cefotaxima	Alta
22	2008	< 1 día	Sepsis	Parto: 38 sem. PN 2.200 g Apgar 9/10. No ATB previo al parto. SDR y apneas. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con ampicilina y gentamicina	Fallece
23	2008	18 días	Empiema/sepsis	Cesárea: 37 sem. PN 2.100 g Apgar 8/10. REM intra cesárea. No ATB materno. A los 18 días instala fiebre, polipnea y rechazo del alimento. Rx Tx: consolidación parenquimatosa derecha con efusión pleural. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre y líquido pleural. Recibe tratamiento con ampicilina y cefotaxima.	Fallece
24	2009	< 1 día	Sepsis	Cesárea: 35 sem. PN 2.665 g Apgar 6/8. REM 5 hs. Sí ATB materno. Al nacer SDR, polipnea. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre. Recibe tratamiento con cefotaxima	Alta
25	2010	< 1 día	Sepsis	Parto: 39 sem. PN 3.090 g Apgar 4/8. REM 1 hora. No ATB previo al parto. Fiebre + SDR + hiporreactividad. Ingresa a UCI. AVM 3 días. <i>S. pneumoniae</i> aislado en sangre	Alta

MBA: meningococcal bacteriana aguda; LCR: líquido cefalorraquídeo; sem: semanas; PN: peso al nacer; ATB: antibiótico; RM: rotura de membranas; REM: rotura espontánea de membranas; RAM: rotura artificial de membranas; LAM: líquido amniótico meconial. SFA: sufrimiento fetal agudo; SDR: síndrome de distres respiratorio; DVP: derivación ventrículo peritoneal; UCI: unidad de cuidados intensivos; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; Rx Tx: radiografía de tórax. ITU: infección del tracto urinario.

Antecedentes maternos

Dos madres presentaron manifestaciones de infección al momento del parto. Una de ellas presentó una sepsis luética (caso 13) y otra estaba cursando una infección urinaria causada por *Escherichia coli* (caso 16). Otras dos reingresaron por sepsis (casos 7 y 12); no se logró obtener identificación del agente en ellas.

Evolución y secuelas

En cinco de los nueve casos de meningitis, se aisló *S. pneumoniae* en el LCR y en sangre. Tres de estos cinco RN presentaron importantes secuelas neurológicas. Ninguno de los cinco falleció.

Letalidad

En 20 casos se logró obtener el dato: fallecieron 6 (30%): 3 meningitis (casos 1, 2 y 11), 2 sepsis (caso 8 y 22) y 1 empiema pleural (caso 23). Los casos 1 y 2 se presentaron en el año 2001, se trató de niños de 28 y 24 días respectivamente al momento del diagnóstico y en ambos casos se aisló *S. pneumoniae* serotipo 5 del LCR. El caso 11, se presentó en el año 2004; correspondió a un RN de 39 semanas, nacido por parto vaginal, REM de 6 h, con un peso adecuado, vigoroso, que presentara las 48 h de vida fiebre y SDR. Se aisló *S. pneumoniae*, serotipo 5 en el LCR.

El caso 8, se presentó en el año 2002, se trató de un RN con 40 semanas de gestación y un peso adecuado a su edad, con rotura de membranas de 12 h, depresión

neonatal moderada al minuto y vigoroso a los cinco minutos. Presentó un SDR, se aisló *S. pneumoniae* en sangre, serotipo 11A.

Los casos 22 (sepsis) y 23 (empiema pleural), se presentaron en el año 2008; el primero nació por parto vaginal a las 38 semanas, fue PEG (PN 2.200 g), vigoroso. A las 24 h de vida manifiesta SDR y apneas. Se aisló *S. pneumoniae* en la sangre, no realizándose la serotipificación.

En el caso 23, se realizó cesárea a las 37 semanas (rotura de membranas intracesárea), peso al nacer 2.100 g. Vigoroso. A los 18 días presentó fiebre, polipnea y rechazo del alimento. La radiografía de tórax evidenció consolidación parenquimatosa en el lóbulo superior de pulmón derecho con efusión pleural. Se aisló *S. pneumoniae* no serotificado en la sangre y el líquido pleural.

Las seis cepas de *S. pneumoniae* identificadas en los casos fatales eran sensibles a penicilina y todos los RN recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado.

Microbiología

La Tabla 1 muestra los serotipos de *S. pneumoniae* y la susceptibilidad antimicrobiana. (ver nota al pie de la Tabla).

El serotipo 5 fue el más comúnmente aislado como causante de ENI en esta serie, identificándose en nueve RN, siendo el último aislamiento de este serotipo en RN en el año 2008.

Los serotipos aislados según años, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en RN según serotipos vacunales y no vacunales. CHPR y HEL-P. Uruguay. Años 2001 al 2013

	Serotipos vacunales VCN7		Serotipos vacunales adicionales en VCN13				Serotipos no vacunales		
	18C	19F	1	5	7F	19A	8	11 ^a	Pool D Sin serotipificar
2001			x	xxxxx		x			
2002								x	
2003	x								x
2004			x	x					
2005			x		x				
2006	x		x	xx					
2007		x							
2008				x			x		xx
2009									x
2010			x						
2011									
2012									
2013									
Total	2	1	5	9	1	1	1	1	3

Cada x corresponde a un caso de enfermedad invasora neumocócica.

Los 19 aislados de *S. pneumoniae* en RN los años 2001 a 2007, correspondieron a los serotipos 5 (n: 8), 1 (n: 4), 18C (n: 2), 7F (n: 1) 11A (n: 1), 19A (n: 1), 19F (n: 1) Pool D (n: 1). En el 2008 hubo cuatro RN con infección por *S. pneumoniae*, de los cuales se serotipificaron dos: 5 y 8. En el período 2009-2013 se aislaron dos *S. pneumoniae*, siendo serotipificado uno de ellos que correspondió al serotipo 1 (incluido en la VCN 13 valente).

Susceptibilidad antimicrobiana

Veinticuatro de los 25 aislamientos fueron susceptibles a penicilinas y cefalosporinas de tercera generación. En el año 2009 se aisló de sangre una cepa de *S. pneumoniae* con una CIM ≥ 2 para penicilina. No se pudo identificar el serotipo. Se trató de un RN de 35 semanas, con una depresión neonatal moderada al minuto de nacer, que presentó un SDR. Recibió tratamiento con ampicilina y cefotaxima con excelente evolución.

Discusión

Esta es la primera investigación en Uruguay que incluye la descripción de las características clínicas y microbiológicas de la ENI en RN. Previamente en Uruguay se publicaron datos sobre ENI en niños bajo tres meses de edad¹⁹.

Si bien *S. pneumoniae* no es uno de los microorganismos más frecuentemente causante de infecciones en este grupo etario, se lo debe considerar como posible agente etiológico^{3,4,6,7}.

Streptococcus pneumoniae no forma parte de la microbiota vaginal^{3,29}; se estima que la incidencia de colonización en gestantes es inferior a 1%^{4,6,30}. La portación vaginal de este agente es un factor de riesgo en la transmisión de la infección al RN, así como de infección puerperal con morbi-mortalidad materna y del RN^{4,6,27,31,32}. Se considera que la colonización materna por este agente, encierra un riesgo mayor de infección en el RN que en el caso de colonización materna por *Streptococcus agalactiae*². Se ha sugerido que el hallazgo de este agente en un exudado vaginal en la mujer embarazada debe considerarse patológico y se debe plantear la realización de tratamiento antimicrobiano durante el parto, con control estricto posterior del RN y eventual tratamiento antimicrobiano a éste^{3,4,6,7,30,31,33-35}.

La vía de transmisión hacia el RN puede ser vertical; por vía transplacentaria en caso de bacteriemia materna o durante el nacimiento a partir de la colonización vaginal materna^{3,4,7,32}. La infección por vía transplacentaria puede determinar infección fetal y parto prematuro^{2,4}; sumando a las complicaciones de la infección, las de la prematuridad. En este grupo de niños, sólo tres de los 16 RN en los que se obtuvo el dato fueron RN de pretérmino (29, 30 y 35 semanas).

Otra vía de adquisición de la infección es la respiratoria, a partir de un portador faríngeo, ya fuese su madre, otros niños o adultos cercanos al RN⁴. En uno de los casos de esta serie (caso 12) fue la madre quien ingresó a los 27 días del parto con sepsis puerperal. Se realizó hemocultivo al RN asintomático, aislándose *S. pneumoniae*, serotipo 1.

Como la transmisión vertical no es la única forma de infección del RN, adquiere especial importancia el desarrollo de otras estrategias que permitan disminuir el riesgo de infecciones neumocócicas en el RN.

Los RN con infecciones neumocócicas se presentan con síntomas indistinguibles a los de infecciones neonatales por otros agentes. Más de la mitad de los RN de esta serie presentaron síntomas en sus primeras 72 h de vida, similar a otros estudios² lo que sugiere fuertemente en éstos, la adquisición de *S. pneumoniae* a partir del tracto genital materno³⁶.

Estudios previos asociaron las infecciones neumocócicas neonatales con rotura prematura de membranas, prematuridad y bajo peso al nacer^{7,34}, pero posteriormente, un estudio en el cual analizaron 119 casos de infecciones neumocócicas neonatales no encontró esa asociación³⁷.

Otro estudio sobre ENI en lactantes bajo 90 días realizado en el Reino Unido, no demostró asociación con prematuridad o existencia de co-morbilidades y mortalidad². En la presente investigación, los RN con factores de riesgo como nacimiento pretérmino y depresión neonatal presentaron una buena evolución. No hubo casos de rotura de membranas de más de 12 h. Los dos RN que presentaron un peso PEG (ambos de término) fallecieron.

En cuanto a las localizaciones de la infección, la sepsis y meningitis fueron las más frecuentes, no identificándose en esta serie, infecciones osteo-articulares como en otras publicaciones^{2,3}.

En esta investigación más de 50% de los aislados correspondieron a los serotipos 5 y 1. La mayoría de los casos ocurrió antes de la implementación de la vacunación universal con VCN 13.

Los serotipos 5 y 1 fueron los únicos causantes de meningitis en esta serie; no identificándose casos de meningitis por serotipo 7F, el cual fue el de mayor frecuencia en meningitis y otras infecciones neumocócicas en lactantes bajo 90 días de vida en un estudio realizado en Utah, E.U.A.³⁶ y en lactantes bajo 60 días de vida en Alemania, previo a la implementación de VPN 7 valente^{38,39}.

Es destacable que de todos los pacientes que presentaron secuelas (tres de los nueve pacientes con meningitis) y en tres de los seis fallecidos, *S. pneumoniae* fue aislado en sangre, además de LCR en los casos de meningitis y líquido pleural en el caso de empiema pleural. En un caso, el hallazgo de *S. pneumoniae* en sangre no determinó síntomas en el RN.

La letalidad observada, de 30% en este grupo, es bastante mayor a la presentada en una serie británica² y

mucho menor a la reportada por otros estudios, la cual es cercana a 50%^{4,37}. No fallecieron RN por ENI en el período post-vacunación.

El 15,8% de los aislados identificados entre los años 2001 y 2007 corresponden a serotipos incluidos en la VCN7 y 89,4% en la VCN13, años en que aún no se administraban estas vacunas en Uruguay.

En nuestro país, en el período pre-vacunal, los serotipos más frecuentes aislados en los niños bajo dos años fueron los serotipos 14, 6B, 5 y 3; mientras que entre los dos y los 15 años, fueron en orden decreciente de frecuencia: 14, 1, 5 y 3. Los serotipos más frecuentemente aislados en población mayor de 15 años en Uruguay en el período que comprende este estudio fueron el 1, 3, 7F y 5⁴⁰.

En los RN, el serotipo 5 fue el más frecuentemente aislado; no se identificó a partir del año 2008 (año en que se inició la vacunación con VCN7). En el año 2010 se identificó el último aislamiento de *S. pneumoniae* en RN, siendo éste del serotipo 1 (incluido en la VCN13). A diferencia con otros estudios^{10,36} no se produjo un aumento de la identificación de *S. pneumoniae* no vacunales.

Si bien los serotipos 1 y 5 presentan oscilaciones periódicas en su incidencia^{41,42}, la disminución en la circulación de *S. pneumoniae*, originada por la vacunación de los niños bajo un año, podría ser uno de los factores que ha contribuido en la disminución de estas infecciones neonatales. El 86% de las cepas de *S. pneumoniae* identificados en esta serie se encuentra incluido en la VCN administrada en Uruguay.

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana, sólo se aisló una cepa de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, pero esto no determinó que el RN presentara una mala evolución.

Conclusión: Se produjo una disminución de los casos de ENI neonatal en el período post-vacunación. Esta disminución podría atribuirse, en parte, a la disminución de la circulación de *S. pneumoniae* por el efecto rebaño, luego de la vacunación universal. Es imprescindible continuar

con la vigilancia epidemiológica de estas infecciones, con el fin de evaluar el real impacto de la vacunación universal.

Agradecimientos: a Adriana Alfonso por los datos aportados.

Resumen

Introducción: *Streptococcus pneumoniae* infrecuentemente produce infecciones en recién nacidos (RN), presentando elevada morbi-mortalidad. En Uruguay, en 2008 se incorporó al calendario de inmunizaciones infantil la vacuna conjugada neumocócica (VCN) 7 valente, (sustituida por VCN13 en 2010). La vacunación comienza a los dos meses de vida. Se espera que la vacunación universal tenga impacto en la protección de RN. **Objetivo:** Describir la presentación clínica, microbiología y evolución de RN con enfermedad neumocócica invasora (ENI), identificados en dos hospitales de Uruguay, años 2001-2007 (pre-vacunación), 2008 (intervención) y 2009-2013 (post-vacunación). **Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Lugar: Hospital Pereira Rossell y Hospital Paysandú. Se incluyeron todos los aislados de *S. pneumoniae* a partir de líquidos normalmente estériles. Fuente de datos: laboratorios de bacteriología e historias clínicas. Análisis estadístico: frecuencias absolutas, relativas, tasas y riesgo relativo. **Resultados:** RN con ENI: 25, sepsis (n: 13), meningitis (n: 9), bacteriemia (n: 1), neumonía con empiema (n: 1), neumonía (n: 1). Incidencia de ENI en el período pre-vacunación 19/25, tasa 0,30/1.000 nacimientos; tasa post-vacunación: 0,04/1.000. Riesgo relativo 5,9. Fallecimientos: 6/20 (30%); meningitis (n: 3), sepsis (n: 2), empiema (n: 1). Los serotipos más frecuentes fueron: 5 y 1 (14/25). Susceptibles a penicilina: 24/25. **Discusión:** Los síntomas fueron indistinguibles de infecciones causadas por otros patógenos. Disminuyeron los casos de ENI y no ocurrieron fallecimientos en el período post-vacunación. No aumentaron los serotipos no vacunales.

Referencias bibliográficas

- O'Brien K L, Wolfson L J, Watt J P, Henle E, Deloria-Knoll M, Mc Call N, et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374 (9693): 893-902.
- Ladhani S N, Andrews N J, Waight P, Borrow R, Slack M P, Miller E. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales. Clin Infect Dis 2013; 56 (5): 633-40.
- Hoffman J A, Mason E O, Schutze G E, Tan T Q, Barson W J, Givner L B, et al. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. Pediatrics. 2003; 112: 1095-102.
- Singh J, Dick J, Santosham M. Colonization of the female urogenital tract with *Streptococcus pneumoniae* and implications for neonatal disease. Pediatr Infect Dis J 2000; 19 (3): 260-2.
- Poehling K A, Talbot T R, Griffin M R, Craig A S, Whitney C G, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2006; 295 (14): 1668-74.
- Marcus KA, Verduin CM. Invasieve pneumokokken infectie bij 5 pasgeborenen, 1996-2004. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 2527-30.
- Simpson J M, Patel J S, Ispahani P. *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in the neonatal period: an increasing problem? Eur J Pediatr 1995; 154: 563-6.
- Kaplan S L, Mason E O Jr, Wald E R, Schutze G E, Bradley J S, Tan T Q, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2004; 113 (3 pt 1): 443-9.
- Whitney C G, Farley M M, Hadler J, Harrison L H, Bennett N M, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the

- introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1737-46.
- 10.- Pilishvili T, Lexau C, Farley M M, Hadler J, Harrison L H, Bennett N M, et al. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201 (1): 32-41.
- 11.- Miller E, Andrews N J, Waight P A, Slack M P, George R C. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 760-8.
- 12.- Black S B, Shinefield H R, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-5.
- 13.- Lucero M G, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simões E A, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 455-62.
- 14.- Grijalva C G, Nuorti J P, Arbogast P G, Martin S W, Edwards K M, Griffin M R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-86.
- 15.- Lexau C A, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley M M, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043-51.
- 16.- Millar E, Watt J, Bronsdon M, Dallas J, Reid R, Santosham M, et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 989-96.
- 17.- Pérez M C, Algorta C, Cedres A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (8): 669-74.
- 18.- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-8.
- 19.- Pujadas M, Díaz Roselló J. Infecciones por *Streptococcus pneumoniae* en los primeros meses de vida: diagnóstico y prevención. En: Hortal M, Iraola I, Camou T editores. Avances multidisciplinares para el control integral de *S. pneumoniae*: 10 años de experiencia. 1° ed. Montevideo: OPS; 2004. Pág 119-24.
- 20.- Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología. Certificado esquema de vacunación año 2008. Obtenido de: www.msp.gub.uy [consulta: diciembre de 2013].
- 21.- Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología. Certificado esquema de vacunación año 2010. Obtenido de: www.msp.gub.uy [consulta: diciembre de 2013].
- 22.- Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología. Campaña de nivelación con vacuna conjugada 13-valente. Obtenido de: www.msp.gub.uy [consulta: diciembre de 2013].
- 23.- Uruguay, Programa nacional operativo de inmunizaciones. [Comisión horaria de la lucha antituberculosas y enfermedades prevalentes. web site]. Obtenido de: <http://www.chlaep.org.uy/programas-inmunizaciones-estadisticas.php> [consulta: diciembre de 2013].
- 24.- Hortal M, Estevan M, Laurani I, Iraola I, Meny M. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine* 2012; 30 (33): 4897-5058.
- 25.- Uruguay, Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. División Epidemiología. Estadísticas de Natalidad. Obtenido de: www.msp.gub.uy [consulta: noviembre de 2014].
- 26.- Uruguay, Instituto Nacional de Estadística. Censo Poblacional 2011. Obtenido de: www.ine.gub.uy/censos2011/index.html [consulta: noviembre de 2014].
- 27.- Versalovic J, Carroll K C, Funke G, Jorgensen J H, Landry M L, Warnock D W. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2011.
- 28.- Institute Antimicrobial Susceptibility Testing Standards (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement, CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- 29.- Nader R, Tondeur S, Barrans A, Gevaudan A, Lamy B. Infection néonatale précoce à *Streptococcus pneumoniae*. *Ann Biol Clin* 2005; 63 (6): 643-6.
- 30.- Sallam A, Paes B. *Streptococcus pneumoniae*: an old bug with significant maternal-newborn implications. *Am J Perinatol* 2004; 21: 491-5.
- 31.- de Alba C, Ramos J T, Gómez del Castillo E. El neumococo: ¿un germen nuevo en el recién nacido? *An Esp Pediatr* 2001; 54 (4): 390-3.
- 32.- Hughes B R, Mercer J L, Gosbel L B. Neonatal pneumococcal sepsis in association with fatal maternal pneumococcal sepsis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 457-8.
- 33.- Primhak R A, Tanner M S, Spencer R C. Pneumococcal infection in the newborn. *Arch Dis Child* 1993; 69: 317-8.
- 34.- Geelen S P M, Gerards L J, Fleer A. Pneumococcal septicemia in the newborn. A report on seven cases and a review of the literature. *J Perinat Med* 1990; 18: 125-9.
- 35.- Karabayir N, Hatipoglu N, Adal E, Sanli K. A rare case of sepsis in newborn: *Streptococcus pneumoniae* septicemia. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282 (5): 591-2.
- 36.- Olarte L, Ampofo K, Stockmann K, Mason E, Daly J, Pavia A, et al. Invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days before and after introduction of PCV7. *Pediatrics*. 2013; 132: e17-e24.
- 37.- Gómez M, Alter S, Kumar M L, Murphy S, Rathore M H. Neonatal *Streptococcus pneumoniae* infection: case reports and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1014-8.
- 38.- Imöhl M, van der Linden M, Mutscher C, Reinert RR. Serotype distribution of invasive pneumococcal disease during the first 60 days of life. *Vaccine* 2010; 28 (30): 4758-62.
- 39.- Imöhl M, Reinert R R, Ocklenburg C, van der Linden M. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with age in invasive pneumococcal disease. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (4): 1291-6.
- 40.- Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades (HSD) Informes Regionales de SIREVA II. Washington, DC: OPS; 2011. 2000-2005; 2006; 2007; 2008; 2009; 2010; 2011; 2012: (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV). Washington: OPS; 2008- 2013. Obtenido de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953 [consulta: diciembre de 2013].
- 41.- Dagan R, Gradstein S, Belmaker I, Porat N, Siton Y, Weber G, et al. An outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in a closed community in Southern Israel. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 319-21.
- 42.- Rommery M G, Hull M W, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T, et al. Large community outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 invasive infection in an impoverished urban population. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 768-74.