

Infección tardía por estreptococo del grupo B: experiencia en un hospital de tercer nivel (2000-2006)

L.M. Prieto Tato, A. Gimeno Díaz de Atauri, J. Aracil Santos, F. Omeñaca Teres, F. del Castillo Martín y M.^ªI. de José Gómez

Servicio de Enfermedades Infecciosas Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción

El estreptococo del grupo B (SGB) es una causa importante de infección neonatal. Se han descrito dos formas de enfermedad en función de la edad de presentación: precoz, en los primeros 6 días de vida, y tardía, entre el séptimo día y a los 3 meses de edad.

Objetivos

Analizar la epidemiología de la enfermedad tardía por SGB en un hospital de tercer nivel después de la implementación de las medidas de prevención de la transmisión vertical de la infección.

Métodos

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los niños diagnosticados de enfermedad tardía por SGB desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2006. Se consideraron como criterios diagnósticos un hemocultivo y/o un cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para SGB en cualquier paciente entre 7 y 89 días de vida.

Resultados

24 pacientes fueron identificados, la mayor parte de ellos a partir de enero de 2005. La edad media fue de 36,2 días (rango: 9-81). En 20 pacientes el SGB se aisló en el hemocultivo; en 1 paciente, en el LCR y en 3 de ellos, en ambos. Los signos clínicos más frecuentes fueron fiebre (70,8%) e irritabilidad (54,1%). El síndrome de celulitis-adenitis se observó en 5 pacientes (20,8%). El tratamiento antibiótico empírico más empleado fue la asociación de cefotaxima y ampicilina. No se observaron resistencias a la ampicilina. Los 4 casos de meningitis (16,6%) desarrollaron secuelas neurológicas importantes.

Conclusiones

El número de niños con infección tardía por SGB está aumentado en los últimos años. A pesar de la eficacia de las recomendaciones para la prevención de la transmisión

vertical de la infección perinatal por SGB en la infección precoz, estas recomendaciones no han sido muy efectivas para reducir la infección tardía por SGB, posiblemente debido a infecciones horizontales desde la madre, la comunidad o fuentes nosocomiales.

Es importante mantener la sospecha clínica de infección tardía por SGB e iniciar tratamiento antibiótico precoz.

Palabras clave:

Infección tardía. Estreptococo del grupo B. Transmisión horizontal.

LATE ONSET GROUP B *STREPTOCOCCUS* INFECTION: 7 YEAR EXPERIENCE IN A TERTIARY HOSPITAL (2000-2006)

Introduction

Group B Streptococcus (GBS) is a major cause of neonatal infection. Two forms of the disease have been described according to the age of presentation: early, beginning in the first 6 days of life, and late, occurring from day 7 up to 3 months of age.

Objectives

To analyze the epidemiology of the late onset form of GBS disease in a tertiary hospital after implementing preventive strategies aimed to reduce the rate of vertical transmission.

Methods

We retrospectively reviewed the medical records of children diagnosed with late GBS infection between January 2000 and December 2006. Diagnostic criteria included a positive blood culture and/or a positive cerebrospinal fluid (CSF) culture for GBS in any patient aged between 7 and 89 days.

Correspondencia: Dra. M.^ªI. de José Gomez.

Servicio de Enfermedades Infecciosas Infantil. Hospital Universitario La Paz.
P.^º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: ijose.hulp@salud.madrid.org

Recibido en junio de 2007.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

Results

24 patients were identified, most of them presenting after January 2005. Median age was 36.2 days (range 9 to 81). GBS isolates in blood were found in 20 patients, 1 in CSF and 3 in both. Most frequently children presented with fever (70.8%) and irritability (54.1%). Five patients (20.8%) had a cellulitis-adenitis syndrome. Cefotaxime and ampicillin were the most often used antibiotic combination. No ampicillin resistances were found.

Conclusions

The number of children with late GBS disease has increased in our center. Accordingly, the recent recommendations for the prevention of perinatal GBS vertical transmission were not effective for reducing late GBS infection. This may be due to horizontal infections from maternal sources, community or cross infections. It is important to maintain clinical suspicion of late GBS infection and start early antibiotic treatment.

Key words:

Group B Streptococcus. Late onset disease. Horizontal transmission.

INTRODUCCIÓN

El estreptococo del grupo B (SGB), o *Streptococcus agalactiae*, puede causar infecciones graves fundamentalmente en recién nacidos, embarazadas y adultos con enfermedades de base. Desde la década de 1970 se ha reconocido el SGB como una importante causa de infección neonatal¹. En ausencia de medidas de prevención, el SGB es la causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatal. Se describen dos formas clínicas según la edad en el momento de presentación de la enfermedad: precoz, de inicio en los primeros 6 días de vida, y tardía, de inicio entre el séptimo día y los 3 meses de vida.

Desde la implementación, a partir de 2002, de las medidas de prevención de la enfermedad perinatal, basadas en el cribado universal de colonización rectovaginal ma-

terna por SGB en Estados Unidos², se ha observado una disminución de la enfermedad precoz, pero la incidencia de la enfermedad tardía se ha mantenido³.

El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia y las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes diagnosticados de enfermedad tardía por SGB ingresados en el Hospital Infantil Universitario La Paz, de Madrid, a lo largo de 7 años, entre los años 2000 y 2006.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado los 24 casos de enfermedad tardía por SGB diagnosticados en el Hospital Infantil Universitario La Paz desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.

Se consideró diagnóstico de enfermedad tardía por SGB el aislamiento de *S. agalactiae* en hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con edades comprendidas entre los 7 y los 89 días en el momento del diagnóstico.

Se analizaron los datos referentes a sexo, edad, manifestaciones clínicas, tratamiento, evolución y secuelas. Asimismo, se recogieron los antecedentes obstétricos: cultivo rectal y vaginal (CRV) durante la gestación, tipo de parto y factores de riesgo (prematuridad < 37 semanas, fiebre intraparto ≥ 38 °C, rotura prematura de membranas ≥ 18 h) y la administración de profilaxis antibiótica intraparto.

Se evaluaron también otros posibles orígenes de la infección (CRV, frotis faríngeo y cultivo de leche materna en el momento del diagnóstico) en los casos en los que dichos estudios habían sido realizados.

El análisis estadístico fue realizado con el soporte informático del programa SPSS 11.0 para Windows. Se analizaron la mediana, la desviación estándar (DE) y rango (R) de las variables cuantitativas. Con las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes a cada una de las categorías que componían dichas variables.

RESULTADOS

Características demográficas

Se han diagnosticado 24 casos entre 2000 y 2006. Los pacientes tenían una edad media de 36,2 días, con un rango entre 9 y 81 días. Respecto al sexo, 13 eran niños y 11 eran niñas, con una relación hombre/mujer de 1,18/1. Sólo se han diagnosticado 8 casos (33%) en los primeros 5 años frente a 16 (67%) en los últimos 2 años, como se refleja en la figura 1. Los 3 casos que iniciaron la infección estando ingresados previamente en la unidad de neonatología lo hicieron a los 14, 24 y 49 días de vida. Los 21 casos restantes ingresaron en el servicio de enfermedades infecciosas desde el urgencias.

La lactancia materna era la forma exclusiva de alimentación en 10 pacientes (47,6%) y la lactancia mixta en 5

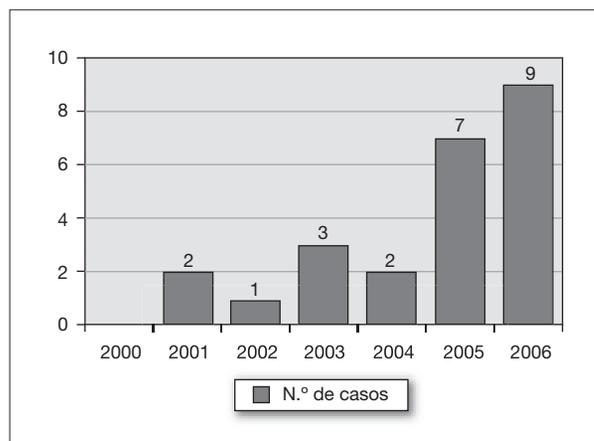


Figura 1. Frecuencia anual de ingresos por infección tardía por estreptococo del grupo B.

(21%). En 6 casos (25%) se realizó cultivo de la leche materna y en el único en que se aisló SGB la madre padecía mastitis.

Cultivo rectovaginal

El resultado del cultivo rectovaginal (CRV) materno en el momento del parto era conocido en 17 casos (70,8%). En 6 casos (el 25% del total, el 35% de los cultivos realizados) en los que el CRV materno fue positivo los partos fueron vaginales y las madres recibieron profilaxis antibiótica intraparto. De los 11 casos (el 45,8% del total, el 64,7% de los cultivos) con antecedente de CRV materno negativo, sólo se aplicó profilaxis antibiótica intraparto en un caso por rotura prematura de membranas de 15 h. En otro caso de sospecha de fisura precoz de membranas, se realizó observación del recién nacido y control analítico a las 24 h. Al no observarse alteraciones, no se adoptó ninguna medida adicional.

En 6 casos (25%) el CRV materno no había sido realizado o era desconocido en el momento del parto. Todos eran recién nacidos pretérmino (RNPT). En 3 casos el parto fue por cesárea: 2 RNPT de 27 semanas de edad gestacional (EG) que recibieron tratamiento antibiótico por riesgo infeccioso hasta confirmar el resultado negativo de los cultivos y 1 RNPT de 35 semanas de EG con antecedente de profilaxis antibiótica materna intraparto por rotura prolongada de membranas. En los otros 3 casos el parto fue vaginal: 2 RNPT de 27 y 34 semanas de EG que recibieron tratamiento antibiótico por riesgo infeccioso y un RNPT de 36 semanas en quien no se realizó profilaxis antibiótica intraparto ni tratamiento antibiótico y que permaneció asintomático durante la observación.

No se han podido analizar los datos referentes al parto y al CRV del caso restante.

En 7 casos (29%) se repitió el CRV materno en el momento de la infección del recién nacido por SGB, con resultado positivo en 2 casos. El primero correspondía a un recién nacido a término (RNAT) que procedía de una gestación con CRV positivo para SGB, profilaxis antibiótica intraparto y nacido por parto vaginal. El segundo caso correspondía a una recién nacida que procedía de una gestación de 36 semanas, con CRV materno negativo, sin profilaxis antibiótica intraparto.

Características clínicas y diagnóstico

Los signos más frecuentes de presentación de la enfermedad fueron fiebre (70,8%) e irritabilidad (54,1%). Otros síntomas encontrados fueron rechazo de tomas (33,3%), quejido (25%) y decaimiento (20,8%). En 5 pacientes (20,8%) se observó tumoración cervical como manifestación de la enfermedad. El 16,6% de los casos presentaron apneas al inicio del proceso infeccioso y el 12,5% tenían aspecto séptico en su primera valoración. Un total de 3 pacientes (12,5%) acudieron a Urgencias

por fiebre e irritabilidad y, tras la realización de las pruebas complementarias del protocolo de fiebre sin foco, permanecieron en observación. Estos pacientes se mantuvieron asintomáticos, y se inició tratamiento antibiótico en ellos tras recibirse el resultado de los cultivos (fig. 2).

Se aisló SGB en el hemocultivo de 23 pacientes (95,8%) y en el cultivo de LCR de 4 pacientes (16,6%). En 1 caso (4,1%) el urocultivo fue positivo para SGB.

El frotis faríngeo materno para SGB se realizó en 6 de los casos (25%), coincidiendo con el momento de la infección del recién nacido por SGB, y fue negativo en todos.

Tratamiento

La asociación antibiótica utilizada con más frecuencia, de forma empírica, fue cefotaxima y ampicilina, que se prescribió en 13 pacientes (54,1%). Otros antibióticos asociados fueron: vancomicina en 5 pacientes (20,8%), gentamicina/amikacina en 6 pacientes (25%) y metronidazol en 1 caso (4,1%). La cefotaxima como monoterapia se empleó en 1 caso (4,1%). En 2 pacientes (9,2%) el tratamiento antibiótico se inició tras conocerse el resultado de los cultivos y el antibiograma, administrándose sólo ampicilina. Un lactante (4%), con hemocultivo positivo para SGB, no recibió tratamiento antibiótico, y su hemocultivo de control posterior fue estéril. No hemos registrado casos de resistencia a la ampicilina.

DISCUSIÓN

La infección por SGB es una causa importante de infección neonatal con una elevada mortalidad y morbilidad tanto en su forma precoz como tardía.

La enfermedad precoz está estrechamente relacionada con la colonización rectovaginal materna. Desde 1996 se han publicado guías de consenso para la prevención de la infección perinatal por SGB en Estados Unidos^{2,4} y en España^{5,6}. En EE.UU. se ha observado una disminución de la incidencia de enfermedad precoz de hasta el 31% tras la implementación de las medidas basadas en el cri-

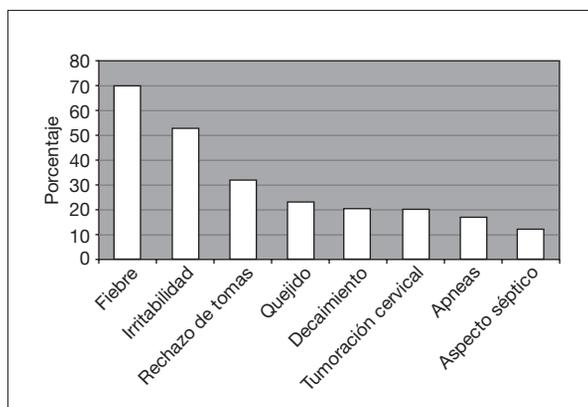


Figura 2. Características clínicas de presentación.

bado universal³. De igual modo, en España varios estudios multicéntricos han documentado un descenso importante de la sepsis precoz^{7,8}.

La incidencia de enfermedad tardía no ha sufrido, sin embargo, ningún cambio a pesar de la aplicación de la profilaxis antibiótica en EEUU³. En otros dos estudios multicéntricos realizados en Holanda y Alemania esta incidencia también se mantiene invariable (0,14 y 0,19/1.000 recién nacidos vivos, respectivamente)^{9,10}. En el presente estudio, teniendo en cuenta exclusivamente los pacientes que nacieron en nuestro hospital (11 de los 24 pacientes), se obtienen datos similares de incidencia (0,15/1.000 recién nacidos vivos).

Se observa un aumento de la frecuencia de casos de infección tardía desde el año 2005, con 16 pacientes en los últimos 2 años, que representan el 67% del total de casos en el período estudiado y una incidencia anual de 0,45/1.000 recién nacidos vivos. Se desconoce si este fenómeno es exclusivo de nuestro país, ya que no se han encontrado series que publiquen datos referentes a este período.

En lo que se refiere a la posible transmisión vertical, no se han identificado factores relacionados con la transmisión por esta vía que expliquen el aumento de casos. Todas las madres del grupo estudiado con CRV positivo recibieron profilaxis antibiótica intraparto, así como aquéllas con cultivo negativo, pero con bolsa rota de evolución prolongada. Siguiendo las recomendaciones españolas, en los casos con CRV materno no realizado o desconocido se pautó antibiótico intraparto en presencia de factores de riesgo⁶. Si había sospecha de corioamnionitis se administraron también antibióticos al recién nacido. En nuestra serie, la aplicación de las recomendaciones españolas de prevención de la infección perinatal por SGB, como única medida, no impidió la infección tardía por SGB.

Se ha especulado con la posibilidad de que las medidas preventivas podrían causar un aumento de la forma de presentación tardía. En un estudio en Estados Unidos se comparó la administración de antibióticos intraparto en pacientes con sepsis tardía con un grupo control y se observaron diferencias estadísticamente significativas¹¹. En sólo el 8% de los 90 pacientes de este estudio, la etiología de la enfermedad era el SGB. Ante la posibilidad de transmisión vertical en la enfermedad tardía, se ha propuesto añadir a las medidas actuales la administración de amoxicilina oral durante 10 días a los neonatos con cultivos periféricos positivos para SGB^{12,13}.

Aunque se desconoce la vía exacta de transmisión en la enfermedad tardía por SGB, ésta no parece ser exclusivamente vertical. Se cree que podría haber infecciones horizontales desde la madre, la comunidad o fuentes nosocomiales¹⁴⁻¹⁷. Puede que la posibilidad de múltiples vías de transmisión explique por qué la incidencia de enfermedad tardía por SGB no se ha modificado tras la aplicación de las medidas preventivas.

La posibilidad de transmisión del SGB a través de la leche materna ha sido descrita incluso en ausencia de mastitis^{18,19}. En nuestro estudio se cultivó la leche en 6 de las madres y sólo en una, que además padecía mastitis, el cultivo fue positivo para SGB.

Otra posible procedencia del germen en la transmisión horizontal es la faringe. En nuestra serie se realizó frotis faríngeo a 6 de las madres, sin ningún resultado positivo. Para estudiar correctamente esta fuente de infección, sería necesario realizar cultivos en todos los contactos estrechos del paciente. Es difícil evaluar la rentabilidad potencial de esta prueba sin conocer la prevalencia de portadores asintomáticos de SGB. En dos estudios realizados en escolares sanos en nuestro país, se obtuvieron cifras muy dispares de colonización por este germen (0 y 11%, respectivamente)^{20,21}.

En nuestra serie se desconoce la localización del reservorio causante de la enfermedad en la mayoría de los casos. El CRV materno se repitió en 7 casos (29%) en el momento de diagnóstico de la infección del recién nacido por SGB y se obtuvieron dos resultados positivos. La existencia de falsos negativos en el CRV durante la gestación puede explicar algunos casos de enfermedad tardía por SGB²².

La presentación clínica de la enfermedad tardía por SGB es variada. La fiebre, la irritabilidad y el rechazo de tomas son los signos más frecuentemente observados. El síndrome de celulitis-adenitis es una forma conocida, pero rara de presentación, con poco más de 30 casos descritos hasta el momento²³⁻²⁵. Sin embargo, en nuestra serie se observó en 5 de los pacientes (20,8%).

Por el contrario, resulta llamativa la baja frecuencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en nuestra serie (16,6%) frente a lo publicado en otras revisiones (53-62%)^{9,10}. No se registró ningún fallecimiento, pero en todos los casos de meningitis hubo secuelas neurológicas importantes. La afectación del SNC debe ser sospechada incluso en formas de la enfermedad que parecen localizadas, como el síndrome celulitis-adenitis (hasta el 25% presentan crecimiento de SGB en el LCR)²⁴, por lo que debe realizarse punción lumbar con estudio citoquímico y microbiológico en todos estos pacientes.

En conclusión, la aplicación de las medidas de profilaxis para la infección por SGB ha conseguido disminuir la incidencia de enfermedad precoz, pero no está siendo eficaz para la forma tardía de presentación. En nuestra serie hemos encontrado un aumento importante de la incidencia de la sepsis tardía en los dos últimos años para el que no hemos encontrado explicación.

El cuadro suele presentarse con fiebre, irritabilidad y/o rechazo de tomas, pero no debe olvidarse la posibilidad de una sepsis ante una linfadenopatía cervical, incluso sin otros datos clínicos.

Dentro del proceso diagnóstico se deberían incluir también estudios encaminados a localizar el foco de la infec-

ción mediante CRV de la madre, cultivo de la leche en aquellos pacientes con lactancia materna y frotis faríngeo de los familiares cercanos. Esto podría ser de utilidad para eliminar el reservorio, así como para investigar la vía de transmisión de la forma tardía de la sepsis por SGB. La afectación del SNC debe ser estudiada incluso en formas de la enfermedad que parecen localizadas, como el síndrome celulitis-adenitis.

De todos modos, son necesarios estudios prospectivos que permitan obtener evidencias y, así, elaborar estrategias preventivas adecuadas para disminuir la incidencia de la enfermedad tardía, como las que ya se han mostrado eficaces en la forma precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCracken GH Jr. Group B streptococcus: the new challenge in neonatal infections. *J Pediatr*. 1973;82:703-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-22.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Early-Onset and Late-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. United States, 1996-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1205-8.
4. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:1-24 [Erratum]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:679.
5. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. *Prog Obstet Gynecol*. 1998;41:431-5.
6. Documento de consenso. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:417-23.
7. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A; Grupo de Hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005;94:451-7.
8. Andreu A, Sanfeliu I, Vinas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease (Barcelona 1994-2002). Relation with hospital prevention policies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:174-9.
9. Trijbels-Smeulders MA, De Jonge GA, Pasker-De Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, Van Lingen RA, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F271-F276.
10. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics*. 2006;117:139-45.
11. Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics*. 2005;116:696-702.
12. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics*. 2003;111:541-7.
13. Bertini G, Dani C, Cianciulli D, Rubaltelli FF, Nicoletti P. A trial of preventing early- and late-onset Group B streptococcal sepsis with combined intrapartum chemoprophylaxis and universal neonatal screening. *J Perinat Med*. 2006;34:420-4.
14. Fernández M, Rench MA, Albanyan EA, Baker CJ. Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:371-6.
15. Noya FJD, Rench MA, Metzger TG, Colman G, Naidoo J, Baker CJ. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*. 1987;155:1135-44.
16. Takayanagi T, Tanaka H, Yoshinaga M. An outbreak of group B streptococcus infection in a neonatal nursery and subsequent trial for prophylaxis of nosocomial transmission. *Acta Paediatr Japonica*. 1994;36:88-90.
17. Olver W, Bond D, Boswell T, Watkin SL. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F48-9.
18. Godambe S, Shah PS, Shah V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:381-2.
19. Kenny JF, Zedd AJ. Recurrent group B streptococcal disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk. *J Pediatr*. 1977;91:158-9.
20. Betriu C, Romero J, Sánchez A, Sánchez M, Gómez M, Picazo JJ, et al. Carrier state of groups A, B, C, and D beta-hemolytic streptococci. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1994;12:285-8.
21. González-Lama Z, González JJ, Lupiola P, Tejedor MT. Carriers of beta hemolytic streptococci from groups A, B, and C among schoolchildren in Las Palmas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:271-3.
22. Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG. Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: Residual problems. *J Perinatol*. 2003;23:265-71.
23. Soler Palacín P, Monfort Gil R, Castells Vilella L, Pagone Tangorra F, Serres i Creixams X, Balcells Ramírez J. Síndrome de celulitis-adenitis por estreptococo del grupo B como presentación de sepsis neonatal tardía. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:75-9.
24. Albanyan EA, Baker CJ. Is lumbar puncture necessary to exclude meningitis in neonates and young infants: Lessons from the group B streptococcus cellulitis-adenitis syndrome. *Pediatrics*. 1998;102:985-6.
25. Fluegge K, Greiner P, Berner R. Late onset group B streptococcal disease manifested by isolated cervical lymphadenitis. *Arch Dis Child*. 2003;88:1019-20.