

*Frangella, Rocío
Cubas, Malen*

Sepsis neonatal tardía asociada a alimentación por leche humana: reporte de un caso

Departamento de Pediatría. Servicio de Clínica Pediátrica
Carrera de Especialización en Clínica Pediátrica

Reporte de caso 2023

Cita sugerida: Frangella R, Cubas Medina M. Sepsis neonatal tardía asociada a alimentación por leche humana: reporte de un caso. [reporte de caso] [internet]. [Buenos Aires]: IUHIBA; 2023 [citado AAAA MM DD] 7 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/libros/20230926112434/report-de-caso-frangella-cubas-2023.pdf>

Este documento integra la colección Libros, capítulos de libro y documentos varios de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Sepsis neonatal tardía asociada a alimentación por leche humana.

Reporte de un caso.

Autores: Frangella, Rocio - Cubas, Malen.

Tutores: Mariani Gonzalo L - Llera Julian G

Residencia de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Fecha: 10 de agosto del 2023

Resumen:

- **Introducción:** La infección por estreptococo β -hemolítico del grupo B o *Streptococcus agalactiae* puede causar morbilidad grave y mortalidad en los recién nacidos, especialmente en prematuros. En niños amamantados, la transmisión a través de la leche materna es posible. Existen dos formas de presentación: la sepsis temprana, secundaria a la colonización materna, y la sepsis tardía, vinculada a otras fuentes de contagio.

- **Caso clínico:** niño de 47 días de vida, nacido pretérmino a las 29,1 semanas, producto de un embarazo gemelar monocorial biamniótico, el cual se encontraba internado para recuperación nutricional, que se presentó clínicamente con shock séptico con foco meníngeo con rescate de *Streptococcus agalactiae*, germen que posteriormente sería rescatado en cultivo de leche materna.

- **Discusión:** El *S. agalactiae* forma parte de la flora habitual del tracto gastrointestinal, genitourinario y de la faringe. El 50 al 70 % de los hijos de madres portadoras se colonizan intraútero o en el nacimiento, y alrededor del 1 % desarrollan sepsis. La prematuridad es un importante factor de riesgo para la sepsis tardía por EGB.

La sepsis tardía presenta una incidencia estable de 0,3/1000 y se asocia con un compromiso meníngeo cercano al 30 %. Si bien la Lactancia Materna protege contra las infecciones y representa una fuente de inmunoglobulina G específica contra el EGB, en raras ocasiones, tanto la sepsis tardía como las recurrencias de la enfermedad se pueden adquirir a partir de la colonización de los conductos galactóforos de madres.

- **Palabras clave:** *Streptococcus agalactiae*, neonatal sepsis, infant premature, human milk.

Introducción:

El estreptococo β -hemolítico del grupo B (EGB) es una de las causas más comunes de

sepsis y meningitis neonatal. Más de dos tercios de los bebés con infección por EGB presentan enfermedad de inicio temprano,

que ocurre dentro de la primera semana de vida, mientras que el resto presenta enfermedad de inicio tardío, la cual se presenta entre el día 7 y el día 89 de vida.

La sepsis tardía presenta una incidencia estable de 0,3/1000 y se asocia con un compromiso meníngeo cercano al 30 % y no se han observado modificaciones en su incidencia con la utilización de la profilaxis antibiótica intraparto, como sí ha sucedido en los casos de sepsis temprana.

La enfermedad de inicio tardío puede resultar de una presentación tardía después de una colonización temprana o de una adquisición horizontal, que puede estar asociada con la atención médica o adquirida en la comunidad (madre y otros cuidadores, contactos domésticos u otras fuentes ambientales). Aproximadamente del 0,8 al 3,5 % de las madres portan EGB en la leche materna, con presencia o no de manifestaciones clínicas de mastitis.

Se presenta a continuación el caso de un niño de 47 días de vida, nacido pretérmino a las 29 semanas, producto de un embarazo gemelar monocorial biamniótico, el cual se encontraba internado para recuperación nutricional, que se presentó clínicamente con shock séptico con foco meníngeo con rescate de *Streptococcus agalactiae*, detectándose posteriormente mismo microorganismo en el cultivo de leche materna.

El interés de esta patología radica en el hecho de que es una patología poco frecuente, con un mecanismo de contagio

poco frecuente y poco conocido, asociado a una alta morbimortalidad.

Caso Clínico:

Paciente de sexo masculino, de 47 días de vida, producto de un embarazo gemelar monocorial biamniótico. La madre presentaba como antecedentes diabetes gestacional en tratamiento con dieta y colestasis en tratamiento con ácido ursodesoxicólico. El embarazo fue por concepción espontánea, realizándose los controles pautados de manera adecuada presentando en todo momento crecimiento acorde a edad gestacional, con serologías negativas en primer y segundo trimestre.

Por inicio de trabajo de parto prematuro se realizó maduración pulmonar con una dosis de corticoides y se realizó cesárea electiva a las 29,1 semanas por ruptura de membranas de 24 horas de evolución con líquido claro. No pudiendo realizarse la maduración pulmonar completa ni el hisopado de rutina para búsqueda de *Streptococcus agalactiae*, por lo que recibió profilaxis antibiótica con penicilina.

Nació un niño (2do gemelar), en presentación podálica, con un peso de 1180 gramos (percentilo 40,5) y puntaje de Apgar 7/8. Requirió asistencia respiratoria con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal en sala de partos, trasladándose luego a unidad de cuidados intensivos neonatales, requiriendo a las 24 horas de vida ingreso a asistencia respiratoria mecánica invasiva por múltiples episodios de apneas con

desaturación y bradicardia, la cual mantuvo durante 7 días, logrando luego extubación a ventilación no invasiva y CPAP, continuando respirando aire ambiente desde los 30 días de vida.

Durante las primeras 48 horas, y debido a antecedentes maternos previamente mencionados, se realizó laboratorio el cual resultó de bajo riesgo infectológico y se inició antibioticoterapia empírica con ampicilina y gentamicina, los cuales se suspendieron a las 48 horas de cultivos negativos.

A los 18 días de vida, por sospecha de sepsis tardía luego de registro subfebril con aumento de proteína C reactiva, se tomaron cultivos y se inició tratamiento antibiótico con amikacina y vancomicina, rotando este último a piperacilina tazobactam el día siguiente por sospecha de enterocolitis necrotizante. A las 48 horas, con cultivos negativos y reactantes de fase aguda en descenso se decide suspender antibioticoterapia, permaneciendo luego en unidad de cuidados especiales neonatales para recuperación nutricional.

A los 45 días de vida, con un peso de 2480 gramos, presentó episodios de desaturaciones transitorias, sin requerimiento de estímulo, con recuperación espontánea, sin signos de dificultad respiratoria, asociado a edema bpalpebral y de manos y pies. Se realizó en este contexto radiografía de tórax sin hallazgos patológicos y se indicó furosemida 2 mg/kg/dosis cada 24 horas.

Durante el control clínico posterior, intercurrió con un registro térmico de 37.3º, sin descompensación hemodinámica, con disregulación térmica y laboratorio con curva de proteína c reactiva en aumento, por lo que se colocó presión positiva con cánula de alto flujo. Evolucionó con desmejoría clínica, registros subfebriles reiterados, letargia, taquicardia, reticulado en tronco y registro de hiperglucemia por tira reactiva. En este contexto se realizó control radiográfico en el cual no se evidenciaron cambios con respecto a previos, laboratorio con toma de cultivos (*tabla 1*) y se inició antibioticoterapia empírica con vancomicina y meropenem.

<i>Proteína C Reactiva</i>	85,1 mg/L (previa 17 mg/L)
<i>Orina completa</i>	Nitritos negativos / 0-5 Leucocitos
<i>Urocultivo</i>	Flora polimicrobiana (1000 ufc/ml)
<i>Hemocultivo</i>	Positivo para S.Agalactiae
<i>Físico Químico y citológico en LCR</i>	Límpido - 35 leucocitos/mm3 (70% Neutrófilos) - Se observan gérmenes y algunos macrofagos.
<i>Cultivo de LCR</i>	Positivo para S.Agalactiae

Tabla 1 - Resultado de laboratorio realizado a los 46 días de vida

A pesar del tratamiento instaurado, evolucionó con hiporeactividad, bradipnea, con tendencia a la hipotensión, hipoperfusión y aumento del patrón de apneas, por lo que

se decidió su ingreso a asistencia respiratoria mecánica, intercurriendo con 3 episodios de paro cardiorespiratorio, falleciendo a las 12 horas de iniciado el cuadro. Se realizó autopsia la cual informó meningitis bacteriana con abundantes colonias bacterianas y embolias sépticas sistémicas. Debido a los resultados previamente mencionados se decidió realizar cultivo de leche materna como parte de la búsqueda etiológica y suspender, hasta el diagnóstico, alimentación con pecho materno al hermano del paciente.

Luego de recibirse hallazgo de estreptococo agalactiae en cultivo de leche materna se indicó decolonización con rifampicina en la madre y con amoxicilina en hermano del paciente durante 7 días, con cultivo de leche materna posterior al tratamiento negativo.

Discusión:

El estreptococo agalactiae forma parte de la flora habitual del tracto gastrointestinal, genitourinario y de la faringe.¹ Este es el motivo por el cual las guías de obstetricia y ginecología recomiendan pruebas de cultivo bacteriano anorrectal y vaginal para mujeres embarazadas de 35 a 37 semanas de gestación y la prescripción de antimicrobianos profilácticos al momento del parto en aquellas mujeres con EGB positivo. El 50 al 70 % de los hijos de madres portadoras se colonizan intraútero o en el nacimiento, y alrededor del 1 % desarrollan sepsis.¹ Este germen es el causante más frecuente de enfermedad invasiva neonatal,

con una tasa de letalidad de 7,5% a 11,8%, y en aproximadamente una cuarta parte de los casos, la expresión clínica es meningitis, por lo que implica un riesgo significativo de secuelas neurológicas.²

Hay dos fases clínicas sindrómicas distinguibles: enfermedad de inicio temprano que ocurre dentro de la primera semana de vida (generalmente dentro de las primeras 24 horas) y enfermedad de aparición tardía que se presenta después de los 7 días de edad.³ Si bien la administración de antibióticos intraparto logró disminuir el riesgo de sepsis neonatal temprana, no ha modificado la incidencia de sepsis tardía.⁶

La enfermedad de aparición temprana es causada por la transmisión vertical de EGB de una madre colonizada a su recién nacido: ya sea, a través de una infección ascendente del tracto genital o por transmisión al recién nacido durante el trabajo de parto y el parto. Por el contrario, la enfermedad de inicio tardío ocurre después de la exposición del bebé al EGB por parte de la madre u otras fuentes después de la primera semana de vida y hasta los 3 meses de edad. La leche materna, las infecciones nosocomiales o adquiridas en la comunidad han sido las fuentes más frecuentemente asociadas con la enfermedad de aparición tardía.

La leche materna juega un papel importante en la protección de los bebés contra infecciones y la inmunoglobulina G específica para EGB que se encuentra en la leche materna protege a los bebés de la enfermedad. Sin embargo, en raras

ocasiones, la leche materna también puede ser una fuente de infección, siendo una causa poco común de mastitis en humanos.

Un posible mecanismo por el cual la leche materna se contamina con EGB es a través de la transmisión retrógrada del bebé: el lactante se coloniza con EGB durante el parto o después del nacimiento y la colonización persistente de la mucosa oral conduce a la contaminación de los conductos mamarios maternos, facilitada por la presión negativa creada durante la succión. El EGB puede entonces multiplicarse en los conductos mamarios y, por lo tanto, la concentración bacteriana aumenta en la leche y vuelve a exponer a los bebés durante la lactancia, lo que resulta en una exposición/colonización persistente tanto del bebé como de la madre.⁴ Este mecanismo se explicaría, ya que se ha encontrado que las madres pueden tener cultivos de leche materna positivos para EGB sin estar colonizadas en ningún otro lugar. Otro mecanismo sugerido por el cual la leche materna se contamina con EGB es por translocación desde el tracto gastrointestinal a través de los vasos linfáticos hasta las glándulas mamarias (Figura 1)⁴.

El EGB puede infectar la submucosa del tracto gastrointestinal ya sea a través de un defecto en la capa de células epiteliales, o por agentes infecciosos concomitantes. De igual manera, a medida que se reduce la secreción de ácido gástrico neonatal, más bacterias pueden llegar a la mucosa intestinal.⁵

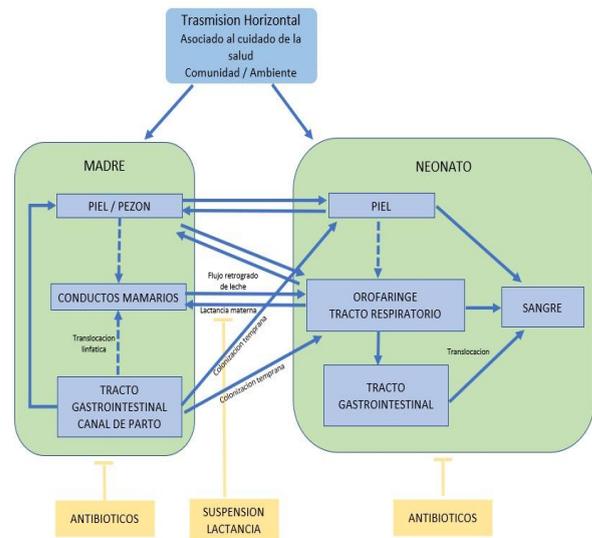


Figura 1 - Modo de transmisión del estreptococo del grupo B entre madres e hijos.

Se ha demostrado en algunos estudios, que generalmente, la cepa de EGB aislada en la leche materna comúnmente coincide con el serotipo aislado de las superficies mucosas del lactante o muestras estériles cuando desarrollan la infección. Además la identificación adicional de cepas mutadas, mostró que pueden aparecer primero en los lactantes y luego en la leche materna, lo que apoya la teoría de que los bebés son la fuente de contaminación de la leche materna por flujo retrógrado.

Los factores importantes que influyen en la progresión de la colonización por EGB a la infección son la integridad de la mucosa del lactante, el estado inmunitario del lactante, la carga bacteriana y la virulencia. Las madres con mastitis tienen recuentos bacterianos de EGB más altos que aquellas que no desarrollan la enfermedad. Otro factor de riesgo es la prematuridad ya que estos pacientes tienen un sistema inmunitario menos desarrollado y presentan

hipogammaglobulinemia transitoria con mayor frecuencia. Además a menudo se alimentan con una combinación de fórmula y fortificante lo que los vuelve más susceptibles a la infección por la leche materna, ya que causa disrupción de la mucosa intestinal.

La microbiota de la leche materna desempeña un papel importante en el desarrollo del microbioma intestinal neonatal y en la protección del lactante contra las infecciones.⁷ Múltiples estudios han demostrado que la lactancia materna exclusiva junto a la administración de probióticos, reduce el riesgo de sepsis tardía en pacientes prematuros, lo que pone este tema en una mayor controversia, ya que muchas veces el hecho de conocer que la leche materna tendría un riesgo como causante de la sepsis tardía podría llevar a un cese en la lactancia.

Además, y teniendo en cuenta que una flora intestinal anormal es un factor de riesgo reconocido para la transmisión de patógenos nosocomiales, incluido el EGB, y que la interrupción en la microbiota temprana puede predisponer a la sepsis tardía, se deben hacer esfuerzos para minimizar la exposición neonatal innecesaria a los antibióticos, como prevención de infecciones nosocomiales y adecuada higiene de las manos y cuidado de catéteres.⁸

En el caso de nuestro paciente, ambos mecanismos podrían ser probables como fuente de infección, no pudiendo descartar el mecanismo de colonización temprana, ya que

si bien se realizó tratamiento con penicilina como profilaxis, carecemos del resultado del hisopado para detección de EGB prenatal. La transmisión nosocomial parecería improbable, ya que no tuvimos ningún caso de enfermedad invasiva por EGB al momento del diagnóstico o previo al mismo, tanto en los pacientes como en familiares y en personal de salud

Debido a los beneficios indiscutibles de la lactancia materna, la baja tasa de transporte de EGB en la leche materna y el escaso valor predictivo positivo como causa de sepsis en leche materna con presencia de EGB, es que no se recomienda el cultivo microbiano rutinario de la leche materna. Una excepción podría estar representada por la mastitis materna en pacientes pretérminos. En estos casos la literatura apoya la decisión de realizar cultivo de leche humana extraída y tratar a la madre empíricamente, mientras se aguardan los resultados.²

Por otro lado, en algunos estudios se ha sugerido la pasteurización de la leche materna, siendo este un punto controvertido ya que si bien erradica importantes infecciones virales y bacterianas, también agota la leche de la mayoría de sus componentes celulares e inmunoglobulinas.⁵

Dentro de los regímenes de antibióticos descritos como descontaminantes de la leche materna, se incluyen Rifampicina durante 7 días o amoxicilina durante 7 a 10 días y posterior al tratamiento se recomienda, en la mayoría de los casos, volver a analizar la leche para confirmar la

erradicación, previo a reiniciar la alimentación.⁴

Conclusión:

Si bien la presentación clínica y el diagnóstico etiológico de nuestro paciente fue típico, parece necesario su reporte debido a la baja incidencia de esta enfermedad, asociada a una alta tasa de mortalidad, y a la importancia de contemplarla como posible diagnóstico diferencial en casos de sepsis tardía sin otra causa probable, ya que aproximadamente del 0,8 al 3,5 % de las madres portan EGB en la leche con presencia o no de manifestaciones clínicas de mastitis. De esta manera, podremos realizar un diagnóstico e instaurar el tratamiento de manera temprana.

Bibliografía:

1. Albornoz Crespo, G., Aldab, G., Vázquez, L., Vainb, N. E., & Pedraza, A. (n.d.). Streptococcus agalactiae late onset infection associated with human milk: three cases report. *Arch Argent Pediatr* 2022, 120(6), e264-e267
2. Davanzo R, De Cunto A, Travan L, Bacolla G, et al. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B streptococcus in developed countries. *J Hum Lact*. 2013;29(4):452-7.
3. Ager, E. P. C., Steele, E. D., Nielsen, L. E., Nestander, M. A., Mende, K., & Spencer, S. E. (n.d.). Hypervirulent Streptococcus agalactiae septicemia in twin ex-premature infants

transmitted by breast milk: report of source detection and isolate characterization using commonly available molecular diagnostic methods. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, (2020), 19:55.

4. Petra Zimmermann, Amanda Gwee, Nigel Curtis. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *Journal of Infection* (2017) 74, 534–540

5. Doare, K. L., & Kampmann, B. (n.d.). Breast milk and Group B streptococcal infection: Vector of transmission or vehicle for protection? *Vaccine*, 32(2014), 3128-3132.

6. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al; Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network, CDC. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12): 1057–1064

7. Ching NS, Buttery JP, Lai E, et al. Breastfeeding and Risk of Late-Onset Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020049561

8. Miselli F, Frabboni I, Di Martino M, et al. Transmission of Group B Streptococcus in late-onset neonatal disease: a narrative review of current evidence. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2022;9. doi:10.1177/20499361221142732