

# **EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS VERTICAL**

G. D. Coto Cotallo, J. B. López Sastre, Fernández Colomer B.

**S. de Neonatología. Hospital Central de Asturias**

**RESUMEN.-** La sepsis bacteriana vertical tiene una incidencia en nuestro país de alrededor del 2,5% de recién nacidos vivos, con pequeñas oscilaciones en los últimos años, siendo esta frecuencia mayor, de manera significativa en los RN < 1500 grs.

En su desarrollo juega un papel fundamental la colonización bacteriana corioamniótica de la cual pueden derivar, rotura patológica de las membranas ovulares, corioamnionitis y parto prematuro espontaneo que son los factores de riesgo más importantes de sepsis vertical.

En la etiología existe un predominio franco de Gram-positivos, destacando el estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo B (EGB) que es reponsable del 50% de las sepsis verticales en nuestro país. Entre los Gram-negativos destaca *E. coli* con una incidencia aproximada del 10%.

La mortalidad de la sepsis vertical se sitúa alrededor del 9% en nuestro país siendo muy superior, con diferencia significativa, en los RN de peso inferior a 1500 grs.

La profilaxis intraparto de la sepsis vertical debe realizarse en toda portadora de EGB al final de la gestación, aún en ausencia de factores riesgo, ya que en nuestro país el 40% de las sepsis verticales se desarrolla en ausencia de factores de riesgo. Es necesario evaluar la eficacia de la profilaxis en la disminución de la infección por EGB y si su utilización da lugar al aumento de los infecciones neonatales por Gram-negativos.

**PALABRAS CLAVE.-** Sepsis vertical, Estreptococo del grupo B. Profilaxis EGB

## INTRODUCCION

Se define la sepsis neonatal como el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se manifiesta dentro de los 28 primeros días de vida y que se confirma por hemocultivo positivo a germen patógeno (1,2).

Clásicamente se diferencian dos patrones de enfermedad séptica, de características epidemiológicas distintas: la “sepsis de comienzo precoz”, que se inicia en los primeros días de la vida y que está producida por gérmenes procedentes del canal vaginal materno y la “sepsis de comienzo tardío” que comienza pasados los primeros días de vida y en la cual los gérmenes responsables son adquiridos del entorno familiar u hospitalario (1). Nosotros consideramos más adecuados los criterios del “Grupo Castrillo” que clasifican las sepsis neonatales en “**sepsis vertical**” y “**sepsis nosocomial**” en relación a los mecanismos de transmisión de las mismas (3). Se considera “**sepsis vertical comprobada**” cuando se cumplen los criterios de inclusión siguientes: edad de comienzo inferior a 72 horas, clínica y alteraciones biológicas sugerentes de sepsis y hemocultivo positivo. No obstante, una sepsis de transmisión vertical puede iniciarse clínicamente pasados los tres primeros días de vida exigiéndose para ser considerada como tal, el cumplimiento de las premisas siguientes: presencia de factores riesgo de transmisión vertical, clínica y alteraciones biológicas compatibles, hemocultivo positivo a germen típico y ausencia de factores riesgo de transmisión nosocomial (3).

## INCIDENCIA

La frecuencia de sepsis vertical varía de unos hospitales a otros y dentro de un mismo hospital sufre variaciones notables de unos años a otros. En el Hospital Central de Asturias (HCA) entre 1976-95 se han diagnosticado 169 sepsis verticales con una incidencia global de 1,8 ‰ recién nacidos vivos (RNV) pero con variaciones evolutivas importantes (Fig. 1). Por quinquenios, se puede apreciar como pasó de una incidencia del 0,32 ‰ en el primer quinquenio, al 2,08 ‰ en el segundo, con diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), permaneció estable en el tercero (2,03 ‰), para volver a ascender en el cuarto (3,26 ‰), también con diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) (4).

En el “Grupo Castrillo”, la incidencia de sepsis vertical observada entre los años 95-97 fue de 2,5 ‰ (515 sepsis verticales en 203.288 RNV) con ligeras variaciones en los tres años, pero sin diferencias significativas (datos no publicados). Tanto en nuestro hospital (5), como en el “Grupo Castrillo” y en otros

trabajos (6) la incidencia es muy superior en los recién nacidos menores de 1500 grs (RNMBP) y esto hay que atribuirlo a la menor capacidad defensiva del RN pretérmino (menor nivel de Ig G, menor producción de citoquinas, menor tasa de complemento, etc) (2).

### PATOGENIA

En la sepsis vertical, la colonización del feto se produce por la progresión de las bacterias en el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico (vía ascendente) o por contacto con secreciones vaginales contaminadas en el momento del parto (7). La tasa de transmisión depende del germen de que se trate, de la intensidad de colonización, de que ésta sea múltiple (recto, vagina, orina), de la edad gestacional (está en relación inversa) y de la presencia o no de complicaciones obstétricas (amenaza de parto prematuro, rotura patológica de membranas ovulares, fiebre intraparto, etc.) (8). Un aspecto fundamental es la colonización bacteriana corioamniótica de la cual pueden derivar: **Corioamnionitis** que está en relación con la magnitud del inóculo bacteriano y la edad gestacional. Por otra parte, los gérmenes liberan colagenasas y proteasas que aumentan la fragilidad de las membranas (**rotura patológica de las membranas ovulares**). Además favorece la liberación de *fosfolipasa A<sub>2</sub>* que a su vez induce la liberación de *prostaglandina E<sub>2</sub>*, responsable de la dilatación del cérvix y de *prostaglandina F<sub>2α</sub>*, que provoca dinámica uterina, favoreciendo por un lado el desencadenamiento de **parto prematuro espontáneo** (PPE) y, por otro, **rotura prematura de las membranas ovulares** (Fig.2). Todo ello favorece la infección fetal y/o neonatal (8). De lo anterior se desprende que los factores riesgo que nos permiten sospechar la presencia de una infección de transmisión vertical son: Amenaza de parto prematuro, rotura patológica de membranas ovulares, corioamnionitis, fiebre intraparto y presencia en el canal del parto de gérmenes típicos de transmisión vertical.

### ETIOLOGIA

La etiología de la sepsis vertical ha ido cambiando a lo largo de los años. Entre 1965-75 la bacteria más frecuentemente aislada era la *L. monocytogenes*, que en nuestro país predominaba en Cataluña y Levante. Posteriormente hasta principios de los 80 predominó *E. coli* y desde entonces han ido en aumento las infecciones verticales por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* (9), planteando problemas importantes de morbimortalidad. Freedman et al. en 1981 (10), revisan la etiología de la sepsis neonatal durante un período de 50 años (1928-78) y observan que hasta 1966 el aislamiento de EGB era excepcional y entre 1966-78 fue responsable del 32% de las sepsis neonatales. Gladstone et al. en 1990 (11)

amplían la revisión, en el mismo hospital hasta 1988 y observan que el EGB es responsable del 37% de las sepsis.

En el Hospital Central de Asturias (4) (Tabla-I) entre 1976-95 hubo un predominio franco de Gram-positivos (71,3%) y valorado evolutivamente por quinquenios se puede apreciar el aumento progresivos de los mismos, que pasó del 51,7% en el primer quinquenio al 83,7% en el cuarto. El EGB pasó del 3,4% en el primer quinquenio, al 16,1% en el 2º, al 27,5% en el 3º y al 55,1% en el 4º. Entre los Gram-negativos el germen más frecuentemente aislado fue *E. coli* que mantuvo una frecuencia estable a lo largo de los años (alrededor del 10%).

En el “Grupo Castrillo” entre 1995-97 (Tabla-II) los Gam-positivos supusieron el 73,3% de los aislamientos y el EGB fue responsable del 51% de los mismo, con una frecuencia similar los tres años. Entre los Gram-negativos predominó *E. coli* con una incidencia del 12,1% y una tendencia ligeramente decreciente. El EGB por si solo tuvo una incidencia del 1,3‰ superior a lo comunicado por otros autores (6, 12), aunque inferior al 3,7‰ observado por Doménech y cols. entre 1991-93 (13) y al 3,2‰ comunicado por Weisman et al. en 1992 (14).

Este aumento de la infección por EGB está en relación con la tasa de colonización vaginal materna en el momento del parto. En USA (15, 16) oscila entre el 10-29 % y en España (17-19) entre el 7,1 y el 16,5%. Se calcula que entre el 50-75% de RN de madres portadoras vaginales de EGB se colonizan por dicho germen y el 1-2% de ellos desarrollan enfermedad invasiva (20). Cuando concurren determinados factores obstétricos (prematuridad, rotura de membranas superior a 18 horas, fiebre intraparto), la tasa de enfermedad asciende al 12-15% (9). Parece que el factor decisivo para que se produzca la enfermedad invasiva fetal/neonatal es la falta de anticuerpos tipoespecíficos en la madre.

## **MORTALIDAD**

La mortalidad de la sepsis vertical es variable de unos años a otros pero sigue siendo elevada. En el HCA (4) entre 1976-95 fue del 17,6 % (28 exitus de 169 sepsis) pero con variaciones importantes al valorarla evolutivamente (Fig. 3). Fue del 27,6% en el primer quinquenio, del 18,2% en el 2º, del 5,6% en el 3º ( $p<0.05$ ) y del 16,5% en el 4º. En el “Grupo Castrillo” entre 1995-97 la mortalidad global observada fue del 8,7% (45 exitus de 515 sepsis) siendo practicamente la misma en los 3 años que duró el estudio. La mortalidad es mucho más elevada para los menores de 1500 grs que para los de peso superior y así en el grupo Castrillo entre 1995-97 fue del 30,6% para los de peso<1500 grs y del 5,3% para el resto ( $p<0.001$ ).

Por patógenos, la mortalidad es mayor en las sepsis verticales por Gram-negativos. En el estudio del HCA (4) la mortalidad por Gram-negativos fue del 24% frente al 13% de los Gram-positivos. Las sepsis por EGB tuvieron una mortalidad del 17% pero con tendencia francamente descendente, ya que fue del 100% en el primer quinquenio, del 33% en el 2º, del 18% en el 3º y del 7% en el 4º. En el estudio del “Grupo Castrillo” la mortalidad por EGB fue del 7%, frente al 10,5% del resto de patógenos.

### **PROFILAXIS**

La prevención de la sepsis bacteriana vertical se plantea ante la frecuencia de la misma y la morbimortalidad que produce. Pero además, el hecho de que más del 50% de las sepsis verticales sean debidas al EGB justifica el que las estrategias de profilaxis desarrolladas se basen fundamentalmente en la detección de gestantes portadores de este germen en vagina y recto y el tratamiento antibiótico de las mismas.

Existe acuerdo en que el tratamiento se debe realizar durante el parto y para que sea eficaz han de transcurrir al menos 2 horas entre la 1ª administración de antibiótico y la finalización del parto y que la eficacia aumenta cuando se han dado al menos 2 dosis de antibiótico antes de acabar el parto (21).

Un aspecto debatido y todavía no bien resuelto, es decidir que embarazada debe recibir antibióticos intraparto. Está claro que este tratamiento no debe administrarse a todas las embarazadas de forma general (por el riesgo de reacciones adversas y el elevado coste que supondría), sino solamente a aquellas con riesgo de infección. En la actualidad el concepto “riesgo de infección” comprende a todas las mujeres colonizadas al final de la gestación por EGB independientemente de que presenten o no otros factores de riesgo (parto prematuro espontáneo, rotura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto, etc) ya que el EGB puede ser transmitido en ausencia de estos (en el estudio del “Grupo Castrillo” sobre 367 sepsis verticales, en el 39% de los casos no existían factores riesgo).

En nuestro país, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Española de Neonatología y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica han consensuado unas recomendaciones de profilaxis, basadas fundamentalmente en las de la CDC emitidas en 1996, con pequeñas variaciones (22) y que se resumen en lo siguiente:

1. Se recomienda **estudiar la colonización por EGB** en todas las embarazadas entre las 35-37 semanas de gestación. Si el cultivo es positivo, el 100% de los cultivos serán positivos en el momento del parto, si esta se produce con un intervalo inferior a 5 semanas.

## 2. ¿A quién se ofrecerá la profilaxis?

- A todas las gestantes colonizadas independientemente de la edad gestacional y de la existencia o no de factores riesgo.

- Cuando no se conoce el estado de colonización se ofrecerá la profilaxis en caso de: a) parto antes de la 35ª semana de gestación; b) si se ha detectado bacteriuria por EGB durante la gestación; c) si existe antecedente de un hijo previo afecto de sepsis a EGB (ello indica que la gestante no es productora de anticuerpos tipospecíficos); d) si están presentes factores de riesgo (fiebre intraparto  $<38^{\circ}\text{C}$  y/o rotura de membranas mayor de 18 horas).

3. ¿Qué pauta de profilaxis aplicaremos?. Se recomienda aplicar desde el inicio de la dinámica del parto o la rotura de las membranas ovulares una de las siguientes pautas:

- Penicilina G sódica: 5.000.000 UI por vía intravenosa, seguidas de 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el expulsivo.
- Ampicilina: 2 grs por vía intravenosa, seguidos de 1 gr cada 4 horas hasta el expulsivo.

Es preferible la utilización de penicilina, pues el empleo sistemático de ampicilina favorece la aparición de gérmenes resistentes y el aumento de sepsis neonatal por *E. coli*.

En caso de alergia conocida a los antibióticos betalactámicos se recomienda emplear:

- Eritromicina: 500 mgs por vía intravenosa cada 6 horas ó
- Clindamicina: 900 mgs por vía IV cada 8 horas

Se postula que la generalización en el uso de estas pautas puede dar como resultado un incremento en las infecciones neonatales por gérmenes resistentes a la penicilina o ampicilina. Aunque existen muchos hospitales del país que utilizan este protocolo o similar no existen informaciones que lo corroboren. En este sentido el “Grupo Castrillo” en la Reunión Anual de este año ha decidido retomar el estudio de la sepsis neonatal vertical, que había concluido en el año 1997, para verificar la eficacia de la profilaxis en la disminución de la infección perinatal por EGB y precisar si ello repercute en un incremento de infecciones por bacterias gram-negativas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO (eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W.B Saunders Co., Philadelphia 1990:601-656.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del recién nacido. En: Crespo Hernández M (ed). Libro del Año. Pediatría. Saned SA. Madrid 1994:123-169.
3. "Grupo Castrillo". Resultados del estudio colaborativo multicéntrico de la S.E.N. en infección neonatal. Memoria 1996-97 de la Sociedad Española de Neonatología(SEN). Ed. Mediprint, 1997: 17-43.
4. Coto Cotallo GD, López Sastre JB, Fernández Colomer B. y cols. Sepsis vertical neonatal. Variaciones en un período de 20 años. Libro de Ponencias del Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Cádiz: 1997, p. 381.
5. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Sepsis de transmisión vertical. An Esp Pediatr, 1997; Suppl. 97:63-66.
6. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1996; 129:72-80.
7. Isaacs D, Moxon ER. Neonatal infections. Pathogenesis and epidemiology. Butterworth-Heinemann. Oxford 1991:1-12
8. Salcedo Abizanda S, Fina Martí A, Perapoch López J, y cols. Factores obstétricos de riesgo e infección perinatal. An Esp Pediatr 1994; 40 (suppl.60):6-8.
9. Andreu Domínguez A, Salcedo Abizanda S, Heredia Prim F, y cols. Características de la transmisión vertical madre-feto del estreptococo del grupo B. An Esp Pediatr 1997; 46:383-388.
10. Feedman RM, Ingram DL, Gross I et al. A half century of neonatal sepsis at Yale. Am J Dis Child 1981; 135:140-144.
11. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. Pediatr Infect Dis J 1990; 9:819-825.
12. Baker CJ. Group B streptococcal infections in neonates. Pediatr Rev 1979; 1:5-15



13. Doménech E, Padilla MC, Igea M y cols. Profilaxis de la infección neonatal. *An Esp Pediatr* 1994; 40 (suppl 60): 11-16.
14. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early onset group B streptococcal sepsis: A current assesment. *J Pediatr* 1992; 121: 428-433.
15. Gentry YM, Hillier SL, Echenbach DA. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay test for detection group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1991; 78:397-401.
16. Yancey MK, Clark P, Armer T, Duff P. Use of a DNA probe for the rapid detection of group B streptococci in obstetrics patients. *Obstet Gynecol* 1993; 81:635-639.
17. Hervas JA, González L, Gil J, et al. Neonatal group B streptococcal infection in Mallorca (Spain). *Clin Infect Dis* 1993; 16:714-716.
18. De Cueto M, Sánchez MJ, Molto L, et al. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal streptococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:810-812.
19. Juncosa Morros T, Muñoz Almagro C, Gené Giralt A, y cols. Infecciones neonatales por *Streptococcus agalactiae*. *An Esp Pediatr* 1996; 45:153-156.
20. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137:524-530.
21. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión vertical. *Bol Pediatr* 1999; 39:3-12.
22. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología. Documento de consenso: Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B.

**Tabla I.** Evolución de la etiología de la sepsis vertical en el Hospital Central de Asturias en un periodo de 20 años (1976-95)

***SEPSIS VERTICAL 1976-95***

***Etiología. Cambios evolutivos***

	76-80 Nº (%)	81-85 Nº (%)	86-90 Nº (%)	91-95 Nº (%)
<b>GRAM (-)</b>	14 (48,3)	20 (35,7)	8 (20,0)	8 (16,3)
<i>Klebsiella</i>	6 (20,7)	9 (16,1)	1 (2,5)	0 (0,0)
<i>E. coli</i>	4 (13,8)	5 (8,9)	4 (10,0)	5 (10,2)
<i>Enterobacter</i>	2 (6,9)	3 (5,4)	1 (2,5)	0 (0,0)
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (4,1)
<i>Serratia</i>	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Otros	1 (3,4)	1 (1,8)	1 (2,0)	1 (2,0)
<b>GRAM (+)</b>	15 (51,7)	36 (64,3)	32 (80,0)	41 (83,7)
EGB	1 (3,4)	9 (16,1)	11 (27,5)	27 (55,1)
<i>S. epidermidis</i>	3 (10,3)	12 (21,4)	6 (15,0)	5 (10,2)
<i>S. aureus</i>	4 (13,9)	6 (10,7)	5 (12,5)	1 (2,0)
<i>E. faecalis</i>	2 (6,9)	2 (3,6)	5 (12,5)	3 (6,1)
<i>L. monocytogenes</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	4 (8,2)
Otros	5 (17,2)	7 (12,2)	4 (10,2)	1 (2,0)

**Tabla II.** Evolución de la etiología de la sepsis vertical en el “Grupo Castrillo” en un periodo de 3 años (1995-97).

TABLA II. SEPSIS VERTICAL COMPROBADA (95 - 97)

Etiología								
		<u>Nº RNV</u>		<u>Nº SEPSIS</u>		<u>%</u>		
		203.288		515		2,5		
PATOGENO	TOTAL (N = 521) <sup>(1)</sup>		95 (N = 150)		96 (N = 172)		97 (N = 195)	
	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%
<b>GRAM - POSITIVOS</b>	<b>413</b>	<b>79,3</b>	<b>120</b>	<b>77,9</b>	<b>138</b>	<b>80,2</b>	<b>155</b>	<b>79,5</b>
EGB ( <i>S. agalactiae</i> )	<b>266</b>	<b>51,1</b>	80	51,9	89	51,7	97	49,7
<i>E. faecalis</i>	<b>44</b>	<b>8,4</b>	11	7,1	15	8,7	18	9,2
Otros estreptococos	<b>43</b>	<b>8,2</b>	11	7,1	10	5,8	22	11,3
<i>S. epidermidis</i>	<b>26</b>	<b>5,0</b>	11	7,1	7	4,1	8	4,1
Otros EC (-)	<b>10</b>	<b>1,9</b>	1	0,6	6	3,5	3	1,5
<i>S. aureus</i>	<b>13</b>	<b>2,5</b>	3	1,9	6	3,5	4	2,1
<i>L. monocytogenes</i>	<b>7</b>	<b>1,3</b>	2	1,3	3	1,7	2	1,0
Otros	<b>4</b>	<b>0,8</b>	1	0,6	2	1,2	1	0,5
<b>GRAM - NEGATIVOS</b>	<b>108</b>	<b>20,7</b>	<b>34</b>	<b>22,1</b>	<b>34</b>	<b>19,8</b>	<b>40</b>	<b>20,5</b>
<i>E. coli</i>	<b>63</b>	<b>12,1</b>	22	14,3	21	12,2	20	10,3
<i>Klebsiella</i>	<b>12</b>	<b>2,3</b>	2	1,3	2	1,2	8	4,1
<i>H. influenzae</i>	<b>7</b>	<b>1,3</b>	4	2,6	2	1,2	1	0,5
<i>Enterobacter</i>	<b>3</b>	<b>0,6</b>	0	0,0	2	1,2	1	0,5
<i>Pseudomona</i>	<b>4</b>	<b>0,8</b>	1	0,6	1	0,6	2	1,0
Otros	<b>19</b>	<b>3,6</b>	5	3,2	6	3,5	8	4,1

<sup>(1)</sup> Hubo 515 sepsis y 521 gérmenes ya que en 6 sepsis de 1995 se aislaron 2 gérmenes

# *SEPSIS VERTICAL 1976-95*

## *Incidencia evolutiva*

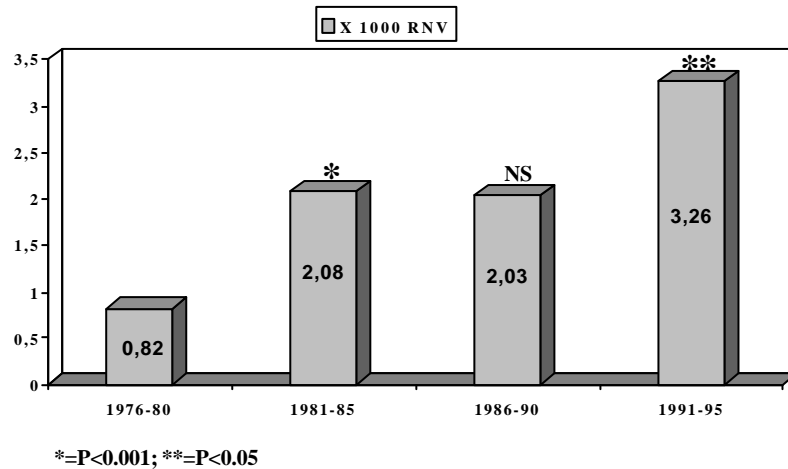


Figura 1.

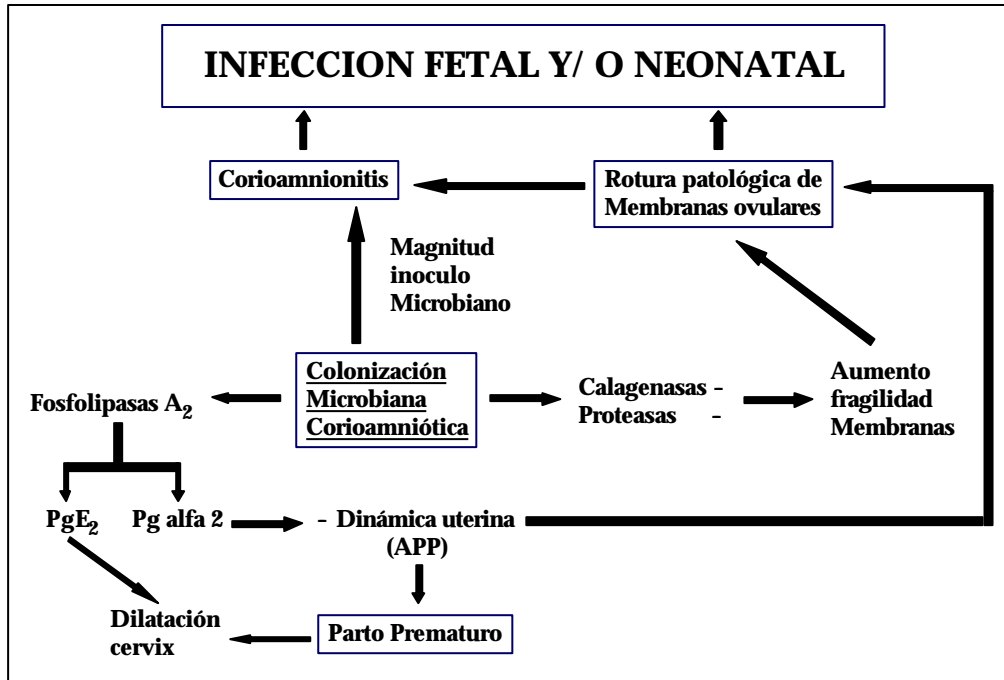


Figura 2.

***SEPSIS VERTICAL 1976-95***  
***Mortalidad evolutiva***

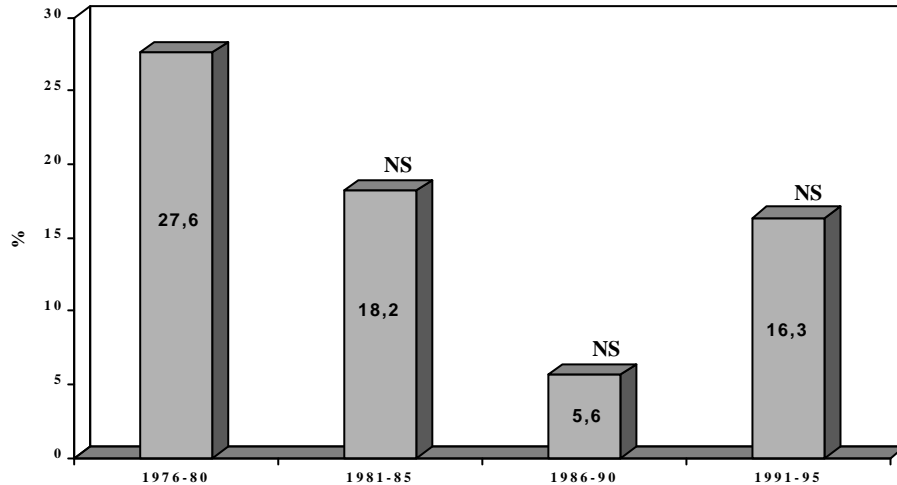


Figura 3.