

Casos Clínicos

Meningitis Neonatal Precoz causada por transmisión vertical de *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido en parto prematuro con rotura prematura de membranas

Alfredo Ovalle, Mirna García, Francisco Oda, Sebastián Alvarado y María Angélica Martínez.

1. Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Santiago, Chile Hospital San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

2. Programa de Microbiología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Se comunica el caso de un recién nacido producto de un parto prematuro con rotura prematura de membranas, que desarrolló precozmente meningitis neonatal por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido. Los cultivos en líquido céfalo raquídeo y sangre neonatal fueron tempranamente positivos para esta bacteria. No obstante no aislarse este microorganismo en la madre, los hallazgos de la biopsia placentaria y la precocidad de la infección neonatal son determinantes en señalar que se trató de infección intraamniótica con transmisión vertical al neonato. La meningitis neonatal fue tratada con meropenem y el niño se dio de alta en buenas condiciones después de 41 días de hospitalización. Las guías perinatales actuales, preconizan el tamizaje de muestras vaginales para la prevención del parto prematuro y de los resultados adversos asociados a infección bacteriana ascendente durante el embarazo.

PALABRAS CLAVE meningitis neonatal, *Escherichia coli* BLEE +, parto prematuro.

SUMMARY

We report the case of a newborn resultant of premature delivery with premature rupture of membranes, which developed early-onset neonatal meningitis caused by transmission of *Escherichia coli* producer of beta-lactamasa of spectrum extended. Cultures in cerebrospinal fluid and neonatal blood were early positive for this bacterium. Although this microorganism is not isolated in the mother, the findings of the placenta biopsy and the precocity of the neonatal infection are determinant in indicating that it was an intraamniotic infection with vertical transmission to the neonate. Neonatal meningitis was treated with meropenem and the child was discharged in good condition after 41 days of hospitalization. The current perinatal guidelines support the screening of vaginal samples for the prevention of preterm birth and the adverse outcomes associated with ascending bacterial infection during pregnancy.

KEY WORDS: neonatal meningitis, *Escherichia coli* BLEE +, premature delivery

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es el principal contribuyente de la morbilidad/mortalidad perinatal, de las complicaciones a largo plazo neurológicas y respiratorias del neonato y de los costos elevados por la prolongada atención que suelen tener los niños prematuros en las unidades de cuidados intensivo neonatales (UCIN) (1-3). Su frecuencia ha aumentado (4), especialmente por el incremento del parto prematuro asociado con infecciones bacterianas que ascienden desde la vagina (5,6).

Las infecciones neonatales precoces la mayoría de las veces son congénitas y corresponden a infecciones bacterianas ascendentes (IBA) presentes en el parto prematuro (5). Las más frecuentes son causadas por *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus* del grupo B (SGB) y por *Escherichia coli* (7,8). Corresponde al obstetra la prevención del parto prematuro y de los resultados adversos perinatales en estos casos (9,10). Para hacer la prevención de estos daños, la recomendación actual es cribado de muestras vaginales que incluya examen microscópico directo al fresco, tinción de Gram, cultivo en agar sangre y cultivo con medio enriquecido-selectivo para SGB, tomadas a todas las embarazadas entre las 35 y 37 semanas y en la población de riesgo a las 15, 25 y 35 semanas de embarazo para la pesquisa preferentemente de estas bacterias (9,10).

El caso clínico presentado corresponde a una meningitis neonatal precoz, de aparición el primer día de vida por *E.coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE +) en un parto prematuro con rotura prematura de membranas (RPM).

CASO CLÍNICO

Madre, PAUM, nacionalidad colombiana, 37 años, múltipara de un parto por cesárea, residente en Chile desde el 4/2/17 con 25 semanas de embarazo. Tuvo un control en Consultorio. Prueba de tolerancia a la glucosa (80-145 mg/dl) a las 30 semanas, compatible con diabetes gestacional controlada con dieta. Se hospitalizó el 4/4/17, con embarazo 32,6 semanas y RPM. Exámenes: glicemia 141 mg/dL, proteína C reactiva (PCR) 2,1mg/dL, urocultivo(-), glóbulos blancos (GB) 7.310.

Se manejó con penicilina sódica 5 millones cada 6h IV, metronidazol 500 mg cada 8h IV, gentamicina 160 mg al día IV, por 72h; betametasona 12 mg x día x 48h. Se mantuvo conducta expectante por 60h, y

permaneció afebril. A las 33,2 semanas, por sospecha de corioamnionitis (GB 16.800, PCR 5,7 mg/dL) y estado fetal no tranquilizador (taquicardia fetal, 180 latidos x minuto, variabilidad moderada, desaceleraciones precoces) y meconio, se indicó cesárea de urgencia el 7/4/17. Se obtuvo recién nacido (RN) masculino, con 2350 grs. de peso, apgar 2,8 al minuto y 5 minutos. Líquido amniótico de muy mal olor.

En el puerperio, se continuó terapia antibiótica con penicilina sódica 5 millones cada 6h IV, metronidazol 500 mg cada 8h IV, gentamicina 160 mg al día IV por 48h. La evolución puerperal fue sin infecciones. Alta de la madre al cuarto día en buenas condiciones.

Biopsia placentaria 07/04/17: Placenta de tercer trimestre de pretérmino, corioamnionitis aguda y funisitis aguda.

Neonato, MUU, ingresó a UCIN. Por antecedentes, de trabajo de parto prematuro con RPM latencia 60 hrs y sospecha de infección connatal, se indicó amikacina-ampicilina, previa toma de hemocultivos y luego se cambió a cefotaxima-ampicilina por gravedad del cuadro. Por fiebre y apneas el primer día, se diagnosticó meningitis corroborada por punción lumbar: LCR turbio, glucosa < 20 mg/dL, bacilo Gram (-), recuento celular 9.300; hemocultivos (2) y cultivo de LCR *E.coli* BLEE (+), sensible a antibióticos carbapenémicos y aminoglucósidos. Se cambió a meropenem usado por 21 días. A las 72h de tratamiento antibiótico el cultivo de LCR resultó negativo. Evolución clínica y de laboratorio rápida con mejoría al alta.

Ingresó con convulsiones tratadas con fenobarbital, desapareciendo posteriormente. A los 3 días, la tomografía axial computarizada sin contraste de cerebro reveló colecciones líquidas y edema; el electroencefalograma mostró períodos de supresión > de 10 segundos. Se concluyó síndrome hipotónico central y síndrome piramidal.

Alta luego de 41 días en Neonatología, en buenas condiciones generales, tratamiento con fenobarbital. A los 80 días del nacimiento, el niño está sano sin secuelas.

Diagnósticos: RN término 40 semanas, adecuado para la edad gestacional. Meningitis bacteriana por *E. coli* BLEE +. Síndrome convulsivo. Hemorragia intracraneana grado I.

DISCUSIÓN

El caso clínico presentado corresponde a una meningitis neonatal precoz, de aparición el primer día de vida por *E. coli* BLEE + en un parto prematuro con

RPM. A pesar de no aislarse este microorganismo en la madre, la presencia de corioamnionitis materna, los hallazgos de la biopsia placentaria y la precocidad de la infección neonatal son muy sugerentes que se trató de infección intraamniótica con transmisión vertical del microorganismo desde la madre al neonato. En la literatura, los casos descritos de meningitis neonatal precoz por *E. coli* resistente a los antibióticos betalactámicos (11-13) en embarazo de pretérmino y RPM son aislados y en nuestro país es el primer reporte que describe esta infección.

Las infecciones neonatales precoces la mayoría de las veces corresponden a infecciones bacterianas congénitas que ascienden desde la vagina y que están presentes en el parto prematuro (6). Las más frecuentes son por SGB y por *E. coli* (7,8). Corresponde al obstetra la prevención del parto de pretérmino y de los resultados adversos perinatales en estos casos.

El Ministerio de Salud (Ordinario 1031, 23/03/2017) con el aporte del recurso cultivo selectivo para cribado de SGB en pacientes de riesgo y la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (reunión clínica en Hospital Padre Hurtado 26.04.2017) "*Streptococcus agalactiae* o *E. coli* grupo B y otras IBA en Obstetricia, visión de SOCHOG", están empeñados en prevenir las consecuencias de la infección perinatal por SGB y de otros resultados adversos causados por esta bacteria y de otras bacterias ascendentes de la vagina, preconizando la toma de flujo vaginal, que incluye examen directo al fresco, tinción de Gram, cultivo en agar sangre y cultivo con medio enriquecido-selectivo para SGB, a todas las embarazadas entre las 35 y 37 semanas. En aquéllas con factores de riesgo de infección, además toma de muestra a las 15 y 25 semanas para evitar el aborto y el parto prematuro respectivamente.

Con este manuscrito reafirmamos la importancia de detectar no sólo SGB, sino también *E. coli* y otros microorganismos existentes en vagina y región anoperineal, causantes de parto prematuro y de resultados adversos perinatales, en embarazadas de riesgo (14).

Los antibióticos β -lactámicos son antimicrobianos de acción bactericida, que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. La producción de enzimas con capacidad hidrolítica de antibióticos β -lactámicos, ó beta-lactamasas, es el principal mecanismo de resistencia a estos antibióticos en bacilos gramnegativos (15).

Las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), con capacidad de hidrolizar cefalosporinas de

tercera generación, aparecieron en Europa en la década de 1980s (15). Se postula que el uso de nuevos β -lactámicos y especialmente de cefalosporinas de tercera generación facilitan los procesos de selección, diseminación y diversificación (16).

La primera familia de BLEEs se generó por mutaciones puntuales en los genes que codifican las BLEE clásicas: TEM-1, TEM-2 y SHV-1 (15). En 1989 se describió simultáneamente en Europa y Sud América una segunda familia de BLEE, denominadas CTX-M. Actualmente más del 60% de las BLEE corresponden a variantes de CTX-M. *E. coli* CTX-M han sido descritas en casos de meningitis neonatal en Francia y Algeria (11). Desafortunadamente en este caso no se pudo tipificar la cepa.

Se estima que anualmente se producen más de 1,4 millones de casos de muerte neonatal en el mundo, debido a infecciones invasoras, sepsis y meningitis neonatal (17). *E. coli* constituye la segunda causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatal después de *S. agalactiae* (18). La vigilancia activa de las infecciones invasoras indica que la prevalencia de *E. coli* ha aumentado en los últimos años, como asimismo la frecuencia de resistencia a ampicilina (19). Esto último podría relacionarse con el cambio en las prácticas de la profilaxis intraparto para evitar infecciones invasoras tempranas por SGB (7,19).

La conducta local en el manejo de la RPM del embarazo de pretérmino, preconiza el uso de las asociaciones, penicilina sódica, metronidazol y gentamicina o clindamicina, gentamicina (20,21), esquemas basados en la microbiología aislada de la cavidad amniótica en pacientes del Hospital Clínico San Borja Arriarán con esta condición (22). La evolución favorable de la meningitis neonatal en este caso, se debió principalmente al diagnóstico precoz y al tratamiento antibiótico oportuno establecido por protocolos de manejo de meningitis por *E. coli* BLEE + en Neonatología. Pero es razonable pensar además la participación de la gentamicina, usada como protocolo local en el manejo de la RPM de pretérmino.

Se concluye que el caso presentado, sustentado por datos clínicos de la madre, del neonato, exámenes realizados y biopsia placentaria, corresponde a un parto prematuro con RPM asociado con IBA por *E. coli* BLEE + y transmisión vertical de esta infección al neonato. A pesar de que esta bacteria productora de betalactamasa de espectro extendido suele presentar alta virulencia, la infección neonatal tuvo una

evolución satisfactoria por las oportunas medidas terapéuticas tomadas.

Se recomienda el uso racional de los antibióticos betalactámicos especialmente cefalosporinas de tercera generación para evitar el incremento de las infecciones por *E. coli* BLEE +.

Es necesario el estricto cumplimiento de las normas establecidas por las autoridades de Salud para la prevención de los resultados adversos asociados a infección bacteriana ascendente durante el embarazo.

REFERENCIAS

1. WHO | The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. 12/1/2016.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84. Review.
3. Ovalle A, Kakarieka E, Díaz M, García Huidobro T, Acuña MJ, Morong K, et al. Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77: 263-70.
4. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 773-82. Review.
5. Joergensen JS, Kjær Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2173-91
6. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chile* 2012;140:19-29.
7. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6) pii: e20162013
8. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27:21-47.
9. Ovalle A, Martínez MA. CAPÍTULO 30 "Infección genital" Libro "Selección de temas en Ginecoobstetricia Tomo II" Guzmán E (Ed), Editorial Publímpacto, 2007 Páginas 875-923
10. Ovalle A. Guía Perinatal. Ministerio de Salud. Julio 2015. Capítulo XVII: "Infecciones cérvicovaginales. Infecciones urinarias durante el embarazo". Pags 206-223
11. Boyer-Mariotte S, Duboc P, Bonacorsi S, Lemeland J-F, Bingen E, Pinquier D. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* in fatal neonatal meningitis: failure of empirical chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1472-4.
12. Birgy A, Mariani-Kurkdjian P, Bidet P, Doit C, Genel N, Courroux C, et al. Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains involved in maternal-fetal colonization: prevalence of *E. coli* ST131. *J Clin Microbiol*. 2013;51:1727-32
13. Iqbal J, Dufendach KR, Wellons JC, Kuba MG, Nickols HH, Gómez-Duarte OG, et al. Lethal neonatal meningitis caused by multi-drug resistant, highly virulent *Escherichia coli*. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(6):461-6.
14. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, García Mirna, Salinas A. Sepsis neonatal precoz causada por transmisión vertical de *Morganella morganii*, en un embarazo de término. *Rev Med Chile*. 2009; 137: 1201-4
15. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1131-36.
16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -Lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
17. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014; 68 (Suppl 1: S24-32)
18. Holt DE, Halket S, de Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F85-F89.
19. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008; 121: 689-26.
20. Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Giglio S, Bianchi R, Poblete P, Díaz L, et al. Antibiotic treatment of patients with term premature rupture of membranes: A randomized clinical trial. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998; 3: 1-8
21. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, Gómez R, Rubio R, Valderrama O, et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective,

- randomized, controlled study. *Journ Mat Fet Neonat Med* 2002;12:35-41
22. Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Kakarieka E, Fuentes A, Aspillaga C, et al. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados materno neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Med Chile* 2005; 133: 51-61
-