



**UNIVERSIDADE SANTIAGO DE
COMPOSTELA**

**FACULTADE DE MEDICINA E
ODONTOLOXÍA**

**TRABALLO FIN DE GRADO DE
MEDICINA**

Título do TFG: Importancia de la lactancia materna en la transmisión del *Streptococcus agalactiae* en la sepsis neonatal tardía

AUTOR: Filipe Monteiro, Joana

COTITOR/A: Álvarez Demanuel, Diana

TITOR/A: Concheiro Guisán, Ana

Departamento: Pediatría

Curso Académico: 2020/2021

Convocatoria: Junio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	página 3
RESUME	página 4
ABSTRACT	página 5
1. INTRODUCCIÓN	página 7
1.1.Infección por estreptococo del grupo B (SGB)	
1.2.Epidemiología de la Infección por estreptococo del grupo B	
1.3.Etiopatogenia de la enfermedad tardía por SGB	
1.4.Factores de riesgo de la infección tardía por SGB	
1.4.1. Serotipos de SGB implicados en la sepsis tardía	
1.5.Formas de presentación de la enfermedad por SGB	
1.6.Complicaciones y morbimortalidad	
1.7.Recurrencia	
1.8.Prevenición de la infección por SGB	
1.9.Vacunas frente a estreptococo grupo B	
1.10. Manejo, diagnóstico y tratamiento de la sepsis tardía por SGB	
1.11.Papel de la lactancia materna	
2. OBJETIVOS	página 17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	página 17
4. RESULTADOS	página 20
4.1.Factores de Riesgo	
4.2.Colonización y método de detección del SGB	
4.3.Serotipo leche materna vs serotipo colonizador del bebe	
4.4.Recurrencia	
4.5.Mecanismos patogénicos sugeridos y hallazgos que lo justifiquen	
4.6.Clínica, secuelas y morbimortalidad	
4.7.Manejo y recomendaciones	
5. DISCUSIÓN	página 29
6. CONCLUSIONES	página 31
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	página 31

RESUMEN

Introducción: El estreptococo del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* es uno de los principales microorganismos implicados en la sepsis neonatal tardía (entre los 7 días y los 3 meses de vida), con una considerable morbimortalidad. Se ha sugerido la leche materna como posible medio de transmisión postnatal de la sepsis neonatal tardía por SGB (STSGB), aunque este mecanismo patogénico es poco conocido.

Objetivos: Se realiza una revisión sistemática de la literatura para demostrar si la lactancia materna (LM) podría ser el foco de transmisión neonatal del *Streptococcus agalactiae* en la sepsis neonatal tardía, y revisar los mecanismos patogénicos propuestos en la bibliografía. Otro de los objetivos es evaluar las diferentes recomendaciones en relación al manejo del lactante y la LM en esta patología, teniendo en cuenta la superioridad de la leche humana demostrada en múltiples estudios, no sólo a nivel nutricional sino también como factor protector ante múltiples enfermedades, entre ellas las infecciosas, al ser fuente de inmunidad para el neonato.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda de bibliografía desde el 2000 hasta la actualidad utilizando principalmente el buscador PubMed, entre otros. Se ha recurrido a varios criterios de inclusión y exclusión así como operadores booleanos de modo a integrar de manera adecuada los descriptores de nuestra pregunta PICO.

Resultados: La LM parece ser una de las fuentes de transmisión del SGB en la sepsis tardía. La prematuridad y la mastitis han sido los factores de riesgo más destacables relacionados, aunque la leche materna puede estar colonizada por SGB sin presencia de mastitis. El serotipo de SGB aislado en la leche coincide en todos los casos con el encontrado en el lactante, siendo el más frecuente el serotipo III. El mecanismo etiopatogénico de la STSGB no está bien definido y se requieren estudios de una mayor evidencia para aclararlo. Se ha propuesto estudiar la leche materna en el contexto de STSGB y cuando el lactante sea alimentado por leche materna extraída. Sin embargo, el cultivo de la leche materna no está indicado de forma rutinaria en la población de bajo riesgo. La sensibilidad del cultivo es baja, por lo que muchos autores recomiendan el estudio mediante biología molecular (PCR). En casos de mastitis y/o positividad para SGB en la leche, se han detectado dos opciones terapéuticas: extracción y pasteurización de la LM vs suspensión de la LM hasta que el cultivo/PCR de la leche sean negativos en neonatos prematuros de alto riesgo. La presentación más frecuente de infección tardía por SGB ha sido la afectación sistémica asociada a clínica neurológica. La tasa de recurrencia en los casos de STSGB asociados a LM ha sido mucho mayor (25%) que en los casos no asociados a LM. La vacunación se considera una buena alternativa de prevención para el futuro. De todas formas, se debe considerar la leche materna la forma de nutrición más adecuada.

Conclusiones: La bibliografía actualmente disponible no aporta evidencia científica suficiente para afirmar que la LM sea la causa de STSGB. La leche materna se debe considerar como una fuente de infección por SGB en los casos donde no se puedan identificar otras fuentes. Se sugiere estudiar la leche materna en los casos de infección tardía por SGB si hay sospecha de mastitis y en pacientes prematuros de alto riesgo. Son necesarios más estudios, con mayor evidencia científica, que evidencien la importancia de la LM para la STSGB.

RESUME

Introdución: O estreptococo do grupo B (GBS) ou *Streptococcus agalactiae* é un dos principais microorganismos implicados na sepsis neonatal tardía (entre os 7 días e os 3 meses de vida), cunha morbilidade e mortalidade considerables. Suxeriuse o leite materno como un posible medio de transmisión postnatal de sepsis GBS neonatal tardía (GBSTS), aínda que este mecanismo patóxico non se entende ben.

Obxectivos: Lévese a cabo unha revisión sistemática da literatura para demostrar se a lactancia materna (LM) podería ser o foco da transmisión neonatal de *Streptococcus agalactiae* na sepsis neonatal tardía e revisar os mecanismos patóxicos propostos na literatura. Outro obxectivo é avaliar as distintas recomendacións en relación ao manexo de lactantes e LM nesta patoloxía, tendo en conta a superioridade do leite humano demostrada en múltiples estudos, non só a nivel nutricional senón tamén como factor protector contra múltiples enfermidades, entre eles infecciosos, sendo unha fonte de inmunidade para o neonato.

Material e métodos: Realizouse unha busca bibliográfica dende o ano 2000 ata a actualidade, empregando principalmente o buscador PubMed, entre outros. Usáronse varios criterios de inclusión e exclusión, así como operadores booleanos para integrar adecuadamente os descritores da nosa pregunta PICO.

Resultados: A LM parece ser unha das fontes de transmisión de GBS na sepsis tardía. A prematuridade e a mastite foron os factores de risco relacionados máis notables, aínda que o leite materno pode ser colonizado por GBS sen a presenza de mastite. O serotipo GBS illado no leite coincide en todos os casos co atopado nos bebés, sendo o máis frecuente o serotipo III. O mecanismo etiopatoxénico de STSGB non está ben definido e son necesarios máis estudos de maior evidencia para aclaralo. Propúxose estudar o leite materno no contexto de STSGB e cando o lactante sexa alimentado con leite da nai extraído. Sen embargo, o cultivo do leite humano non está indicado habitualmente na poboación de baixo risco. A sensibilidade do cultivo é baixa, polo que moitos autores recomentan o estudo da bioloxía molecular (PCR). En casos de mastite e / ou positividade para GBS no leite, detectáronse dúas opcións terapéuticas:

a extracción e pasteurización da LM fronte á suspensión da LM ata que o cultivo de leite / PCR é negativo nos bebés prematuros de alto risco. A presentación máis frecuente da infección tardía por GBS foi a afectación sistémica asociada a clínica neurolóxica. A taxa de recorrencia nos casos de GBSS asociados a LM foi moito maior (25%) que nos casos non asociados a LM. A vacinación considérase unha boa alternativa de prevención para o futuro. En calquera caso, o leite materno debe considerarse a forma de nutrición máis adecuada.

Conclusiones: A bibliografía dispoñible actualmente non ofrece evidencia científica suficiente para afirmar que a LM é a causa do STSGB. O leite materno debe considerarse como unha fonte de infección por GBS nos casos en que non se poidan identificar outras fontes. Suxírese estudar o leite materno nos casos de infección tardía por GBS se se sospeita mastite e en pacientes prematuros de alto risco. Necesítanse máis estudos, con máis evidencias científicas, para demostrar a importancia da LM para STSGB.

ABSTRACT

Introduction: Group B streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* is one of the main microorganisms involved in late onset neonatal sepsis (between day 7 and 3rd month of life), with considerable morbidity and mortality. Breast milk has been suggested as a possible means of postnatal transmission of GBS causing late onset neonatal sepsis (LONS). However, this pathogenic mechanism is poorly understood.

Objectives: A systematic review of the literature is carried out to demonstrate whether breastfeeding (BF) could be the source of neonatal transmission of *Streptococcus agalactiae* in LONS, and to review the pathogenic mechanisms proposed. We also aim to evaluate the different recommendations in relation to the management of infants and BF in this condition, taking into account the superiority of human milk demonstrated in multiple studies, not only at the nutritional level but also as a protective factor against multiple infectious diseases, being a source of immunity for the neonate.

Material and methods: A bibliography search has been carried out from 2000 to the present, mainly using the PubMed search engine, among others. Various inclusion and exclusion criteria as well as Boolean operators have been used in order to adequately integrate the descriptors of our PICO question.

Results: Breast milk appears to be an inoculum source of GBS. Prematurity and mastitis have been the most notable risk factors. Breast milk can be colonized by GBS without the presence of mastitis. The GBS serotype present in mother's milk matches in all cases with that found in the infant which is serotype III. The etiopathogenic mechanism of LONS is not well

defined and studies with more evidence are required to clarify it. It has been proposed to study breast milk in the context of LONS and when the infant is fed expressed breast milk. However, culturing of human milk is not routinely indicated in the low-risk population. The culture's results can be falsely negative, which is why many authors recommend the study by PCR. In cases of mastitis and / or positivity for GBS in milk, extraction and pasteurization / suspension of the BF would be indicated until the culture / PCR of the milk is negative in high-risk preterm infants. The most frequent presentation of LONS has been systemic and neurological symptomatology. The recurrence rate in cases of LONS associated with BF has been much higher (25%) than in cases not associated with BF. Vaccination is considered a good prevention alternative for the future. In any case, breast milk should be considered the most adequate form of nutrition.

Conclusions: The currently available bibliography does not provide sufficient scientific evidence to assert BF as a cause of LONS. Breast milk should be considered a source of GBS infection in cases where no other sources can be identified. It is recommended to study breast milk in cases of LONS if mastitis is suspected and in high-risk premature patients. More studies with more scientific evidence are needed to demonstrate the importance of BF for LONS.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Infección por estreptococo del grupo B (SGB)

El estreptococo beta-hemolítico del grupo B o *Streptococcus agalactiae* es un diplococo Gram positivo encapsulado, que forma parte de microflora intestinal desde donde coloniza el tracto urogenital. En las mujeres embarazadas, la colonización por SGB es el principal factor de riesgo para desarrollar una infección invasiva en el recién nacido. Por lo tanto, el SGB es el principal responsable de la mayoría de las infecciones graves en periodo neonatal, desde neumonía, bacteriemia a sepsis y/o meningitis, con una elevada morbimortalidad.

La infección por SGB se clasifica según la edad de presentación en:

- Infección precoz por SGB, que ocurre en neonatos entre el nacimiento y los 6 días de vida. En este caso, la transmisión es vertical, de madre a hijo, generalmente a través del canal del parto. Se trata de la forma más frecuente, y por lo tanto la mejor estudiada. Su incidencia ha disminuido drásticamente desde el inicio de la profilaxis intraparto y las guías de prevención precoz y atención al recién nacido de madre portadora de SGB.
- Infección tardía por SGB ocurre en neonatos y lactantes entre los 7 y los 89 días de vida. Se trata de una entidad menos estudiada, en la que los conocimientos sobre sus factores de riesgo y avances en la prevención son escasos, motivo por el cual nos hemos centrado en esta revisión.
- Infección de inicio muy tardío por SGB, se puede presentar a partir del tercer mes de vida, habitualmente en prematuros menores de 28 semanas de gestación o en niños con algún tipo de inmunodeficiencia.

1.2 Epidemiología de la Infección por estreptococo del grupo B

La incidencia estimada de la infección por SGB infantil se encuentra en torno a 0,5/1000 recién nacidos, sin embargo, estas tasas de enfermedad varían entre los diferentes países. En países industrializados, la prevalencia de colonización por SGB en mujeres embarazadas es entre el 20 y el 30%. Estas madres embarazadas transmitirán la bacteria a la mitad de sus hijos, es decir, el 50% de los recién nacidos de madres portadoras de SGB estarán colonizados, pero sólo en torno al 1% desarrollará enfermedad invasiva. En el 98% de los neonatos, la enfermedad invasiva se presenta durante las primeras 12 horas de vida (sepsis neonatal precoz) [1]. Desde finales de los años 90, tras la publicación de las guías de consenso para la prevención de la infección perinatal por SGB, se ha observado una disminución de la incidencia de la enfermedad precoz neonatal de hasta el 80%.

En Europa, la STSGB tiene una incidencia de 0.10 a 0.24 por cada 1000 recién nacidos [2], que se ha mantenido estable en las últimas décadas a pesar de las medidas de profilaxis implantadas. La mitad de los lactantes con inicio tardío de la enfermedad son recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación). También existe disparidad racial en la prevalencia de esta enfermedad, siendo los niños de raza negra los que tienen mayor riesgo (0.73 casos por cada 1000 recién nacidos) [3]. Los factores de riesgo y vías de transmisión así como los mecanismos etiopatogénicos son aún poco conocidos [2].

1.3 Etiopatogenia de la enfermedad tardía por SGB

La colonización materna recto-vaginal por SGB es la vía más común para el desarrollo de enfermedad materna, del feto o del neonato. Sin embargo, hay un porcentaje de neonatos y lactantes que desarrollan enfermedad tardía sin que la colonización recto-vaginal la pueda justificar.

La infección precoz del neonato por SGB se produce por la transmisión vertical madre hijo que ocurre principalmente después del inicio del trabajo de parto, con la rotura de membranas. El recién nacido aspira el líquido amniótico contaminado por SGB o fluidos vaginales de una madre portadora, posteriormente la bacteria se trasloca a través del epitelio respiratorio originando una infección invasiva. La probabilidad es mayor cuando ésta ocurre antes de las 37 semanas de gestación y en caso de rotura prolongada de membranas.

En el caso de la infección tardía se desconoce la vía exacta de transmisión, se han postulado varios mecanismos pero ninguno demostrado. La inoculación del SGB parece no ser exclusivamente por el contacto directo en el canal de parto durante el nacimiento como pasa en la enfermedad precoz. Esta afirmación se basa en el hecho de que la incidencia de sepsis tardía no se ha modificado al implementar el cribado para la detección de la colonización recto vaginal por SGB en embarazadas y la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) [1], como sí ha ocurrido en la sepsis precoz. Sin embargo, en ocasiones la sepsis tardía podría ser una manifestación tardía de la inoculación precoz de SGB, con posterior desarrollo de la infección. En el estudio de Berardi et al, observan que menos del 30% de las madres han tenido un cultivo recto vaginal positivo para el SGB en el screening prenatal, no obstante un porcentaje más alto (35.25%) de estas madres han presentado el cultivo positivo a la hora del diagnóstico de la sepsis tardía [2]. Por otro lado, también se ha visto que en algunos casos, el SGB puede persistir en la madre durante semanas después de la administración del antibiótico intraparto, haciendo que la madre sea una potencial fuente de infección [2]. En todo caso, en el estudio de casos de Berardi et al se sugiere que la antibioterapia intraparto se asocia con una presentación más tardía y con menor riesgo de enfermedad grave, siendo así un factor protector.

También se ha sugerido la transmisión horizontal como mecanismo de contagio en la STSGB, desde la madre, la comunidad o fuentes nosocomiales. El recién nacido puede contagiarse por la manipulación de cuidadores o personal sanitario colonizados por SGB. La madre se considera una potencial fuente de infección, como se ha descrito, ya sea por contagiar al niño por contacto directo o a través de la leche materna.

1.4 Factores de riesgo de la infección tardía por SGB

Los factores a considerar para el desarrollo de enfermedad tardía por SGB son la integridad de mucosas, el estado de inmunidad, la carga bacteriana y la virulencia del serotipo SGB [4].

La mastitis es un factor de riesgo muy relevante para esta entidad, aunque sea subclínica [5], ya que en su presencia el inóculo de la bacteria puede ser grande [2, 6]. La mayor parte de los lactantes que se alimentan con leche materna contaminada por SGB no desarrolla la enfermedad [1], sin embargo, los lactantes alimentados por leche de fórmula y fortificada

pueden sufrir daños a la mucosa intestinal y ser más susceptibles a infección por leche materna, en caso de recibir lactancia mixta [7].

El factor de riesgo más significativo y común en prácticamente todos los estudios es la prematuridad. La incidencia es mayor especialmente en recién nacidos pretérmino de menos de 34 semanas (3.8/1000) [2]. Esto puede ser debido a que presentan factores de riesgo adicionales, como la propia inmadurez de su sistema inmune y baja cantidad de IgG o la hospitalización y el empleo de técnicas invasivas de soporte, que facilitan la infección nosocomial. Estos niños suelen ser alimentados con leche de fórmula, no recibiendo la leche materna que contiene IgA (se vio que los niños alimentados por leche materna tienen IgA en las heces ya en el segundo día de vida, mientras que los que son alimentados con leche de fórmula la presentan solo al mes de vida) [4]. Por otra parte, la mucosa intestinal no está completamente desarrollada en estos pacientes [4, 8].

Estos niños presentan una lenta maduración del gen VH, lo cual sugiere que sean más sensibles a pequeñas cantidades de inoculación del SGB (solo detectadas por PCR y no por cultivo) [8].

Además, en la mayoría de las madres de prematuros el estado del cultivo recto vaginal es desconocido, ya que el cribado se hace normalmente entre las 35 y las 37 semanas de gestación. En estos pacientes la enfermedad tardía por SGB se presenta más tarde y de forma más grave y con peor pronóstico[2].

Los niños expuestos a VIH, aunque no infectados, tienen una mayor susceptibilidad para sufrir infecciones por SGB más invasivas y con manifestaciones más severas, especialmente de forma tardía, que puede estar asociado a menores concentraciones de anticuerpos capsulares específicos, facilitando así la colonización postnatal [9].

1.4.1 Serotipos de SGB implicados en la sepsis tardía

Se conocen 10 serotipos de SGB clasificados, según el antígeno polisacárido capsular específico, en Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX. Los serotipos que más frecuentemente causan enfermedad en niños son el III (61.5%) seguido del Ia (19.1%), V (6.7%) y Ib (5.7%) [10, 11]. La prevalencia y distribución de los serotipos varían en el mundo, siendo que se observa una baja prevalencia de la colonización recto-vaginal por SGB del serotipo III [12], pero éste parece ser el serotipo más frecuentemente involucrado en la sepsis tardía.

El *Streptococcus agalactiae* tiene varios factores de virulencia que le permiten avanzar desde la colonización asintomática hasta organizar una infección invasiva [13]: los pili le permiten adherirse a células epiteliales y al endotelio vascular; los polisacáridos capsulares impiden la opsonización por el Complemento y por lo tanto consiguen la evasión de la fagocitosis; la toxina β -hemolisina facilita la lesión de los tejidos y provoca meningitis; la proteína C actúa en la adhesión a las células; la proteína Lbm posibilita la invasión al SNC.

El Factor CAMP es también un factor de virulencia que tiene la capacidad de unirse a IgG e IgM por la fracción Fc para la identificación del *S. agalactiae*.

Las diferencias patogénicas entre los distintos serotipos son determinadas por el antígeno capsular y los factores de virulencia [13]. Esto se traduce en una distinta afinidad por el epitelio vascular y microvascular, el epitelio intestinal y los plexos coroideos (barrera

hematoencefálica) [14]. Las cepas que tienen más capacidad invasiva pueden fácilmente traslocarse desde el tracto intestinal a la circulación sanguínea, ocasionando septicemia y de ahí a las meninges, provocando cuadros de meningitis. Por esto, podemos suponer que el serotipo III sea más afín a estos tejidos e invasivo, ya que es el que más frecuentemente se halla en sangre y LCR, en el contexto de STSGB.

Se han descrito cepas hipervirulentas como la ST-17, responsable de cuadros de meningitis invasiva y la CC17 (casi exclusivo del serotipo III), que tiene una mayor capacidad de colonización intestinal y de translocación de barreras, incluyendo la barrera hematoencefálica. Tazi et al. ha concluido que el SGB CC17 estaría asociado a enfermedad más tardía y tendría una mayor capacidad de colonización [15]. Han observado su presencia en casos en los que el desarrollo de la infección fue a los 2 meses de vida, apoyando la hipótesis de una vía de transmisión más tardía o transmisión de una cantidad indetectable durante el parto, con posterior multiplicación en el tracto gastrointestinal del neonato.

1.5 Formas de presentación de la enfermedad por SGB

El SGB coloniza la piel, la vía respiratoria alta, el tracto gastrointestinal y urogenital. Los cuadros clínicos que puede provocar en niños o adultos varían desde cuadros localizados como celulitis, artritis, neumonía, a cuadros sistémicos como bacteriemia y sepsis, endocarditis o meningitis. Lo habitual es que afecte a las embarazadas provocando infección del tracto urinario, amnionitis, endometritis y bacteriemia. En las púerperas, el SGB es el principal causante de mastitis. Las personas de riesgo, con el sistema inmune debilitado, como son pacientes con enfermedades crónicas, inmunodeficiencias o los mayores de 60 años pueden padecer infecciones más prolongadas y/o más severas como la fascitis necrotizante en los diabéticos.

En el neonato puede provocar infección localizada o sistémica, siendo ésta de presentación precoz o tardía. La infección precoz se presenta en los primeros 6 días de vida, más frecuentemente como sepsis, neumonía o meningitis.

La enfermedad neonatal tardía por SGB es mucho menos frecuente que la precoz y sus formas más habituales de presentación son la bacteriemia y la sepsis sin foco, seguida de la meningitis y finalmente la infección localizada [2].

- La bacteriemia/sepsis se suele presentar con fiebre y sintomatología inespecífica como disminución de la ingesta, irritabilidad, letargia, taquipnea; en ocasiones precedida de una infección del tracto respiratorio superior. El shock séptico es menos frecuente que en la sepsis precoz.
- La meningitis también se puede presentar como síndrome febril sin foco, aunque los signos típicos de irritación meníngea (vómitos, rigidez de nuca, fontanela abombada, focalidad neurológica) y las crisis comiciales son más comunes en la infección tardía que en la precoz. La meningitis es responsable de la mayor parte de las secuelas neurológicas graves [1].
- La infección tardía por SGB puede presentarse con un foco infeccioso localizado como neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y adenitis. La artritis y osteomielitis afectan normalmente a los miembros inferiores y tienen un desarrollo más lento, 20 – 30 días. La celulitis-adenitis se manifiesta normalmente en la cara y área submandibular, generalmente

sin fiebre asociada. Más raros son los casos de endocarditis, miocarditis, pericarditis, pielonefritis, endoftalmitis y abscesos cerebrales.

1.6 Complicaciones y morbimortalidad

El impacto de la infección por SGB en lactantes depende de su edad gestacional, del grado de severidad y del inicio (precoz o tardío).

Se estima que 2.202 neonatos de cada 100.000 nacidos sufren sepsis cada año, con una mortalidad del 11 a 19% [16]. La mortalidad por STSGB alcanza el 2% al 8% [2]. La mortalidad es mayor en prematuros, siendo aproximadamente del 20-30% en la enfermedad precoz y el 5-8% en la tardía. Además, los factores que implican una mayor mortalidad son la presencia de bajo peso al nacer, hipotensión y shock, apnea, convulsiones, neutropenia y/o trombocitopenia.

Los pacientes que sobreviven a la enfermedad invasiva siguen presentando un riesgo de mortalidad más elevado que la población restante durante la primera década de vida; así como una mayor necesidad de hospitalizaciones debido a infecciones, problemas respiratorios, genitourinarios y alteraciones neurológicas tales como epilepsia y parálisis cerebral durante los primeros 5 años de vida.

Las secuelas a largo plazo incluyen alteraciones del desarrollo intelectual, convulsiones, pérdida auditiva y alteraciones de la visión. Los pacientes que debutan con meningitis presentan un riesgo elevado de discapacidad cognitiva permanente.

Se sospecha que la morbimortalidad de esta entidad está infraestimada, ya que la sepsis neonatal tiene muchas veces un carácter fulminante en las primeras horas de vida y es difícil realizar el diagnóstico etiológico [11].

1.7 Recurrencia

Las infecciones recurrentes ocurren entre el 1 y el 6% de los casos y son más frecuentes en prematuros. Generalmente son la muestra de una colonización persistente de las mucosas del recién nacido, aunque a veces pueden ser debidas a reinfección (detectada por la presencia de cepas distintas). Al mismo tiempo, también facilita la recurrencia el hecho de que estos niños tengan un sistema inmune más inmaduro y con poca capacidad para generar anticuerpos específicos después de la infección por SGB.

La STSGB cuya fuente de transmisión parece ser la leche materna tiene una tasa de recurrencia mucho más alta que en otras circunstancias [4]. En este mecanismo, no queda aclarado si la leche materna es el vector causante de la recurrencia de infección o si ésta ocurre debido a la contaminación de la leche por el propio lactante.

A pesar de todos estos factores facilitadores de recurrencia, no está indicada la antibioterapia profiláctica para evitar la recurrencia.

1.8 Prevención de la infección por SGB

La prevención de la infección por SGB del recién nacido asienta en la identificación del estado portador de la madre y subsiguiente profilaxis antibiótica durante el parto. Por otra parte, es fundamental la adquisición de medidas de higiene correctas y rutinarias por parte de los cuidadores y del personal sanitario, para prevenir que éstos sean vectores en la sepsis tardía.

Los casos sospechosos de infección por SGB que estén ingresados en una unidad de hospitalización deben ser aislados preventivamente, evitando la transmisión a otros pacientes.

La detección de embarazadas portadoras de SGB debe efectuarse entre las semanas 35 y 37 de gestación mediante cultivo de muestras del exudado recto-vaginal, según las guías españolas y la CDC (Centers for Disease Control and Prevention). La CDC recomienda el cultivo con un medio de enriquecimiento selectivo para SGB [17]. Los cultivos recto-vaginales realizados con una técnica adecuada solo son fiables si la muestra se obtiene en las 5 últimas semanas antes del parto, dado que la colonización vaginal por SGB puede ser intermitente [18]. La muestra se obtiene del tercio externo de vagina y de la zona anorrectal con un único escobillón o puede utilizarse un escobillón para la obtención de la muestra vaginal y otro para la muestra rectal [18]. La efectividad de la detección de SGB depende de una adecuada toma de la muestra, la calidad de los escobillones y de los medios de transporte, las condiciones de conservación y el tiempo que transcurre entre la obtención de la muestra y el procesamiento.

La identificación del SGB puede hacerse por observación de su pigmento rojo específico en medio Granada (100% específico de SGB), aglutinación con látex, prueba del hipurato, prueba de CAMP o MALDI-TOF.

También se puede detectar el estado de portadora mediante pruebas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la muestra recto-vaginal [18]. Estas técnicas de diagnóstico rápido para detección de estreptococo grupo B en gestantes son caras y no permiten el análisis de resistencias, además presentan con frecuencia resultados falsamente negativos, siendo por lo tanto desaconsejadas de manera rutinaria. Aunque pueden ser útiles y estar indicadas para iniciar la profilaxis antibiótica intraparto en gestantes sin factores de riesgo, con embarazo a término, cuyo estado de colonización por SGB se desconoce [18].

El objetivo principal del cribado es detectar a las madres portadoras de SGB, y en segundo lugar estudiar el perfil resistencias, especialmente si existe sospecha de alergia a antibióticos beta-lactámicos, y así poder optimizar la profilaxis antibiótica intraparto (PAI).

La prevención de la infección precoz por SGB en neonatos se hace, de forma eficaz, mediante la PAI. Sin embargo, este procedimiento no ha disminuido la incidencia ni la gravedad de la enfermedad tardía por SGB. Las guías españolas recomiendan la administración intravenosa de ampicilina o penicilina a la madre durante 4 o más horas previas al expulsivo [18]. Alternativamente, si la parturienta fuese alérgica a los beta-lactámicos, se podría usar cefazolina. Varios estudios sugirieron que no existe diferencia en los resultados de la PAI al comparar la ampicilina con la penicilina [19]. La aplicación intraparto de antisépticos vaginales para prevenir la transmisión vertical de SGB no ha demostrado utilidad [18].

En los casos en los que esté indicada la PAI pero ésta no se ha realizado, no ha recibido ningún tipo de profilaxis, se recomienda administrar una dosis de penicilina G intramuscular al neonato durante la primera hora de vida con observación clínica durante al menos 48 horas [18].

La PAI está indicada en todas las mujeres identificadas como portadoras de SGB al final del embarazo detectadas mediante el screening, o cuando se detecta SGB en urocultivo en algún momento durante la gestación; en gestantes que previamente han tenido un hijo con infección neonatal por SGB; en partos prematuros antes de la semana 37 de gestación sin resultado del

cultivo; en partos con rotura prolongada de membranas superior a 18 horas; cuando exista fiebre intraparto (posible corioamnionitis u otra infección materna) sin resultado del cultivo; o madre con PCR para SGB positiva al ingreso [18].

Ante la amenaza de parto pretérmino (menor de 37 semanas) se deben tomar muestras de exudado recto-vaginal al ingreso para detección de SGB y otros microorganismos potencialmente patógenos. Se debe iniciar la PAI cuando se prevea que el comienzo del parto es inminente y se interrumpirá si el parto no progresa. Si se presenta como rotura prematura de membranas (antes de la semana 37), la PAI debe iniciarse desde el ingreso y se interrumpirá a las 48 horas si el parto no progresa [18].

Todas estas medidas de prevención basadas en la aplicación de la profilaxis antibiótica intraparto no son efectivas para prevenir la infección neonatal tardía. En la actualidad no existe ninguna estrategia con eficacia demostrada que permita su prevención.

En algunos metaanálisis se ha objetivado que los probióticos pueden reducir el riesgo de sepsis tardía en neonatos prematuros con LM exclusiva [20], aunque no se estudia específicamente la sepsis por SGB.

Actualmente, muchos autores proponen la inmunización profiláctica a través de una vacuna anti SGB.

1.9 Vacunas frente a estreptococo grupo B

Un bajo nivel de anticuerpos en la madre frente al polisacárido capsular del SGB es un factor determinante para el desarrollo de infección del recién nacido. La posibilidad de vacunar a las embarazadas contra el SGB se ha presentado como un enfoque prometedor para prevenir la infección neonatal por SGB. De esta manera, la madre al generar anticuerpos frente al SGB se los transmitiría al feto a través de la placenta y al lactante a través de la leche materna.

Desde el 2015, la implementación de una vacuna preventiva frente al SGB es una prioridad para la OMS [11]. La vacuna sería útil principalmente para la prevención de la infección neonatal tardía, para la que no existen otras medidas, y además, contribuiría a proteger a la población adulta de riesgo para padecer infección grave por SGB, como son pacientes con inmunodeficiencias o enfermedades crónicas (diabetes, obesidad, cáncer o cirrosis hepática) [18].

Asimismo, se evitaría el uso de antibióticos de manera profiláctica, lo que permitiría el mantenimiento de la flora intestinal adecuada en el neonato, cuya alteración parece estar asociada a enfermedades como alergia, asma y obesidad. Por otra parte, la implementación global de la vacuna ayudaría en el control de las resistencias antibióticas, que en este momento son una preocupación a nivel mundial.

Se ha demostrado que el modo de eludir el SGB al sistema inmune del huésped es impidiendo la opsonización (necesaria para la erradicación) a través de sus polisacáridos capsulares. Así, la estrategia de la vacuna frente al SGB consiste en utilizar los polisacáridos capsulares para detener esta evasión al sistema inmune. Están en desarrollo vacunas conjugadas de polisacáridos capsulares, por lo tanto, seroespecíficas. Las vacunas seroespecíficas pueden disminuir el riesgo de enfermedad en neonatos y lactantes por el serotipo de SGB de la vacuna, pero no confieren inmunidad cruzada frente a otros serotipos. En este sentido, se presenta la

necesidad de desarrollar vacunas multivalentes que protejan frente a los principales serotipos causantes de enfermedad. Actualmente hay tres vacunas en ensayo clínico fase II, que incluye el estudio de la eficacia y seguridad en mujeres embarazadas: Monovalente y Bivalente conjugada (tétanos/ CRM197-CPS), Trivalente CRM197-CPS conjugada y Hexavalente CRM197-CPS conjugada [11]. Se ha comprobado que la inmunización sistémica con la vacuna CRM197 glucoconjugada tipo III produce un alto nivel de IgG que reduce la colonización vaginal del serotipo III durante el embarazo, que es el serotipo más frecuentemente implicado en la enfermedad invasiva del neonato y del lactante [11].

En estadios más tempranos de desarrollo (preclínico y fase I) están las vacunas no seroespecíficas, que incorporan proteínas de superficie de la familia Alp. Estas vacunas son una alternativa prometedora que abarcaría a todos los serotipos de SGB, si se identificaran las proteínas comunes a todos los serotipos, ya que éstos difieren principalmente en el polisacárido capsular. Sin embargo, estas vacunas presentan aún muchas limitaciones como la posibilidad de interferencia con otros tipos de vacunas conjugadas (vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae tipo b*, meningococo y neumococo), el efecto de switching post vacunación (cambio de serotipo) o un aumento en cepas de SGB no encapsuladas.

El uso de vacunas en embarazadas entraña una dificultad para su desarrollo, debido al riesgo de alteraciones que puedan presentarse en el feto que hace difícil la realización de la fase III de los ensayos clínicos, en la cuál es necesaria una gran muestra poblacional para determinar su efectividad [11]. Como alternativa a la fase III, se realizaron estudios de inmunidad natural en los que se establecen sero-correlaciones, si hay concordancia entre el estado inmunológico y la protección clínica [11].

Son necesarios más estudios a nivel epidemiológico, inmunológico y económico para permitir la utilización de estas vacunas [11].

1.10 Manejo, diagnóstico y tratamiento de la sepsis tardía por SGB

Los neonatos con sospecha clínica de sepsis requieren una evaluación por aparatos de manera inmediata e inicio de antibioticoterapia empírica endovenosa. Normalmente, el SGB tiene buena sensibilidad a beta-lactámicos por lo que el antibiótico de elección es la ampicilina o la penicilina para el tratamiento de las infecciones provocadas por este microorganismo. Si se constata resistencia a estos antibióticos, se recomiendan como alternativas las cefalosporinas de 2ª generación, los macrólidos o la clindamicina [21].

En el abordaje inicial ante un recién nacido con signos o síntomas de sepsis es fundamental realizar una valoración clínica inicial aplicando la sistemática del triángulo de evaluación pediátrica (apariencia, respiración y circulación); en esta situación tanto la apariencia y sobretodo la circulación están afectadas, presentándose como un shock compensado o descompensado. Esta evaluación inicial permitirá establecer las prioridades de actuación y debe seguirse de una evaluación sistemática por aparatos siguiendo el esquema A, B, C, D, E, de una exploración física más detallada y de la puesta en marcha de exploraciones complementarias. Durante la evaluación sistemática debe comenzar al mismo tiempo la estabilización inicial, valorando la necesidad de soporte respiratorio, hemodinámico al reconocer y tratar con prontitud el shock, manejo de líquidos y alteraciones electrolíticas,

tratamiento de la anemia o las convulsiones... Las pruebas complementarias que deben solicitarse son: hemocultivo, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, proteína C reactiva y estudio de líquido cefalorraquídeo, después de la estabilización inicial al RN. Si hay signos de afectación respiratoria, está indicado realizar una radiografía.

Se debe iniciar tratamiento inmediato con antibióticos activos frente a SGB y otros microorganismos habituales que causen sepsis neonatal [18]. En las guías clínicas de sepsis y shock séptico se recomienda como antibioticoterapia empírica, en los recién nacidos y lactantes menores de 3 meses, las cefalosporinas de tercera generación asociadas a la ampicilina.

El diagnóstico de infección por SGB se establece al aislarse el germen en el cultivo de sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o en otros tejidos estériles. También se puede detectar el antígeno o mediante biología molecular con PCR en el líquido cefalorraquídeo.

Una vez identificado el SGB como único organismo y si el paciente ha mejorado, se recomienda cambiar a monoterapia con penicilina G o ampicilina. La duración de la antibioticoterapia puede variar desde 10 días en la bacteriemia, 14 días en la meningitis y celulitis, hasta 21 días o 28 días en la artritis séptica y en la osteomielitis respectivamente.

En el caso de recurrencia, algunos estudios indican prolongar el tratamiento antibiótico una semana más del tratamiento estándar.

1.11 Beneficios de la lactancia materna

La superioridad de la leche materna para la nutrición y desarrollo del bebé durante los primeros meses de vida ha quedado demostrada en numerosos estudios y revisiones sistemáticas de la literatura. Los beneficios directos, además de la nutrición, incluyen la mejora de la función gastrointestinal (GI) e inmunológica, además del bienestar psicológico que genera la LM.

La LM, además de ser la fuente de alimentación natural del neonato, proporciona protección inmunológica al bebé al aportar componentes con actividad antimicrobiana frente a varios microorganismos responsables de infecciones, bacteriemias, meningitis, etc, ya que el sistema inmune del recién nacido es inmaduro.

La ventaja de la leche humana, en cuanto a la nutrición, viene determinada especialmente por su composición, que se adapta a las necesidades del lactante y varía a lo largo de la lactancia, a lo largo del día y a lo largo de cada toma. Además, en regiones en vías de desarrollo la LM es, en la mayoría de las ocasiones, la única opción de alimento y nutrición para el bebé, por la falta de disponibilidad de otros recursos.

La LM mejora la función gastrointestinal y facilita la defensa a este nivel. Además de las citoquinas antiinflamatorias y ácidos grasos poliinsaturados que disminuyen y modulan la inflamación a nivel GI, la leche humana contiene inmunoglobulinas (IgA e IgG) con un papel importante en la protección del tracto GI frente a antígenos foráneos y a microorganismos. Asimismo, favorece la formación de una microbiota intestinal beneficiosa en el bebé, al promover la colonización por bacterias no patógenas con efecto probiótico como son Bifidobacterias y Lactobacillus. Estas bacterias actúan como estímulo antigénico para el desarrollo del MALT en el tracto intestinal [1], que es crucial para la inmunidad del individuo. También se ha demostrado que la administración oral a través de la LM de antígenos

bacterianos induce anticuerpos sIgA específicos en la propia leche así como en la saliva y otras secreciones del niño.

La inmunoglobulina IgA representa más del 90% de las inmunoglobulinas de la leche. Su función la realiza principalmente mediante la región Fab del anticuerpo que puede reconocer y neutralizar algunos virus, bacterias, enzimas y toxinas, lo cual confiere inmunoprotección pasiva al recién nacido contra infecciones gastrointestinales y respiratorias. Las IgA funcionan como potentes opsoninas de microorganismos que facilitan la posterior fagocitosis por los leucocitos y macrófagos presentes en el calostro humano (leche materna en los primeros días de lactancia) [22]. Esta defensa está dirigida contra microorganismos que hayan estado en contacto con la madre, actuando como una especie de memoria de su repertorio inmunológico. Cuando entran en contacto con la superficie de las mucosas del tracto gastrointestinal materno, los microorganismos estimulan la migración de células B precursoras de IgA sensibilizadas con el antígeno desde tejidos linfoides asociados al intestino (GALT) hasta las glándulas mamarias y son transmitidos a la leche y finalmente al tracto gastrointestinal del niño.

Los anticuerpos IgA de la leche materna pueden jugar un papel importante de protección contra el SGB interfiriendo en su unión al epitelio nasofaríngeo [1]. Un bajo nivel de anticuerpos maternos implica un bajo nivel también en el feto y en el neonato frente a la cepa de SGB colonizante siendo un factor determinante para el desarrollo de la enfermedad invasiva en el neonato.

La IgG SGB-específica de la leche materna podría prevenir la sepsis por SGB [4], aunque su papel en la protección frente a esta entidad es aún poco conocido [1].

A parte de las inmunoglobulinas, la LM proporciona protección inmunológica al bebé al aportar componentes con actividad antimicrobiana, que son resistentes a las enzimas digestivas y actúan en las mucosas del tracto GI, respiratorio y urinario. La leche humana aporta: proteínas (lactoferrina, lisozima, sIgA) que recubren las superficies mucosas evitando la adhesión de diferentes microorganismos e inhiben su actividad microbiana; productos de la hidrólisis de los lípidos, con efecto detergente sobre los microorganismos que pueden lisar virus, bacterias y protozoos; oligosacáridos que pueden cambiar la flora intestinal favoreciendo el crecimiento de Bifidobacterias y Lactobacillus; y glóbulos blancos. La leche humana es un “líquido vivo” al contener células vivas como son los leucocitos (90% neutrófilos y macrófagos) que contribuyen a la actividad antimicrobiana a través de la fagocitosis y la destrucción intracelular.

Algunos autores evidencian el efecto protector de la leche humana frente a la enterocolitis necrotizante, con una posible reducción de la incidencia de sepsis tardía. Cuanta más cantidad de leche materna reciba el lactante prematuro, mejores son los resultados ya que de este modo es más fácil contener la enterocolitis necrotizante, siendo lo ideal la LM exclusiva [23].

Por último, hay que mencionar el papel crucial que tiene la LM en la conexión afectiva madre hijo (vínculo) y en el bienestar psicológico del bebé, al mismo tiempo que es un estímulo sensorial beneficioso para el neurodesarrollo de los niños. Se ha sugerido que la técnica piel con piel y la succión directa al pecho mejoran la respuesta emocional de los neonatos a procedimientos potencialmente dolorosos como la vacunación o venopunciones.

Algunos autores defienden que la LM previene enfermedades metabólicas como la obesidad infantil y la diabetes tipo 2, enfermedades alérgicas en el niño, síndrome de muerte súbita... Además puede evitar enfermedades maternas potencialmente mortales como el cáncer de ovario o mama.

La LM exclusiva durante los seis primeros meses de vida juega un papel, muchas veces imprescindible, en la supervivencia de los niños, siendo una intervención preventiva que puede evitar el 12% de las muertes entre los niños menores de 5 años en el mundo en desarrollo (*The Lancet*, 2008).

Sin embargo, en el caso de la STSGB, paradójicamente la leche materna puede ser una fuente de transmisión del germen responsable según algunas publicaciones. De ahí, la conveniencia de este estudio sobre el papel de la LM en la sepsis tardía revisando la literatura disponible hasta el momento.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es evidenciar la importancia de la LM en la transmisión del *Streptococcus agalactiae* en casos de sepsis neonatal tardía. Los mecanismos etiopatogénicos de esta entidad son poco conocidos y en particular el rol de la leche materna no está bien definido en la sepsis tardía por SGB, por lo que se ha decidido revisar la evidencia existente en la literatura. Por otra parte, la LM es una importante fuente de inmunidad y nutrición para el neonato, siendo interesante evaluar las estrategias sugeridas en los estudios disponibles respecto al manejo del niño en esta patología, así como recomendaciones para el futuro. De esta manera, siguiendo la estrategia PICOR, trataremos en esta revisión sistemática de reunir la evidencia existente para concluir si los lactantes entre los 7 y los 89 días de vida (P) que reciben leche materna (I) frente a los que no la reciben (Co) tienen más probabilidad de sepsis tardía (R).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo de fin de grado trata de una revisión sistemática de la literatura sobre la importancia de la LM como factor de riesgo en la transmisión del *Streptococcus agalactiae* en la sepsis neonatal tardía; para ello se emplearon artículos de revistas científicas indexadas.

La obtención y revisión de información general y actualizada incluida en la introducción se ha obtenido de herramientas como Uptodate y Google académico.

Como estrategia de búsqueda se utilizó el buscador PUBMED que permitió el acceso a artículos en las bases de datos como EMBASE, MEDLINE, COCHRANE, entre otras. Además, fue utilizado el buscador Trip Database y Google Académico.

La gran mayoría de los artículos seleccionados han sido encontrados a través de la búsqueda en PubMed. En esta base de datos, la búsqueda se ha hecho con distintas combinaciones de palabras clave según la estrategia PICO. Así, para seleccionar a los pacientes se busca la sepsis tardía (en inglés Late Onset Disease), que abarca a los lactantes específicamente entre los 7 y los 89 días de vida, de acuerdo con el concepto de sepsis tardía. La intervención que queremos estudiar es la lactancia materna (breast milk/breastfeeding/human milk), en comparación con los niños que no reciben leche materna. Finalmente el resultado a estudio es la sepsis tardía por estreptococo agalactiae o del grupo B (group B streptococcus/streptococcus agalactiae).

Los criterios de inclusión utilizados en todas las búsquedas fueron:

- Idioma: inglés, castellano o portugués .
- Ventana temporal: desde el 2000 hasta Marzo del 2021.

Los criterios de exclusión utilizados en todas las búsquedas han sido:

- Leche o mastitis en ganado bovino.
- Estudios en animales o transmisión interespecie.
- Artículos sobre otros microorganismos no SGB.
- Artículos con otros objetos de estudio que no eran la sepsis tardía.
- Estudios realizados en países en vías de desarrollo con distinto contexto sanitario y económico.
- Artículos sobre otras enfermedades habituales del neonato.

No fueron aplicados más criterios de exclusión, al encontrar un número pequeño de estudios.

Utilizando palabras clave intercaladas con los operadores booleanos “AND” y “OR” y la herramienta “Mesh” del buscador PubMed se ha obtenido solamente un resultado, mezclando todos los componentes de la pregunta PICO: (("Neonatal Sepsis"[Mesh]) AND ("Milk, Human"[Mesh] OR "Breast Milk Expression"[Mesh])) AND "Streptococcus agalactiae"[Mesh]. Entonces, se ha utilizado la misma herramienta para buscar artículos con la siguiente relación: ("Late Onset Disorders"[Majr]) AND "Streptococcus agalactiae"[Mesh], con lo cual se han obtenido solo 5 resultados; de estos, se ha excluido uno, dado que trataba sobre la sepsis muy tardía que no es objeto de este estudio.

Una vez que esta búsqueda ha sido demasiado específica y restrictiva, se ha realizado otra búsqueda sin utilizar la herramienta Mesh. Con la relación de palabras (group B streptococcus OR Streptococcus Agalactiae) AND (breastfeeding OR breast milk OR human

milk) se ha encontrado una muestra mucho más grande, con 164 resultados. De estos, se han filtrado solo los escritos en inglés, castellano o portugués, con lo que se reducen a 63 resultados. Además, se han seleccionado los artículos publicados desde 2000 hasta hoy, para obtener una muestra más actualizada filtrando así 51 artículos; de estos, 3 eran repetidos y se han descartado 18. Los motivos de exclusión de estos últimos 18 artículos se basa en la información incluida en el título y en el resumen del artículo: 10 artículos que incluían leche o mastitis en ganado bovino, estudios con animales o transmisión interspecie, 3 artículos sobre otros microorganismos no SGB, 3 artículos con otros objetos de estudio que no eran la sepsis tardía, 1 estudio en población iraní y 1 artículo sobre enfermedades habituales de los neonatos.

Dado la pequeña muestra de artículos seleccionados previamente, se ha realizado una nueva búsqueda con las claves (breast milk OR human milk OR breastfeeding) AND (late onset disease) AND (Streptococcus Agalactiae OR group B streptococcus), desde el 2000 hasta hoy, sin criterios de exclusión y solo con los siguientes criterios de inclusión: idioma inglés, castellano o portugués y artículos de lectura completa libre. De este modo se han obtenido 23 resultados, de los cuales 2 eran repetidos.

Se realiza otra búsqueda en PubMed con la siguiente combinación – Late onset disease AND (streptococcus agalactiae OR group B streptococcus) – y se han obtenido 312 resultados. Aplicando el intervalo temporal desde el 2000 hasta hoy, disminuye a 246 resultados. Se han utilizado como criterios de inclusión el tipo de estudio con evidencia científica más grande, así se han incluido revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados randomizados. Además, se han seleccionado solo artículos escritos en inglés, castellano o portugués. Con este cribado, se han recopilado 14 resultados, siendo 2 artículos repetidos y 4 han sido excluidos, de acuerdo a la información del título: 2 al tratarse de estudios sobre la enfermedad precoz por SGB, un al ser realizado en África subsahariana y otro en Etiopía.

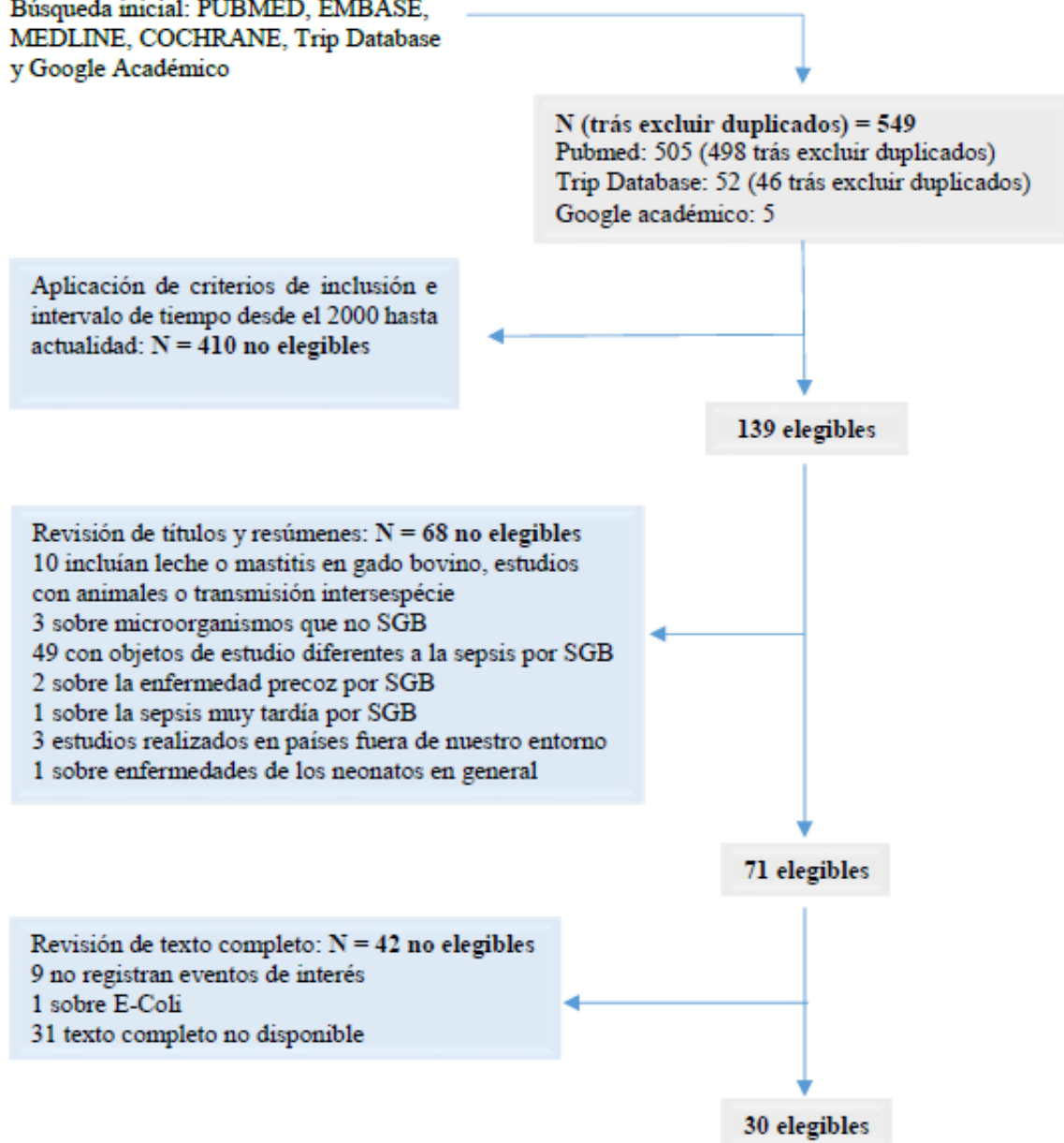
Con el buscador TripDatabase se ha escogido un artículo de los 52 resultantes de la siguiente combinación de claves: (Breast milk)(Late onset Disease)(Group B Streptococcus) desde el 2000 hasta hoy. De los 52 resultados, 46 fueron rechazados por el título al tratarse de enfermedades sin relación con la STSGB en humanos y otros 5 eran artículos ya encontrados en otras búsquedas.

Finalmente, se ha accedido a google académico para seleccionar 6 artículos, directamente a través del título y sus autores, ya que eran citas bibliográficas utilizadas en otros estudios seleccionados previamente.

4. RESULTADOS

Resumen del flujo de selección de los documentos tenidos en cuenta en esta revisión (diagrama PRISMA):

Búsqueda inicial: PUBMED, EMBASE, MEDLINE, COCHRANE, Trip Database y Google Académico



De los artículos seleccionados, 3 son revisiones de la literatura y publicaciones de series de casos [1, 4, 31] y 2 son estudios de cohortes prospectivo [13, 28], en los que nos apoyamos para realizar nuestra revisión sistemática, cuyos principales hallazgos se encuentran resumidos en la Tabla 1. El resto de artículos [5, 6, 7, 8, 14, 26, 27, 28, 29, 31, 33] son publicaciones de casos clínicos aislados de infección tardía por SGB relacionados con la LM y los hallazgos más pertinentes para esta revisión se encuentran resumidos en la tabla 2 del anexo 1.

En el estudio de Berardi et al. [25] sobre la colonización por SGB, se concluye que muchas veces los neonatos expuestos a PAI fueron colonizados por SGB después del alta hospitalaria, lo que sugiere que hayan sido colonizados por sus madres. Todas las madres con cultivo de leche positivo para SGB habían tenido previamente un cultivo rectovaginal positivo antes del parto. Estos autores consideran que lo más probable es que la leche haya sido contaminada a través de la orofaringe del lactante sano, pero altamente colonizado. Así, el cultivo de leche materna positivo para SGB se asocia a una alta colonización de los recién nacidos que en dos casos desarrollaron infección tardía por SGB.

Tanto en la revisión de Filleron et al. como en la de Zimmermann et al. han encontrado relación con el nacimiento mediante cesárea y la contaminación con SGB de la leche humana en las sepsis tardías por SGB, lo que apoya el mecanismo de transmisión horizontal a través de la LM. En algunos casos podría tratarse de un estado intermitente de colonización y no ser detectado o ser un falso negativo [4, 24]. En uno de los estudios revisados por Zimmermann et al. se evidenció que cuando la leche materna no es testada, en el 50% de los casos la fuente de la STSGB permanece desconocida [4].

En la revisión de Le Dorae y Kapman destacan el papel fundamental de la LM como protectora frente a la infección por SGB destacando los componentes con propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras como la lactoferrina, la lisozima, etc. En relación a la LM como vector de transmisión del SGB, destacan que la leche humana es un reservorio para potenciales infecciones, ya que puede contener 10^3 a 10^9 ufc/mL de SGB, aunque el estado de colonización de la LM es raramente estudiado en casos de infección neonatal [1]. También hacen referencia a que la pasteurización es un método de erradicación de virus y bacterias pero también disminuye los componentes celulares e inmunoglobulinas lo que puede llevar a un mayor crecimiento bacteriano. Por otra parte, aún no está clara la función, transporte y persistencia de los anticuerpos de SGB en la leche materna [1].

En el estudio de cohortes de Berardi et al. sobre la STSGB, solo un tercio de las madres sometidas a estudio del estado de portadoras tanto en el cribado prenatal como al diagnóstico de la sepsis tardía tuvieron cultivos permanentemente negativos, que sugieren una fuente nosocomial o comunitaria [2].

Cita	Filiación	Estudio	Casos totales	Conclusiones	Mecanismo	Sesgos
1	Le Doare et al. Vaccine 2014, May	Revisión de la literatura	-	<ul style="list-style-type: none"> - La LM parece ser una fuente de protección para el neonato - La LM puede ser un reservorio de SGB - Se desaconseja la pasteurización de la LM 	Horizontal/Circular	<ul style="list-style-type: none"> - Estrategia de búsqueda no referida (búsqueda no reproducible)
4	Zimmermann et al. J Infect. 2017, Jun	Serie de casos publicados	59	<ul style="list-style-type: none"> - El SGB en la LM parece ser un factor causador de STSGB - La recurrencia de ST es mucho más frecuente en casos en los que se sospecha que la LM es la fuente de SGB - La ausencia de mastitis no excluye la contaminación de LM 	Horizontal	<ul style="list-style-type: none"> - Estrategia de búsqueda no referida (búsqueda no reproducible) - Muestra pequeña - El cribado rectovaginal preparado solo se ha realizado en el 37% de las madres - Falta de información sobre el método de extracción de la LM (si estéril o no)
13	Berardi et al. Pediatrics. 2013, Feb	Prospectivo de cohortes	100	<ul style="list-style-type: none"> - Los prematuros presentan mayor incidencia y mayor mortalidad de STSGB - La LM es posible causa de STSGB - La presencia de mastitis se asocia a mayor inóculo - La PAI se asocia a presentación más tardía y menos severa 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña - Pocos datos sobre la colonización de la LM en madres sin mastitis - Se desconoce el estado de colonización rectovaginal del SGB de muchas madres de prematuros (parto antes del cribado)
28	Berardi et al. J Pediatr. 2013, Oct	Prospectivo de cohortes	160	<ul style="list-style-type: none"> - Los neonatos expuestos a PAI y no colonizados por SGB al alta, son colonizados más tarde por sus madres - Un cultivo de LM positivo para SGB se asocia a una colonización neonatal de alta carga bacteriana 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña - Se ha realizado el cultivo de muestras de LM recogidas después de la administración de PAI, lo cual puede interferir en los resultados - No se ha estudiado la presencia de SGB en muestras de cuidadores
31	Filleron et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014, Jan	Serie de casos publicados	48	<ul style="list-style-type: none"> - La LM debe ser considerada una fuente de SGB en la STSGB - La LM puede favorecer la translocación de SGB desde el intestino y así la STSGB 	Horizontal	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña - Falta información completa sobre: <ul style="list-style-type: none"> - Colonización de la LM por SGB - Momento y método del cribado rectovaginal de la madre - Colonización gastrointestinal por SGB en el neonato

Tabla 1: SGB: Streptococcus del grupo B; LM: Lactancia materna/leche materna; STSGB: Sepsis Tardía por Streptococcus del grupo B; ST: Sepsis Tardía; PAI: Profilaxis Antibiótica Intraparto

4.1. Factores de Riesgo

Un gran inoculo de SGB y una baja edad gestacional parecen ser determinantes para el desarrollo de la infección tardía por SGB [4].

Entre los factores de riesgo más importantes está la prematuridad y el bajo peso al nacer. La mitad de los pacientes prematuros de la revisión de Berardi et al. estaban ingresados al momento del diagnóstico de la STSGB. La mayor parte de sus madres que se sometieron a cultivo rectovaginal en el momento del diagnóstico fueron positivas para el SGB, lo que sugiere que la vía de transmisión no fue obligatoriamente nosocomial. De todas formas, estos pacientes también tenían otros factores de riesgo como patología más grave que requiere intervenciones terapéuticas invasivas, lo que los hace todavía más susceptibles a infección por SGB [2].

Coincidiendo con estos estudios y con la literatura, en nuestra revisión de casos (ver tabla Anexo 1), el factor de riesgo más importante es la prematuridad, ya que 9 de los 20 casos (45%) eran prematuros. Cinco de los prematuros han precisado medidas terapéuticas invasivas durante su estancia hospitalaria, en el resto no está especificado. Destacar la presencia de gemelaridad en nuestra revisión como otro factor de riesgo, pues siete de estos prematuros son gemelos.

La mastitis es otro factor de riesgo encontrado en los estudios. Las madres que han presentado mastitis se correspondieron con los casos de mayor inoculo bacteriano [2]. Por otra parte, la ausencia de mastitis no permite excluir la contaminación de la leche [4], sin embargo algunos autores ponen en duda que la leche infectada con SGB sea una fuente de contagio en ausencia de mastitis [2]. En el estudio de Berardi et al. sobre la STSGB, han determinado que la causa de la sepsis ha sido el contagio a través de la LM en 3 casos, en los que la madre presentaba mastitis; sin embargo, en el estudio, que sólo ha analizado la leche en los casos a partir de 2007, hubo 25% de cultivos de leche materna positivos para SGB y no han considerado la LM el medio de transmisión.

En nuestra revisión hubo 5 casos de mastitis (25%) y todos han presentado algún estudio microbiológico positivo para el SGB en la LM. En un caso [5] se señaló la extracción de leche materna como posible fuente de infección.

El mayor factor de riesgo para la colonización por SGB es la falta de PAI. Los neonatos de madres con cultivo rectovaginal positivo y expuestas a PAI fueron menos colonizados y también presentaron menos casos de neonatos altamente colonizados comparado con los neonatos de madres que no se sometieron a PAI [25]. Sin embargo, el SGB puede persistir durante semanas después de la PAI, por lo que las madres pueden seguir siendo una fuente importante de contagio del microorganismo [2] ya que la PAI previene la transmisión en el parto, pero no erradica la bacteria en la madre y, así, los lactantes pueden ser colonizados por la madre más tarde [4]. Por otra parte, la administración de la PAI se asoció a una presentación más tardía lo que sugiere que la ésta puede cambiar las rutas de transmisión del SGB con una menor carga colonizante [2].

En la tabla se observa que solo se ha realizado PAI en 4 casos; en los demás no se ha realizado o no se ha registrado en la publicación. Destacar que 3 casos [8, 14, 26] habían sufrido de Enfermedad precoz por SGB.

4.2.Colonización y método de detección del SGB

El estado de portadora del SGB es habitualmente conocido en embarazadas a término [2]. En el estudio de casos de sepsis de Berardi et al. menos del 30% de las madres con partos a término tuvieron un cultivo positivo para SGB en el cribado antenatal. Sin embargo, un mayor porcentaje (~36%) de cultivos de las madres fueron positivos para SGB después del diagnóstico de STSGB. Esto puede ser explicado por un cambio del estado de portadora de la madre después del cribado o debido a eventuales falsos negativos en el cribado [2]. En este sentido, puede ocurrir que los cultivos sean falsamente negativos, obteniendo la PCR (Polymerase Chain Reaction) positiva [4].

En la leche podemos obtener también falsos negativos con el cultivo por lo que se ha sugerido estudiar la leche utilizando preferentemente la técnica molecular (PCR) ya que es más sensible [27].

En la tabla se evidencian 4 casos, en los que se ha detectado la presencia de SGB en la leche materna al momento del diagnóstico de la sepsis tardía, 3 a través de cultivo [14, 26, 28] y 1 empleando RT-PCR con cultivo negativo [5]. En una publicación [14] el cultivo ha sido positivo para SGB incluso en muestras de leche congelada, recogida antes del inicio de la infección tardía. En el resto de casos, se ha estudiado la leche a posteriori, en 3 de ellos la contaminación de la LM ha sido detectada por medio de la técnica molecular RT-PCR, con cultivos negativos [8, 27, 29].

En nuestra revisión de casos, la relación de la sepsis tardía con la leche materna se ha obtenido de 14 casos con cultivos de LM positivos y 4 PCR positivas (cultivo previo negativo).

4.3.Serotipo leche materna vs serotipo colonizador del bebe

En el estudio de cohortes [25], se hizo estudio molecular al 94% de las parejas madres-hijo colonizadas y en todos casos la cepa resultó idéntica en la madre y en el bebé. El serotipo más frecuentemente hallado fue el III (46.7%) seguido del V (26.7%), II (20%), Ia (3.3%) y Ib (3.3%). El 90% de las sepsis tardías por SGB son causadas por el serotipo III [30]. El serotipo de la madre y del niño suelen ser idénticos [4, 2, 24].

En las publicaciones de casos incluidos en los resultados, el serotipo encontrado en la leche materna fue siempre idéntico al aislado en las muestras del niño, correspondiéndose todos con el serotipo III.

En dos publicaciones [14, 31] se ha empleado la técnica de PFGE (pulsed field gel electroforesis) que permite analizar el ADN del SGB y comprobar así si se trata del mismo patógeno hallado en las muestras del niño y de la madre. Davanzo et al. [29] han podido demostrar que el SGB aislado en la leche materna era idéntico al aislado en el cultivo rectovaginal preparto y en los hemocultivos de ambos gemelos a través del análisis del ADN con PFGE (pulsed field gel electroforesis). En 3 estudios se utilizó la técnica de PFGE para comparar el serotipo presente en las muestras recogidas de la madre (leche y otros frotis) y en las muestras del paciente, hallando genotipos idénticos [31, 14, 5]. En dos casos se identificó el serotipo SGB III hipervirulento [8, 26] uno de ellos a través de PFGE.

El método RADP-PCR (Random amplification of polymorphic DNA – polymerase chain reaction) permite hacer un estudio rápido del SGB y detectar la heterogeneidad de los

serotipos específicos. Este método ha sido usado para analizar la virulencia de las cepas de SGB y comprobar que los microorganismos aislados en ambas ocasiones eran idénticos, permitiendo relacionar los genomas de las cepas aisladas en los niños y en sus madres y confirmar la recurrencia de la enfermedad [6]. Con esta técnica, Brandolini et al. [32] fueron capaces de caracterizar las cepas de SGB. Han obtenido variación entre serotipos que les permitió establecer una relación entre la infección de la leche materna y la infección del neonato, y por otra parte descartar la infección nosocomial al no detectar ninguna relación entre las infecciones de otros neonatos de la unidad. Estos autores han destacado así la importancia de esta técnica para la comprensión de los mecanismos patogénicos de la STSGB y la importancia de la leche materna en su transmisión al neonato.

En un caso [33] el frotis faríngeo del padre fue positivo para el serotipo III de SGB, coincidiendo el mismo serotipo en la leche materna en el hemocultivo y el LCR del neonato, pudiendo tratarse este caso de transmisión a través de LM u horizontal por contacto directo de cuidadores.

4.4. Recurrencia

Se estima que la recurrencia global es del 4.5% [24]. En la revisión de casos de Filleron et al. [24] se observó un 35% de recurrencia de la infección por SGB que sugiere que la leche materna puede estar implicada. Los neonatos en los que se sospecha la leche como fuente de infección por SGB tienen una tasa de recurrencia mucho más elevada (25% tuvieron 2 episodios y 7% 3 episodios) comparados con aquellos en los que se sospecha de otra fuente de infección (0.5% a 4.5%), aunque estas cifras posiblemente sean una sobre estimación por sesgo del estudio dada la pequeña muestra [4]. En tres de los casos revisados, la enfermedad tardía parece ser una recurrencia de un episodio de enfermedad precoz [8, 14, 26]. Otros 2 casos han recurrido después del tratamiento antibiótico correcto [6, 28]. En uno de estos, el paciente presentó parotiditis, letargia con cultivos de sangre y orofaringe positivos, al mismo tiempo, la madre presentó mastitis derecha con cultivo positivo para SGB en el momento de la recurrencia [6].

4.5. Mecanismos patogénicos sugeridos y hallazgos que lo justifiquen

Se debe considerar siempre la posibilidad de infección de la leche en el contexto de STSGB o infección recurrente [30].

Algunos autores han sugerido el **mecanismo circular** en el que las glándulas mamarias de la madre son colonizadas por reflujo de leche que ocurre durante la succión, siendo el lactante el portador del SGB en su mucosa bucal. Se identificaron mutaciones de cepas que indican que el SGB puede aparecer primero en el niño y después en la madre, que apoya la teoría de que el niño puede ser la fuente de contaminación de la leche [4].

En este caso, el lactante puede haber tenido contacto con la bacteria a través de cuidadores (mala higiene de manos) o en el canal del parto. En las glándulas mamarias, el SGB se puede replicar, llegando a una carga bacteriana mucho más alta, siendo ya suficiente para infectar el lactante durante las siguientes tomas [1, 31]. Esto puede ocurrir con o sin mastitis, dependiente de la carga bacteriana y de la estasis de la leche en la glándula mamaria [1].

Otro mecanismo sugerido en los estudios es la posibilidad de translocación del SGB a través de vasos linfáticos desde el tracto intestinal de la madre hasta la leche y de ahí al lactante [8], **mecanismo horizontal**, representado en la figura 1. Las madres pueden ser portadoras del microorganismo aunque hayan recibido PAI, ya que esta previene la transmisión en el parto, pero no erradica la bacteria en la madre y, así, los lactantes pueden ser colonizados por la madre más tarde a través de la leche [4]. También podría ocurrir cuando los cultivos recto vaginales preparto fuesen falsamente negativos o cuando no se hubieran realizado ni tratado con antibiótico.

Si se considera la hipótesis de que los prematuros son más sensibles a pequeñas cantidades de inoculación, éstas podrían ser solo detectadas por PCR y no por cultivo, apoyando los casos de sepsis tardía en prematuros cuyas madres tenían cultivos negativos. La sincronía de los eventos, la manifestación idéntica en ambos gemelos y la detección de SGB en la leche de su madre sugiere fuertemente que el origen sea una infección enteral de la madre. El cultivo recto vaginal previamente negativo y positivo después del diagnóstico de la sepsis tardía indica que el SGB fue adquirido después del nacimiento [8].

Otra alternativa de mecanismo patogénico expuesto sería que el SGB colonice el neonato tempranamente y que esta colonización progrese a una infección manifiesta tardíamente [32].

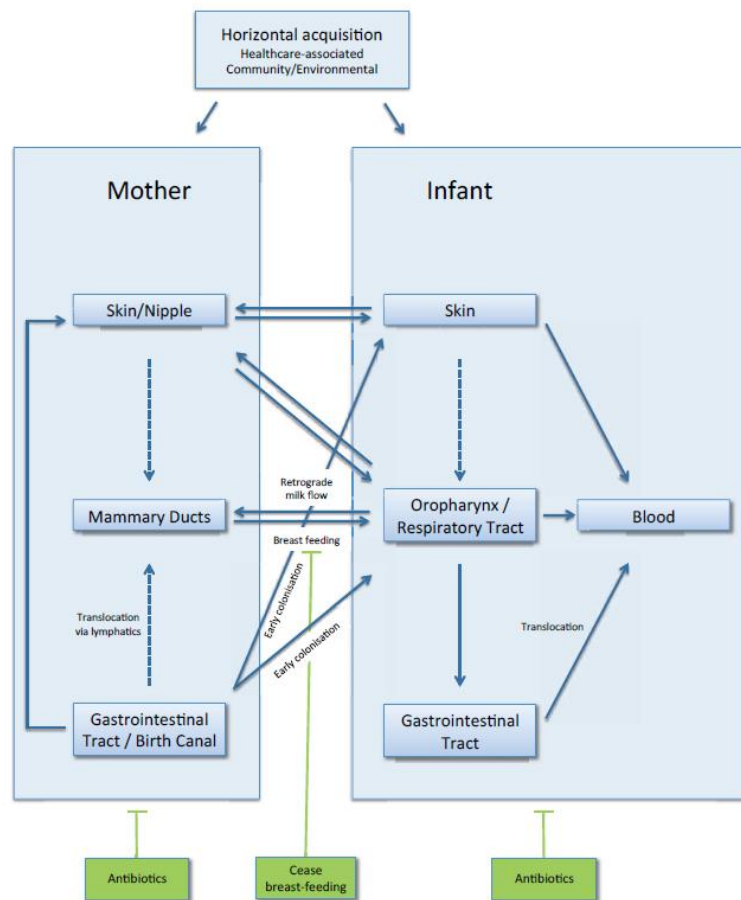


Figure 1 Mode of transmission of group B streptococcus between mothers and infants. The dotted line indicates less certain pathways.

Figura 1: Extraído de Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. J Infect. 2017 Jun

4.6. Clínica, secuelas y morbimortalidad

En el estudio de casos de Berardi et al. las presentaciones más comunes de enfermedad fueron la sepsis seguida de la meningitis e infección focal. La principal causa de lesiones cerebrales fue la meningitis. La mortalidad de la sepsis tardía es del 2% al 8% [2]. El riesgo de meningitis y muerte fue más elevado en casos en los que la STSGB se presentó de forma más temprana.

La presentación en la mayoría de los casos ha sido con signos de infección y sepsis como fiebre, letargia, irritabilidad y rechazo de las tomas. También han sido frecuentes los signos como bradicardia, bradipnea y episodios de desaturación. En las pruebas complementarias se ha objetivado un aumento de los reactantes de fase aguda y marcadores inflamatorios. El hemocultivo ha sido positivo para SGB en todos los casos menos en uno que debutó con clínica meníngea y LCR positivo [31].

En un caso [8], la infección por SGB se ha presentado como infección localizada (celulitis cervical) que ha evolucionado a sepsis.

En la mitad de los casos (10) se halló el LCR positivo para SGB. De estos, dos han manifestado con convulsiones: en uno [6] hallando infarto talámico bilateral en el TAC y en la evolución presentar retraso del desarrollo psicomotor y convulsiones como complicaciones a los 12 meses; el otro caso [33] ha debutado con movimientos tónico-clónicos de miembros superiores, pausas de apnea y movimientos estereotipados, EEG con actividad convulsiva multifocal e infartos difusos corticales y talámicos en la ecografía y RMN craneal. Este último ha desarrollado como complicación una encefalomalacia quística bifrontal y ventriculomegalia por atrofia cerebral en la neuroimagen; a pesar de ello, a los 3 años, la paciente presenta microcefalia relativa sin retraso psicomotor aparente con buen desarrollo neurológico, aunque requiere tratamiento antiepiléptico profiláctico.

Otro de los casos con meningitis por SGB, la parada cardiorrespiratoria secundaria a hemorragia intracraneal fue la manifestación inicial [7]. En el paciente con clínica meníngea exclusiva [31] se objetivó un aumento de los ventrículos laterales en la ecografía cerebral.

En nuestra serie de casos revisados, se ha encontrado una mortalidad del 15%, 3 casos con desenlace fatal con diagnóstico de STSGB. El caso 9 se ha presentado como muerte súbita en contexto de shock séptico, uno de los pacientes de la publicación 11 presentó apnea y bradicardia a las 5 semanas de vida, después del alta, mientras que en el caso 8 los padres del paciente han decidido limitar el esfuerzo terapéutico dada la mala evolución clínica.

En esta publicación [6], 2 gemelos recibían leche materna cada uno de una mama exclusiva, uno de ellos ha sufrido una STSGB que se presentó con diarrea, letargia, apnea, bradicardia a las 5 semanas de vida después del alta hospitalaria y ha fallecido a los pocos días. Mientras estaba hospitalizado, su hermano ha empezado a alimentarse de ambas mamas y, a los 2 días comenzó con fiebre y letargia, siendo diagnosticado de infección por SGB que se ha sido tratado, sin complicaciones. La madre de estos gemelos ha sido diagnosticada de mastitis en la mama utilizada por el primer gemelo y, más tarde, por el segundo gemelo, apoyando así la teoría de que la fuente de infección ha sido la LM.

4.7. Manejo y recomendaciones

Se ha encontrado que tanto el manejo y las recomendaciones referentes a la LM han sido dispares en las diferentes publicaciones. En líneas generales, prácticamente en todas las revisiones, se propone investigar el SGB en la leche materna en casos de prematuros de alto riesgo ingresados en las unidades de cuidados intensivos con sospecha de STSGB, en presencia o no de mastitis [1, 5, 24] y en caso de recurrencia [1], aunque los cultivos vaginal y de heces sean negativos [14].

Algunos estudios recomiendan suspender la LM y tratar a la madre con antibióticos, así como testar nuevamente la leche después de la antibioterapia para confirmar la erradicación del SGB [4]. Al contrario, otros estudios indican que, si la madre desea continuar con la lactancia en caso de enfermedad por SGB, se puede considerar la pasteurización o el control de la negativización del SGB en el cultivo de leche después del estudio de antibioterapia [14].

Un ensayo controlado aleatorio ha demostrado que la pasteurización de la leche no cambia significativamente la incidencia global de infección tardía por SGB en prematuros [24]. Por otra parte, la pasteurización puede erradicar algunos virus y bacterias, pero además de afectar a sus componentes inmunes, paradójicamente, puede aumentar el crecimiento bacteriano y no parece disminuir la incidencia de STSGB en prematuros [1]. Un artículo ha reportado que la presencia de SGB en la leche materna cruda es del 0 al 2% mientras que en la leche pasteurizada es de 1.4%, mientras que la congelación de la leche materna extraída o de la leche de banco altera sus componentes inmunes [1]. Sin embargo, habitualmente la pasteurización HOLDER utilizada en los Bancos de Leche tiene una erradicación del SGB prácticamente del 100%.

Los niños con infección tardía por SGB deberían recibir la antibioterapia standard (ampicilina iv durante 10 días). Algunos estudios recomiendan el empleo de amoxicilina durante 7 días para la erradicación de SGB en la madre [4]. En gemelos, se recomienda el tratamiento de ambos.

En los casos revisados, para el tratamiento etiológico y erradicación del SGB se utilizaron varios antibióticos como gentamicina + bencilpenicilina [28], ampicilina + gentamicina + amoxicilina [6], penicilina G (después de antibiograma) [8], ampicilina + netilmicina iv [27]. En los casos en los que se usó gentamicina + bencilpenicilina [28] y ampicilina + gentamicina + amoxicilina [6] la infección recurrió.

En 9 casos se suspendió la lactancia hasta que se confirmó la erradicación de la colonización de la leche por SGB o permanentemente, sustituyéndose por fórmula adaptada [6, 8, 14, 29, 31, 33]. En 3 estudios se administró a las madres antibioterapia hasta la esterilización de la leche materna [27, 28, 31].

En un caso [31] no se suspendió la lactancia y se trató la madre con amoxicilina durante 7 días, hasta que los cultivos de leche fueron negativos.

5. DISCUSIÓN

Los estudios que se han encontrado han sido pocos y con una calidad de evidencia baja-moderada, al tratarse de estudios observacionales, sin embargo alguno de ellos tienen una fuerte asociación, al relacionar la mastitis con la cantidad de inóculo de bacteria y el riesgo de infección tardía por SGB. Por lo que al disponer de pocos estudios, se ha decidido recoger las publicaciones de casos clínicos con una evidencia científica muy baja, pero que pueden orientarnos de la importancia de la LM como mecanismo transmisor y recoger y analizar los factores de riesgo asociados y las distintas posibilidades de manejo. En este sentido se ha encontrado un número elevado de casos en donde la LM parece ser la fuente de inóculo del SGB.

La prematuridad fue el factor de riesgo más frecuentemente hallado en esta revisión de casos; se asocia a mayor incidencia y gravedad de la enfermedad tardía por SGB. La mastitis es el otro factor de riesgo destacable, ya que esa leche proporciona un mayor inóculo bacteriano. Existe controversia con la posibilidad de que la LM sea la fuente de transmisión de SGB sin presencia de mastitis. Destacar que en nuestra revisión de casos de STSGB secundarios a la LM, la mastitis sólo está presente en el 25% de las madres, y el serotipo de SGB que crece en la leche coincide en todos los casos con el encontrado en el lactante.

La profilaxis antibiótica intraparto es un factor protector, porque aunque no disminuye la incidencia de STSGB, sí parece disminuir su virulencia.

En cuanto al método de detección del SGB destacar que el cultivo es menos sensible que las técnicas moleculares, y éstas además nos pueden tipificar el serotipo causante. Muchos de los cultivos realizados (recto-vaginales en el cribado antenatal o de la LM) resultan falsamente negativos, por lo que en muchas publicaciones se recomiendan confirmar el resultado mediante PCR.

El 50% de los neonatos de madres colonizadas por SGB son también colonizados, siendo que de estos 1-2% desarrollan enfermedad. Sin embargo, solo el 3.5% de los cultivos de las madres son positivos, lo cual se debe, posiblemente al bajo valor predictivo de los cultivos [29].

El serotipo más relacionado con la STSGB es el III, coincidiendo con la literatura previamente revisada.

El mecanismo etiopatogénico de la STSGB no está bien definido y se requieren estudios con más evidencia para aclararlo. Testar la presencia de SGB en recto y vagina, realizar cultivos de leche materna en el momento del diagnóstico de la sepsis tardía y obtener datos del perfil genético de las estirpes de SGB aisladas en las madres puede ser útil en la comprensión de la etiopatogenia ya que no se puede descartar que las madres aparentemente negativas no estén colonizadas con una carga baja no detectable [31]. Ager et al. propone que sean usadas muestras de leche materna como fuente fiable para ensayos moleculares que permitan la caracterización de esta enfermedad [5].

El cultivo de la leche materna no está indicado de forma rutinaria en la población de bajo riesgo para enfermedad por SGB ya que tiene un bajo rendimiento [29], debido a que la STSGB tiene una baja prevalencia. Se ha propuesto estudiar la leche materna siempre que un lactante alimentado por leche materna presente enfermedad tardía por SGB [27, 30] y de forma

preventiva cuando sean alimentados por leche materna extraída. No se ha encontrado ninguna recomendación sobre realizar cultivos de la LM en caso de mastitis sin presentar el lactante datos infección tardía por SGB.

La presentación más frecuente de infección tardía por SGB ha sido la afectación sistémica asociada a clínica neurológica en una gran parte de casos. Las secuelas neurológicas han sido las más importantes, coincidiendo también con otras series y con la literatura.

La tasa de recurrencia en los casos asociados a LM ha sido mucho mayor, destacar la presencia de recurrencia de infección por SGB en el 25% de los casos.

En casos de mastitis y/o positividad para SGB en la LM, una alternativa sería la extracción y pasteurización de la leche o la suspensión de la LM hasta que el cultivo/PCR de la leche sean negativos en neonatos prematuros de alto riesgo que estén hospitalizados en cuidados intensivos neonatales [29]. No hay estudios de qué opción terapéutica es mejor: extracción y pasteurización de la leche vs suspensión de la LM y tratamiento antibiótico materno.

La vacunación con vacunas conjugadas, actualmente a estudio, se considera un alternativa de prevención en el futuro [2, 7], una vez que la mayor fuente de SGB en la sepsis tardía es la madre y que es común obtener resultados falsamente negativos en el screening prenatal de madres portadoras. Además la vacunación sería una buena estrategia de protección en países más pobres que no tienen capacidad de implementar el screening prenatal o la PAI sistemáticamente [7] ni realizar estudios microbiológicos en la leche materna.

La mayor limitación de esta revisión sistemática se basa en que gran parte de la bibliografía encontrada son publicaciones con baja evidencia científica como revisiones bibliográficas o informes de casos clínicos aislados que incluyen una pequeña muestra poblacional. Solamente dos de los artículos revisados se tratan de estudios de cohortes prospectivos, que tienen un nivel de evidencia superior.

Además, las publicaciones revisadas presentan también sus limitaciones. En una parte de las publicaciones de casos no se ha hecho búsqueda activa de otras posibles fuentes de SGB (nosocomial, superficies, cuidadores, dispositivos de soporte vital). En la publicación [28] no se ha tomado muestras cutáneas/rectales de las gemelas, por lo que no se puede descartar la inoculación precoz en el canal de parto, aunque es improbable ya que el cultivo rectovaginal prenatal era negativo; en la publicación [31] no se han hecho cultivos de superficie (manos) de los convivientes ni del neonato. Solamente se ha realizado el estudio de otras fuentes de contagio en una de las publicación [8], lo cual sugiere que es improbable la contaminación a través de las manos de cuidadores, una vez que hubo una adhesión estricta a medidas de higiene, siendo la fuente más probable la leche materna. Es particularmente importante descartar la transmisión nosocomial en los casos de niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos, ya que muchos de estos son prematuros y necesitan de medidas de soporte invasivas, que favorecen la transmisión del SGB que coloniza las superficies de estos aparatos.

Destacar que en un 25% de los casos no se realiza serotipaje para confirmar que el serotipo de SGB es el mismo en la LM y en el lactante. La falta de serotipaje en algunos estudios junto con los métodos heterogéneos para la detección del SGB y que sólo se ha realizado búsqueda activa de otras fuentes de infección en un estudio son los tres importantes sesgos a tener en cuenta.

En una de las publicaciones revisadas [27], no se ha seguido el protocolo de administración de PAI en caso de cesárea planeada (antes de la rotura de membranas) en caso de obtener un cultivo rectovaginal positivo, por lo que la STSGB podría ser una expresión tardía de una forma de infección precoz no tratada adecuadamente.

De todas formas, la leche materna debe ser siempre considerada la forma de nutrición más adecuada ya que disminuye la incidencia de sepsis nosocomial en las unidades de cuidados intensivos y previene el desarrollo de otras patologías.

6. CONCLUSIONES

La bibliografía actualmente disponible no aporta evidencia científica suficiente para afirmar que la leche materna sea uno de los medios de transmisión de la infección tardía por SGB. No obstante, la leche materna se puede considerar como una fuente de infección por SGB en los casos donde no se puedan identificar otras fuentes o al menos resulta ser un medio amplificador para la colonización intestinal del neonato [4].

En la práctica clínica habitual podemos sugerir y recomendar estudiar la leche materna en los casos de infección tardía por SGB, mediante cultivo y técnicas de diagnóstico molecular (PCR), sobre todo si hay sospecha de mastitis y en pacientes prematuros de alto riesgo.

Finalmente con esta revisión sistemática concluimos que son necesarios más estudios y de mayor evidencia científica que evidencien la verdadera importancia de la LM para la STSGB.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Doare K, Kampmann B. **Breast milk and Group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection?** Vaccine. 2014 May
2. Zhang Q, Zhao M, Jiang W, Chen C. **Intracranial hemorrhage associated with late-onset group B streptococcus disease-a case report and a review of literature.** Transl Pediatr. 2020 Feb;
3. Bernardino CM, Ortiz MR, Álvarez FB, et al. **Sepsis neonatal tardía por estreptococo del grupo B. Transmisión a través de lactancia materna.** Rev Enfer Infec Pediatr. 2011
4. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. **The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease.** J Infect. 2017 Jun
5. Elling R, Hufnagel M, de Zoysa A, Lander F, Zumstein K, Krueger M, Henneke P. **Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis in twins.** Pediatrics. 2014 May

6. Bobadilla FJ, Novosak MG, Cortese IJ, Delgado OD, Laczeski ME. **Prevalence, serotypes and virulence genes of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women with 35-37 weeks of gestation.** BMC Infect Dis. 2021 Jan 14
7. Brandolini M, Corbella M, Cambieri P, Barbarini D, Sasserà D, Stronati M, Marone P. **Late-onset neonatal group B streptococcal disease associated with breast milk transmission: molecular typing using RAPD-PCR.** Early Hum Dev. 2014 Mar
8. Olver WJ, Bond DW, Boswell TC, Watkin SL. **Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Jul
9. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT. **A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants.** Nutrients. 2018 May 31
10. Carreras-Abad C, Ramkhelawon L, Heath PT, Le Doare K. **A Vaccine Against Group B Streptococcus: Recent Advances.** Infect Drug Resist. 2020 Apr 29
11. Ueda NK, Nakamura K, Go H, Takehara H, Kashiwabara N, Arai K, Takemura H, Namai Y, Kanemitsu K. **Neonatal meningitis and recurrent bacteremia with group B Streptococcus transmitted by own mother's milk: A case report and review of previous cases.** Int J Infect Dis. 2018 Sep;
12. Lanari M, Serra L, Cavrini F, Liguori G, Sambri V. **Late-onset group B streptococcal disease by infected mother's milk detected by polymerase chain reaction.** New Microbiol. 2007 Jul;
13. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, Memo L, Pedna MF, Venturelli C, Perrone E, Ciccia M, Tridapalli E, Piepoli M, Contiero R, Ferrari F; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. **Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010.** Pediatrics. 2013 Feb
14. Ager EPC, Steele ED, Nielsen LE, Nestander MA, Mende K, Spencer SE. **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.** Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020 Nov 26;
15. Tazi A, Plainvert C, Anselem O, Ballon M, Marcou V, Seco A, El Alaoui F, Joubrel C, El Helali N, Falloukh E, Frigo A, Raymond J, Trieu-Cuot P, Branger C, Le Monnier A, Azria E, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, Poyart C. **Risk Factors for Infant Colonization by Hypervirulent CC17 Group B Streptococcus: Toward the Understanding of Late-onset Disease.** Clin Infect Dis. 2019 Oct 30;
16. The author(s)/Acta Paediatrica **Streptococcus agalactiae late-onset neonatal infections: should breast milk be more systematically tested for bacterial contamination.** Foundation Acta Paediatrica 2012
17. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Saha SK, Ip M; GBS

- Maternal Colonization Investigator Group. **Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses.** Clin Infect Dis. 2017 Nov 6
18. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisson N. **The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review.** Lancet Respir Med. 2018 Mar 26.
 19. Ohlsson A, Shah VS. **Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014
 20. Dangor Z, Khan M, Kwatra G, Izu A, Nakwa F, Ramdin T, Fredericks J, Lala SG, Madhi SA. **The Association Between Breast Milk Group B Streptococcal Capsular Antibody Levels and Late-onset Disease in Young Infants.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 3;
 21. Neal J, Russell A, Seale C, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Fiorella Bianchi-Jassir, Juan Gonzalez-Guarin, Joy E. Lawn, Carol J. Baker, Linda Bartlett, Clare Cutland, Michael G. Gravett, Paul T. Heath, Kirsty Le Doare, Shabir A. Madhi, Craig E. Rubens, Stephanie Schrag, Ajoke Sobanjo-ter Meulen, Johan Vekemans, Samir K. Saha, and Margaret Ip. **Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses;** for the GBS Maternal Colonization Investigator Group
 22. Dauby N, Chamekh M, Melin P, Slogrove AL, Goetghebuer T. **Increased Risk of Group B Streptococcus Invasive Infection in HIV-Exposed but Uninfected Infants: A Review of the Evidence and Possible Mechanisms.** Front Immunol. 2016 Nov 16;
 23. **Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low BirthWeight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis** Arianna Aceti, Luca Maggio, Isadora Beghetti, Davide Gori, Giovanni Barone, Maria Luisa Callegari, Maria Pia Fantini, Flavia Indrio, Fabio Meneghin, Lorenzo Morelli, Gianvincenzo Zuccotti and Luigi Corvaglia, on behalf of the Italian Society of Neonatology. Nutrients 2017, 9
 24. Nicolini G, Borellini M, Loizzo V, Creti R, Memo L, Berardi A. **Group B streptococcus late-onset disease, contaminated breast milk and mothers persistently GBS negative: report of 3 cases.** BMC Pediatr. 2018 Jul 5
 25. Sandra Gavilanes Parra, Ángel Manjarrez Hernández, Alejandro Cravioto. **Inmunoprotección por leche humana (The immunologic protection by human milk).** Revista Mexicana de Pediatría, 3 May 2002
 26. Sara Lança, Pedro Serrano, José Barata. **Streptococcus agalactiae infection with multiple site involvement – a clinical case with a favourable outcome.** Sociedade portuguesa de medicina interna.
 27. 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;

28. Berardi A, Rossi C, Creti R, China M, Gherardi G, Venturelli C, Rumpianesi F, Ferrari F. **Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study.** J Pediatr. 2013 Oct
29. Davanzo R, De Cunto A, Travan L, Bacolla G, Creti R, Demarini S. **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 Nov
30. Gagneur A, Héry-Arnaud G, Croly-Labourdette S, Gremmo-Feger G, Vallet S, Sizun J, Quentin R, Tandé D. **Infected breast milk associated with late-onset and recurrent group B streptococcal infection in neonatal twins: a genetic analysis.** Eur J Pediatr. 2009 Sep
31. Filleron A, Lombard F, Jacquot A, Jumas-Bilak E, Rodière M, Cambonie G, Marchandin H. **Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Jan
32. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J, Melchor Marcos JC, Puertas Prieto A, de la Rosa Fraile M, Salcedo Abizanda S, Sánchez Luna M, Sanchez Pérez MJ, Torrejon Cardoso R; **Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infection. Spanish Recommendations. Update 2012. SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC Consensus Document.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 Mar
33. Puopolo, K. M. & Baker, C. J. **Group B streptococcal infection in neonates and young infants.** UpToDate (2015)

