

Sepsis neonatal tardía por estreptococo del grupo B. Transmisión a través de lactancia materna

Dra. Marta Bernardino Collado¹
Dr. Roberto Ortiz Movilla¹
Dra. Blanca Álvarez Fernández¹
Dra. Lucía Cabanillas Vilaplana¹
Dra. Paloma García Hierro²
Dr. José Tomás Ramos Amador¹

¹Servicio de Pediatría
²Servicio de Microbiología,
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo, Km12,500.
Getafe. 28905 Madrid, España.

Correspondencia:
Roberto Ortiz Movilla
C/ Manuel de Falla, 85.
Boadilla del Monte 28660
Madrid, España.
Teléfono: 696-190846
rortizmovilla@telefonica.net

RESUMEN

El estreptococo del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* es una causa importante de infección bacteriana en el recién nacido, con dos formas clínicas de afectación: precoz y tardía. De esta última, se conocen diferentes mecanismos de transmisión: horizontal, nosocomial o adquirida en la comunidad. Existen pocos casos descritos en la literatura en los que la ingestión de la leche materna colonizada por SGB fuera causa de infección tardía en el recién nacido. En el presente artículo describimos un caso de sepsis-meningitis tardía por SGB transmitido por leche materna en una madre sin mastitis. Revisaremos además la patogenia de esta enfermedad y la controversia existente acerca del tratamiento materno o la retirada de la lactancia materna en estos casos.

Palabras clave: sepsis, meningitis, recién nacido, leche materna, estreptococo grupo B

ABSTRACT

Group B streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* is a major cause of bacterial infection in the newborn, with two clinical forms: early and late-onset infection. Of the latter we know different transmission mechanisms: horizontal, nosocomial or community acquired. There are few cases reported in the literature in which the ingestion of breast milk colonized by GBS was the cause of late infection in the newborn. In this paper, we report a case of late-onset sepsis and meningitis due to GBS transmitted through breast milk in a mother without mastitis. We will also review the pathogenesis of this disease and the controversy about treatment or withdrawal of maternal breastfeeding in these cases.

Keywords: sepsis, meningitis, newborn, breast milk, group B streptococcus

El estreptococo del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* es una causa importante de infección bacteriana perinatal, que puede manifestarse como endometritis, amnionitis e infección de las vías urinarias en mujeres parturientas o como infección sistémica o localizada en recién nacidos. Además esta bacteria, que es saprofita habitual de los aparatos digestivo y genitourinario, produce

colonización asintomática durante el embarazo en un 20-30% de las embarazadas de forma constante o intermitente. En el recién nacido se describen dos formas clínicas de afectación. La más frecuente es la enfermedad de inicio precoz (desde el nacimiento hasta los seis primeros días de vida) que se manifiesta en el neonato como una infección sistémica (bacteriemia) con afectación meníngea en

un 5-10% de los casos. La enfermedad de inicio tardío ocurre entre los siete días y los tres meses de edad. Se manifiesta clínicamente como bacteriemia y/o meningitis (53-62%) y, en ocasiones, como infecciones focales. Tras el establecimiento de programas de detección sistemática de la colonización materna (toma de exudado vagino-rectal en el tercer trimestre del embarazo) y la administración de quimioprofilaxis intraparto en las mujeres portadoras, se ha observado un notable descenso en la incidencia de la enfermedad de inicio precoz.¹ Este descenso no se ha reflejado en las tasas de incidencia de enfermedad de inicio tardío que se mantienen alrededor de 0.15/1000 recién nacidos vivos, probablemente debido al diferente modo de transmisión del germen. Mientras que en la enfermedad neonatal de inicio precoz, la transmisión de madre a hijo tiene lugar poco antes o durante el parto, en la de origen tardío la bacteria se puede adquirir a través de diferentes mecanismos de transmisión horizontal: nosocomial, (transmisión cruzada a través de las manos del personal sanitario) o adquirida en la comunidad.^{1,2} Existen pocos casos descritos en la literatura de sepsis por SGB de inicio tardío transmitido a través de la lactancia materna.³⁻⁷

En este artículo comunicamos un caso de sepsis-meningitis tardía en el que la causa de la infección fue la ingestión de leche materna colonizada por este germen, en una madre sin signos clínicos ni síntomas de mastitis.

Material y método

Se describe el caso de una recién nacida de término de 37 semanas de edad gestacional, con control médico durante el embarazo, de curso normal y peso de 3,030 g al nacimiento, por parto eutócico con calificación de Apgar 9/9, que no precisó reanimación. Se realizaron estudios de serología para infección connatal con los siguientes resultados: inmune para rubeola y negativas para toxoplasma, lúes, AgHBs, hepatitis C y VIH. El cribado vagino-rectal para SGB en el tercer trimestre (36 semanas de edad gestacional) resultó negativo. No se registraron otros riesgos infecciosos (amniorrexis menor de 18 horas, sin fiebre materna). Dada la normalidad de los datos perinatales, de la exploración inicial pasó a la planta de maternidad, desde donde fue dada de alta a las 48 horas de vida, asintomática, con exploración física normal y alimentada con lactancia materna exclusiva.

A los ocho días de vida, fue llevada al Servicio de Urgen-

cias por irritabilidad, rechazo de tomas y llanto de siete horas de evolución. A la exploración física se registraron los siguientes datos: peso de 2,990 g, temperatura rectal de 38.7 °C y cifras de tensión arterial en límites bajos de normalidad, con saturación de oxígeno de 100%. La niña se encontraba en regular estado general, irritable y decaída, con tinte subictérico generalizado y mala perfusión periférica, destacaba la presencia de una fontanela abombada, sin otras alteraciones en el resto de la exploración física. Ante este cuadro clínico, se realizó un cribado infeccioso en el que el hemograma mostró un número normal de leucocitos (5,800/mm³) con marcada desviación a la izquierda (13 bandas, 34 neutrófilos, cociente neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales: 0.27). Asimismo se observó elevación de la proteína C reactiva (49.6 mg/L) y acidosis metabólica grave en la gasometría venosa. El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró pleocitosis, con 3,660 células (predominio polimorfonucleares), hiperproteínorraquia (10.730 mg/dL) e hipoglucorraquia con determinación de glucosa indetectable. En la tinción de Gram se observaron cocos Gram positivos compatibles con SGB, los cuales se confirmaron en el hemocultivo y en el cultivo de LCR. Tras aislarse la bacteria se realizó la serotipificación de SGB serotipo III. Además, se realizó cribado del microorganismo en los padres y la niña, observándose crecimiento de SGB del mismo serotipo en la leche materna y en el frotis faríngeo del padre. No se aisló la bacteria en otras muestras maternas (exudado vagino-rectal posparto, frotis faríngeo) ni en el frotis faríngeo o rectal de la niña.

Tras iniciar el tratamiento antibiótico (ampicilina y cefotaxima inicialmente, posteriormente ampicilina y gentamicina tras confirmación microbiológica del aislamiento hasta completar 14 días, manteniéndose otra semana más con penicilina G sódica intravenosa) se observó la esterilización del hemocultivo y cultivo del LCR a las 72 horas del ingreso; la bioquímica del LCR permaneció alterada con pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia. La niña requirió soporte hemodinámico (volumen y perfusión de dopamina) las primeras 48 horas posteriores al ingreso y fue retirado posteriormente por la buena evolución clínica. No fue necesario establecer asistencia respiratoria. Se reintrodujo la alimentación enteral al quinto día del ingreso con fórmula adaptada, retirándose la lactancia materna.

La evolución neurológica fue tórpida puesto que comenzó

con movimientos tónico-clónicos de miembros superiores asociadas con pausas de apnea desde las dos horas de ingreso y movimientos estereotipados desde el segundo día, que requirieron para su control fenobarbital, fenitoína y perfusión de midazolam. El electroencefalograma (EEG) realizado en el momento agudo, mostró una actividad convulsiva multifocal con descargas eléctricas sin correlación clínica. En las pruebas de neuroimagen (ecografía y RMN craneal) se observaron infartos difusos corticales extensos y también en la región talámica, sin signos de ventriculitis ni abscesos o colecciones intracraneales. (Figura 1) Después del control farmacológico de las crisis se logró el retiro progresivo de la medicación hasta el alta, sin crisis clínicas, con buen tono muscular y motilidad normal, alerta, activa, con sostén cefálico y pares craneales normales. Durante su seguimiento posterior se realizaron ecografías craneales de control compatibles con encefalomalacia quística bifrontal y ventriculomegalia por atrofia cerebral. En EEG posteriores, no hubo actividad epileptógena. En la actualidad y con tres años de vida la paciente presenta microcefalia relativa sin retraso psicomotor aparente, con buenas puntuaciones en las escalas de desarrollo neurológico, aunque requiere tratamiento antiepiléptico de mantenimiento por haber presentado varios episodios comiciales en el contexto de procesos febriles intercurrentes.

Discusión

La leche materna además de ser el recurso nutritivo óptimo para el recién nacido, tiene propiedades inmunológicas múltiples que ayudan a la prevención de las infecciones en el neonato. Sin embargo, también puede ser un medio de transmisión de microorganismos patógenos. En este sentido, la leche materna se ha sugerido como un mecanismo infrecuente de transmisión que causa infecciones de inicio tardío o recurrentes en el neonato por diferentes microorganismos como SGB y *Klebsiella pneumoniae*.^{3,6}

El SGB es una bacteria Gram positiva de la que existen nueve serotipos (Ia, Ib y II-VIII), de los cuales el serotipo III es el que con más frecuencia produce enfermedad neonatal, especialmente cuando la infección tiene un origen tardío, con un especial tropismo meníngeo.⁸⁻¹⁰ Según distintos estudios hasta un 84% de las meningitis causadas por el SGB serían producidas por el serotipo III,⁹ como ocurrió en nuestra paciente. Es bien conocido que el SGB es responsable de mastitis epidémica en el ganado

y causa pérdida de producción de leche y este el origen de su nombre, *Streptococcus agalactiae*. También se han descrito casos de mastitis por este germen en humanos. Se desconocen con exactitud las tasas de colonización del SGB en la leche materna aunque un estudio mostró una colonización por esta bacteria en el 3.5% de las muestras obtenidas a 1,132 madres lactantes.¹¹ Tampoco se conoce fehacientemente el mecanismo de colonización de la leche. Se especula que tras la colonización inicial del SGB en la mucosa orofaríngea del neonato durante el periodo perinatal, el germen pasaría desde la boca y orofaringe del niño a la madre, con multiplicación del mismo en los conductos galactóforos re infectándose de nuevo el recién nacido con una elevada carga bacteriana cuando lacta de nuevo. Este fenómeno puede ocurrir con o sin la existencia de una mastitis asociada. También se han descrito casos de niños infectados que no habían sido alimentados al pecho pero habían recibido leche materna como nutrición enteral mediante sonda nasogástrica. En estas circunstancias el medio de transmisión pudo ser el anteriormente descrito o la contaminación de la leche durante el proceso de extracción o administración al recién nacido.⁶ En nuestro caso no se pudo demostrar la presencia de la bacteria ni en el exudado vagino-rectal materno posparto, ni en la orofaringe del recién nacido, por lo que se desconoce el modo de colonización de la leche materna, aunque la presencia del microorganismo en las muestras de orofaringe del padre sugieren una transmisión comunitaria intrafamiliar del SGB. Una limitación de nuestro estudio es la falta de identificación molecular del SGB para determinar si la bacteria aislada en el LCR de la niña y la orofaringe del padre procedía de la misma cepa que la identificada en la leche materna.

Existe controversia acerca del tratamiento materno en los casos de aislamiento del germen en la leche, así como la necesidad o no de suspender la lactancia materna. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con diferentes regímenes de antibióticos (amoxicilina, rifampicina) se ha mostrado eficaz para la erradicación del microorganismo de la leche materna, especialmente en aquellos casos en los que el SGB era el responsable de mastitis en la madre.^{3,4,7} Sin embargo, dada la colonización materna intermitente es posible que existan altas tasas de erradicación espontánea del microorganismo. Tampoco está claro si se debe suspender la lactancia materna cuando se aísla el SGB

en la leche, pero la existencia de infecciones recurrentes por este organismo, cuyo origen podría ser la ingestión persistente del inóculo, hacen prudente la vigilancia epidemiológica y la repetición de los cultivos en la leche materna, sin reintroducir la misma hasta no comprobar la negatividad de los mismos. Además, en los casos de extracción manual de la leche materna, se debe promover la educación a las madres insistiendo en las técnicas de lavado de manos antes de la manipulación del sacaleche e insistir en el cuidado para el almacenaje y el transporte de la leche materna para sus hijos y evitar la contaminación de la misma por este u otros gérmenes.⁵

Aunque el cribado de la colonización recto-vaginal materna y la administración de quimioprofilaxis en el parto han reducido drásticamente la incidencia de enfermedad precoz por SGB, el desarrollo de una vacuna contra esta bacteria constituye un nuevo y atractivo enfoque de la prevención de la enfermedad perinatal, especialmente para aquellos casos de inicio tardío, como el de nuestra paciente, en los que la profilaxis materna intraparto no modificó las tasas de incidencia.¹²⁻¹⁴ Además, el desarrollo de esta vacuna ahorraría el cribado prenatal y se paliarían los problemas derivados de la antibioticoterapia (posible aparición de cepas resistentes) y la necesidad de control post-profilaxis de los neonatos, lo que disminuiría costos y evitaría potenciales efectos adversos.^{12,13} En este sentido se han desarrollado diferentes vacunas frente a proteínas capsulares de los distintos serotipos de SGB conjugadas con toxoide tetánico con el objetivo de crear anticuerpos maternos frente al SGB que produzcan un efecto protector tanto a la madre como a los recién nacidos. Estas vacunas han demostrado su seguridad e inmunogenicidad en ensayos clínicos en fase I y II, en mujeres no gestantes en edad reproductiva y en mujeres gestantes tras su aplicación en el tercer trimestre de embarazo.^{15,16} Se han realizado diversos estudios dosis-respuesta para poder determinar la mínima dosis inmunógena necesaria que podría ser usada en una vacuna multivalente (trivalente o pentavalente) que contuviera los serotipos que con más frecuencia causan la enfermedad neonatal.^{17,18} Para poder demostrar la eficacia de estas vacunas se tienen que realizar aún más ensayos clínicos con una muestra numerosa, que determine el descenso de las tasas de incidencia de la enfermedad neonatal y el impacto de la misma sobre la colonización vaginal de las mujeres embarazadas. Además, cualquier programa de

vacunación que exija su aplicación a embarazadas, implica potenciales problemas éticos y legales de difícil solución, por lo que en un futuro es probable que la estrategia preventiva se dirija a la inmunización del grupo de mujeres jóvenes al inicio de su fertilidad, lo que requerirá la persistencia de niveles protectores elevados de anticuerpos durante toda la edad fértil precisando probablemente dosis vacunales de refuerzo, dosis de cuya respuesta inmune tenemos actualmente poco conocimiento. Si consideramos todas estas condicionantes, podemos imaginar la cantidad de obstáculos que aún tiene que superar la esperada vacuna que proteja a nuestros recién nacidos de la enfermedad por SGB.

REFERENCIAS

1. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002 Aug; 51 (RR-11):1-22.
2. Prieto Tato LM, Gimeno Diaz de Aza A, Aracil Santos J, Omeñaca Teres F, del Castillo Martin F, de Jose Gómez MI. Infección tardía por estreptococo del grupo B: experiencia en un hospital de tercer nivel (2000-2006). *An Pediatr (Barc)*. 2008 Mar; 68(3):239-43.
3. Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, Reiss-Levy E, Tapsall JW, Numa A. Late-onset and recurrent Neonatal group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol* 2003 May-Jun 6(3):251-6.
4. Oliver William J, Bond David W, Boswell Tim C, Watkin SL. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:48-9.
5. Arias-Camison JM. Late onset group B streptococcal infection from maternal expressed breast milk in a very low birth weight infant. *J Perinatol* 2003 Dec; 23(8):691-2.
6. Godambe S, Shah PS, Shah V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Apr; 24(4):381-2.
7. Dinger J, Muller D, Pargac N, Schwarze R. Breast milk transmission of group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun; 21(6):567-8.
8. Edwards MS, Muñoz FM, Baker CJ. Antibodies to type III group B streptococcal polysaccharide in breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Oct; 23(10):961-3.
9. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin Infect Dis* 2005 Mar 1; 40(5):760-3.
10. Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, Arnold E, Warner M, Heath PT et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2004 May 1; 38(9):1203-8.
11. Kubin V, Mrastikova H, Paulova M, Motlova J, Franek J. Group B streptococci in the milk of lactating mothers. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1987 Jun; 265(1-2):210-7.

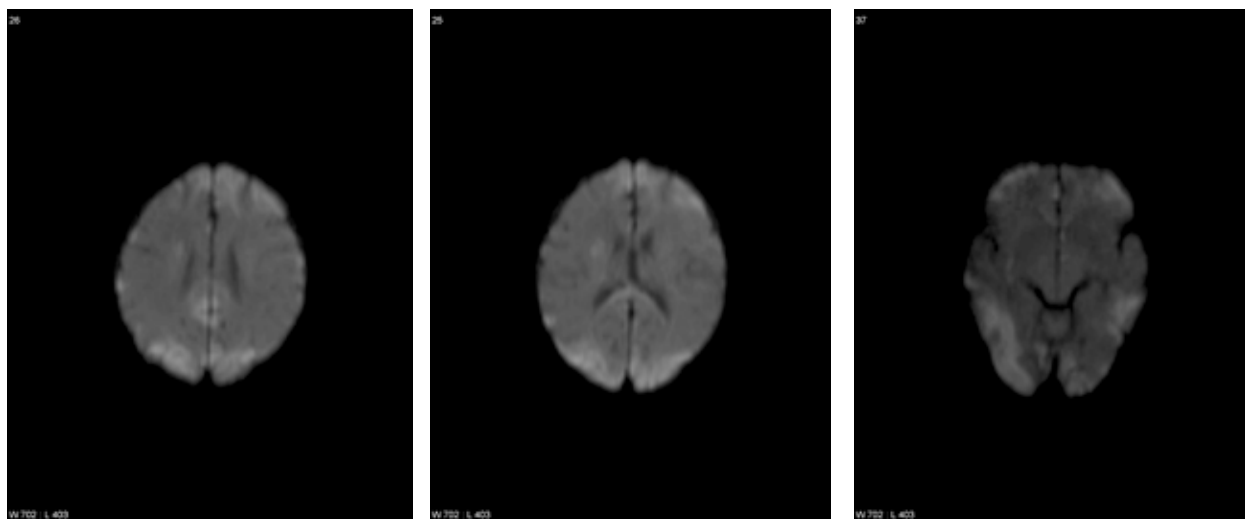


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de cráneo en la que se observan infartos multifocales de predominio cortical bilateral y en tálamo derecho compatibles con vasculitis relacionada con meningitis

12. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child*. 2003 May;88(5):375-8.
13. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):375-92.
14. Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Hum Vaccin*. 2008 Nov-Dec;4(6):444-8.
15. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Carey VJ, Jennings HJ, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest*. 1996 Nov 15;98(10):2308-14.
16. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3468-72.
17. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Rench MA, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis*. 1999 Jan;179(1):142-50.
18. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen HK, Carey VJ, Hickman ME, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J Infect Dis*. 2000 Oct;182(4):1129-38.