ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol 1, Nº 2 (2013): Número Extraordinario 1, ISSN 2255-0895

Infección Neonatal por Streptococcus agalactiae. Revisión y actualización sobre la prevención

Martín-Mora Bermudez P[(1)], Pérez Santos MJ[(2)], Moreno Campoy EE[(3)], Mérida de la Torre FJ[(2)]

[(1)] UGC Pediatría Campo de Gibraltar; [(2)] UGC Laboratorio y Medicina Preventiva. Área de Gestión Sanitaria Serranía
[(3)] UGC Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Serranía

Resumen

La sepsis puerperal se asoció clásicamente con la morbimortalidad materna y la de sus hijos recién nacidos. El recién nacido se coloniza por *Streptococcus agalactiae* (EGB) a su paso por el canal del parto contaminado, intraútero tras la rotura de membranas o, menos frecuentemente por vía ascendente, aun con las membranas íntegras. Actualmente, la prevalencia de mujeres portadoras de EGB es de un 23,70%. Durante los últimos años se ha conseguido una caída progresiva en la incidencia y mortalidad de la infección neonatal por EGB. Se ha pasado de una tasa de letalidad del 50% en los años 70 al 4-6% en la actualidad. Desde que se identificó la colonización materna como el principal riesgo para la aparición de la sepsis, entre los años 80 y la primera mitad de la década de los 90, se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos bien diseñados que concluyeron en la utilidad de la administración de antibióticos durante el parto. Más adelante se introdujo el cribado universal de las embarazadas y se avanzó en la estandarización de la profilaxis antibiótica intraparto. Sin embargo, a pesar de la mejora alcanzada, se estima actualmente unos 1200 casos anuales de enfermedad por EGB en EEUU y en nuestro medio se alcanza una incidencia de 0,34 por mil nacidos. La revisión de la literatura detecta aspectos pendientes como la prevención de la enfermedad en prematuros, la prevención de la sepsis tardía por EGB, el desplazamiento de la etiología de la sepsis o el incremento de resistencias que abren nuevos interrogantes, así como la implantación de una vacuna efectiva que consiga zanjar la sepsis neonatal por EGB.

PALABRAS CLAVE: SEPSIS, STREPTOCOCCUS GRUPO B, STREPTOCOCCUS AGALACTIAE.
KEYWORDS: SEPSIS, STREPTOCOCCUS GRUPO B, STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Forma de citar este artículo: Martín-Mora Bermudez P, Pérez Santos MJ, Moreno Campoy EE, Mérida de la Torre FJ. Infección Neonatal por Streptococcus agalactiae. Revisión y actualización sobre la prevención. Revista Médica Digital, Vol. 1, Nº 2 (2013): Número Extraordinario 1. Sepsis Neonatales; (3).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol 1, Nº 2 (2013): Número Extraordinario 1, ISSN 2255-0895

Introducción

La sepsis puerperal se asoció clásicamente con la morbilidad y mortalidad maternas que diezmaron durante siglos a las madres y a sus hijos recién nacidos.

Las observaciones de Semmelweiss relacionaron una disminución de las sepsis puerperales con el lavado de manos antes de examinar a las parturientas y tras haber realizado las autopsias a puérperas fallecidas[1]. De esta forma sentó las bases de la transmisión infecciosa que Pasteur probó años después[2]. El uso de antibióticos, primero sulfamidas y posteriormente penicilina consiguieron disminuir drásticamente la mortalidad.

Fue Rebecca Lancefield[3] quien identificó como causante de la fiebre puerperal al Streptococcus agalactiae, coco gram positivo hemolítico, al que clasificó como Streptococcus del grupo B. Este microorganismo expresa un factor de virulencia constituido por el polisacárido capsular que le divide en nueve serotipos (Ia, Ib, II, III, IV,V,VI, VII y VIII), cada uno de ellos antigénica y estructuralmente distintos. Baker observó que el tipo III es el causante de la mayoría de los casos de enfermedad neonatal[4]. Observaciones posteriores pusieron de manifiesto que la protección conseguida por vacunas frente a los polisacáridos purificados, aunque seguras e inmunogénicas, es específica para cada serotipo, y por tanto no ofrecen protección universal[5].

Por otro lado existen factores inmunológicos del recién nacido que impiden responder a la infección: existe una limitación intrínseca de la capacidad medular de producir leucocitos, así como una tendencia al agotamiento de las reservas medulares y aún defectos funcionales que impiden la respuesta efectiva: alteraciones en la adherencia al endotelio, en la quimiotaxis y en la destrucción bacteriana, que se compensan parcialmente con una vida media más larga[6]. Además, la vérnix caseosa contiene proteínas capaces de facilitar la opsonización y de inhibir la actividad proteasa y por tanto útiles en las funciones de respuesta del huésped, pero es escasa en el prematuro[7].

EGB forma parte de la flora comensal intestinal y coloniza vagina y periné de forma intermitente, transitoria o permanente. Además de infecciones en el recién nacido, EGB es causa de infección en gestantes y puérperas y en adultos con patología subyacente (diabetes, neoplasias, inmunosupresión). En gestantes, puede causar infecciones urinarias, infección intrauterina (corioamnionitis) y en el posparto (endometritis). El recién nacido se coloniza por EGB a su paso por el canal del parto contaminado, intraútero tras la rotura de membranas o, menos frecuentemente por vía ascendente, aun con las membranas íntegras[7,8]. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos de madres portadoras son colonizados por EGB[9], mientras que de los recién nacidos de madres en que EGB no se detecta por cultivo están colonizados solo en el 5%[7,10]. Un elevado grado de

Forma de citar este artículo: Martín-Mora Bermudez P, Pérez Santos MJ, Moreno Campoy EE, Mérida de la Torre FJ. Infección Neonatal por Streptococcus agalactiae. Revisión y actualización sobre la prevención. Revista Médica Digital, Vol. 1, Nº 2 (2013): Número Extraordinario 1. Sepsis Neonatales; (3).

colonización vaginal se considera un factor de riesgo de colonización y de infección neonatal precoz[7]. En nuestro medio la prevalencia de portadoras es de un 23,70%[11].

Actualmente, se considera sepsis vertical precoz por EGB, aquella que se manifiesta en las primeras 72 horas de vida del recién nacido. El 99% de las sepsis precoces por EGB se presentan durante las primeras 24 horas de vida y cursa con septicemia, neumonía o meningitis. Aproximadamente en un 25% de las ocasiones ocurre en prematuros[11]. La estrategia de prevención está basada en la aplicación de profilaxis antibiótica intraparto (PAI). En ausencia de medidas de prevención entre un 1- 2% de los recién nacidos colonizados desarrollan una infección neonatal precoz. La mortalidad que en los años 70 alcanzaba el 50% hoy se ha reducido al 4-5%. Según el Grupo Castrillo la mortalidad por EGB es del 10,5%, siendo el 0% en recién nacidos a término y del 100% en menores de 1500g[12]. Las consecuencias de la infección pueden extenderse más allá del periodo neonatal con secuelas como pérdidas de audición o de visión o retraso mental y hasta un 30% de los afectados por meningitis sufren daño neurológico.

La infección por EGB que debuta por encima de las 72 horas de vida, se denomina infección neonatal tardía. Esta infección, habitualmente cursa con bacteriemia y frecuentemente con meningitis. La estrategia de prevención basada en la aplicación de profilaxis antibiótica intraparto no es efectiva para prevenir la infección neonatal tardía. Más del 50% de los recién nacidos que presentan infección neonatal tardía nacen de madres no colonizadas Actualmente la fuente de contagio en este tipo de infección no está clara y no existe ninguna estrategia que permita su prevención[13].

En España, según datos del Grupo Castrillo, la incidencia de infección neonatal ha bajado de 1,25 casos/1000 nacidos vivos en el año 1996 a 0,34 casos/1000 nacidos vivos en 2011[12].

Son varios los factores obstétricos que favorecen que el recién nacido desarrolle la infección[9]. Entre ellos cabe destacar: el parto pretérmino (<37semanas de edad gestacional), rotura de membranas prolongada más de 18 h, la presencia de fiebre intraparto (>38°C), colonización vagino-rectal por EGB, bacteriuria por EGB durante el embarazo y haber tenido un hijo anterior afectado por infección por EGB, que indica bajos niveles de anticuerpos en la madre frente a la cepa colonizadora.

Prevención de la infección neonatal por EGB

En La ausencia de anticuerpos frente al antígeno polisacárido tipo específico frente a la cepa colonizante es un factor esencial para el desarrollo de la infección neonatal.

En los últimos 25 años se ha demostrado que la administración de PAI, usando penicilina o ampicilina, es muy efectiva para prevenir la transmisión madre-feto de EGB y para proteger al recién nacido[13]. La cefazolina es una alternativa útil en pacientes con hipersensibilidad moderada a los betalactámicos.

La eficacia de otros antibióticos no ha sido probada en ensayos clínicos y hay

pocos datos sobre la efectividad de la eritromicina, la clindamicina y la vancomicina para alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido amniótico. Por ello, solo se considera como PAI adecuada la efectuada con penicilina, ampicilina o cafazolina[13].

La pauta de administración intraparto de ampicilina y penicilina ha sido ampliamente discutida. La recomendación actual es administrar PAI durante 4 horas o más antes del parto[13].

La administración de PAI a las madres colonizadas ha reducido la infección neonatal por EGB de 1,25 casos por 1000 a 0,34 casos por 1000 en el global, es decir, a un caso por cada tres mil recién nacidos vivos. Esto representa un descenso en torno al 70%. Son las tasas más bajas de sepsis por EGB en los países con protocolo para las sepsis de transmisión vertical y similares al Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (CDC) en los Estados Unidos. En cuanto a las sepsis por EGB en < 1.500 g, ha pasado de 7,2°/°° a 2,15°/°° casos[11,12].

Con el objetivo de identificar a las mujeres candidatas a recibir PAI se aplicaron dos estrategias[14]:

1. Realizar cultivo de exudado rectal y vaginal a las 35-37 semanas de gestación y ofrecer profilaxis intraparto a todas las portadoras de EGB.

2. Identificar a las candidatas a profilaxis antimicrobiana detectando los factores de riesgo, en este caso sin realizar cultivo.

Ambas se mostraron igualmente válidas, pero estudios posteriores[15,16] han puesto de manifiesto que la probabilidad de prevenir la transmisión de EGB y de recibir la profilaxis antimicrobiana es mayor (90% de posibles casos detectados) cuando la estrategia se basa en el cultivo que cuando se identifican los factores de riesgo de transmisión de EGB al recién nacido, detectándose entre un 50-60% de posibles casos. Tras estos estudios, los CDCs, recomiendan basar la profilaxis en el cribado universal de EGB en todas las embarazadas entre las semanas 35-37, preferentemente en la semana 36, incluso cuando se prevea cesárea programada, por si se ponen de parto antes de realizarla.

Dada la naturaleza intermitente de la colonización los cultivos realizados cinco semanas o más antes del parto no predicen la colonización y por tanto se deben repetir si se han superado las cinco semanas y no se ha producido el parto. No es necesario efectuar la determinación de EGB si existe un hijo anterior con infección neonatal por EGB, o si se ha detectado la presencia de EGB en orina durante la gestación, ya que en estos casos siempre ha de administrarse PAI. En este mismo sentido, en España se elaboró, publicó y posteriormente se revisó un documento de consenso entre las sociedades españolas de Ginecología y Obstetricia y de Neonatología, así como las de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de Quimioterapia y la de Medicina Familiar y Comunitaria[17], que posteriormente se ha actualizado en un nuevo documento[11]. En Andalucía se editó el Proceso Asistencial Integrado Embarazo, Parto y Puerperio (PAI EPP) que propone la administración de profilaxis antibiótica a todas las gestantes colonizadas por EGB en el momento del parto, detectadas por cultivo vaginorrectal, así como a las que tienen definidos factores de riesgo[18].

La bacteriuria por EGB aparece en un porcentaje que oscila entre un 2% - 10% de las gestantes. Esto va a representar una colonización extrema del sistema genitourinario y por tanto un factor de riesgo para la aparición de sepsis neonatal temprana. Por consiguiente es criterio de prescripción de profilaxis antibiótica intraparto.

Las guías CDC 2010 valoran el urocultivo como una oportunidad para cribado de EGB[13]. De este modo se propone que cuando en el cribado de infección urinaria durante el embarazo se detecte bacteriuria asintomática por EGB con recuentos iguales o superiores a 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/ml) en una muestra; o en el transcurso del embarazo se detecta una infección urinaria por EGB mayor o igual a 10.000 ufc/ml con piuria y/o clínica compatible de infección del tracto urinario, debe instaurarse tratamiento y realizar seguimiento con urocultivos mensuales[11]. Todas las gestantes con presencia de EGB en orina durante el embarazo requieren la administración de PAI, sin que sea necesario realizar cultivo vaginorrectal en las semanas 35-37.

A veces, cuando aparece la amenaza de un parto prematuro, sea por rotura de membranas o por comienzo del trabajo de parto, todavía no se ha realizado el cribado vaginorrectal. En este caso las nuevas guías[11,13] prescriben la toma de la muestra vaginorrectal al ingreso de la paciente, antes de comenzar la profilaxis antimicrobiana.

Criterios de aplicación de profilaxis antibiótica

Por tanto las candidatas a aplicación de profilaxis antibiótica intraparto serían[11,12]:

1. Todas las mujeres identificadas por cultivo como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo al final del embarazo. El momento óptimo para la toma del cultivo es en la semanas 35 a 37 de gestación.

2. Todas las mujeres en que se detecta EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginorrectal si este se ha realizado. No es necesario realizar cultivo vaginorrectal en la semanas 35 a 37.

3. Todas las gestantes que previamente han tenido un hijo con infección neonatal por EGB, con independencia del resultado del cultivo vaginorrectal si este se ha realizado.

4. Todos los partos con menos de 37 semanas de gestación en que no se disponga del resultado del cultivo.

5. Todos los partos en que exista rotura de membranas superior a 18 h cuando no se disponga del resultado del cultivo.

6. Todos los partos en que exista fiebre intraparto (38°C o más) cuando no se disponga del resultado del cultivo. En este caso debe considerarse la posible existencia de corioamnionitis u otra infección maternal.

7. Mujeres a las que se les ha realizado la prueba molecular (PCR) intraparto de detección de colonización por EGB y el resultado es positivo. Estas pruebas se realizan solo en algunos hospitales y habitualmente no están disponibles.

Si al comienzo del parto la prueba de PCR es negativa pero existe algún factor de los indicados en los puntos 4, 5, 6 está indicada PAI.

No se deben considerar mujeres candidatas a profilaxis antibiótica intraparto si:

- existe colonización por EGB en gestación anterior o bacteriuria por EGB en gestación anterior.
- hay una cesárea programada sin bolsa rota ni inicio del trabajo de parto, aunque el cultivo de EGB haya sido positivo.
- la gestación es mayor de 37 semanas con estado de colonización por EGB desconocido y sin factores de riesgo. Son casos (no realización de cultivos, pérdida de resultados, etc.) no deseables y deben ser excepcionales. No se utilizará PAI y el recién nacido se someterá a observación.

El uso, en su caso, de profilaxis antibiótica para prevenir complicaciones infecciosas en cesáreas no debe ser alterado por la presencia o no de EGB.

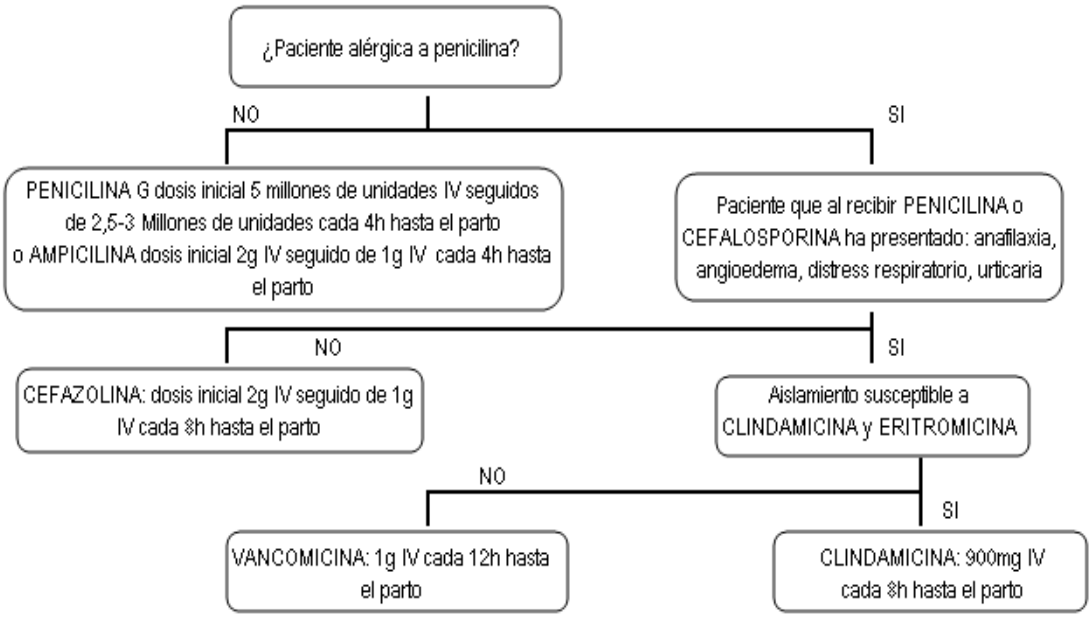
La observación del recién nacido no requiere necesariamente su ingreso separado de la madre. El alta hospitalaria del recién nacido puede hacerse siempre que se cumplan todos los criterios de alta y no está condicionada por la posible infección por EGB[12].

Pauta de profilaxis antibiótica

Antes de proceder a la profilaxis antibiótica se realizará una toma de muestras en la admisión del centro en caso de ingreso no previsto, resultados antiguos (anteriores a cinco semanas) o no haber realizado cribado en el embarazo en curso[11,12,13]. El laboratorio informará los resultados a las 24 horas de modo provisional, continuando la incubación si es negativo o el antibiograma hasta obtener el resultado definitivo.

Si la paciente es candidata a profilaxis intraparto con los criterios expuestos en el apartado anterior se comenzará la administración de antimicrobiano siguiendo el régimen de administración de antimicrobianos para profilaxis

Figura 1: Antimicrobiano propuesto para la prevención de la presentación temprana de la enfermedad por EGB



antimicrobiana según el algoritmo de decisión de la figura 1, teniendo en cuenta que el antibiótico de elección es penicilina G (dosis inicial 5 millones de unidades y dosis sucesivas de 2,5-3 millones cada 4 h) hasta final del parto. Se admite también como alternativa la ampicilina, de espectro más amplio que la penicilina (2 g de dosis inicial y 1 g cada 4 horas hasta final del parto. En la petición de cultivo para cribado de EGB se debe informar si hay sospecha de alergia a penicilina o cefalosporinas. La literatura establece que la infusión del antibiótico durante dos horas confiere cierta protección para la prevención de la transmisión vertical de EGB y con cuatro horas de antibioterapia antes del parto, la protección es muy alta[19].

La profilaxis antibiótica y la amenaza de parto pretérmino con y sin rotura de membranas debe ser manejada de acuerdo con el algoritmo de cribado de colonización por EGB y uso de profilaxis intraparto en mujeres con parto prematuro (figura 2) y el algoritmo para el screening de la colonización por EGB y uso de la profilaxis en mujeres con rotura prematura de membranas (figura 3):

- Cuando se traten casos de amenaza de parto pretérmino y la gestante tenga un cultivo positivo en las últimas cinco semanas, o el resultado del cultivo sea desconocido, se iniciará PAI si se prevé el comienzo inminente del parto. Si el parto no progresara, se interrumpirá la PAI.

Figura 2: Algoritmo para el cribado de la colonización por EGB y uso de la profilaxis intraparto en mujeres con parto prematuro

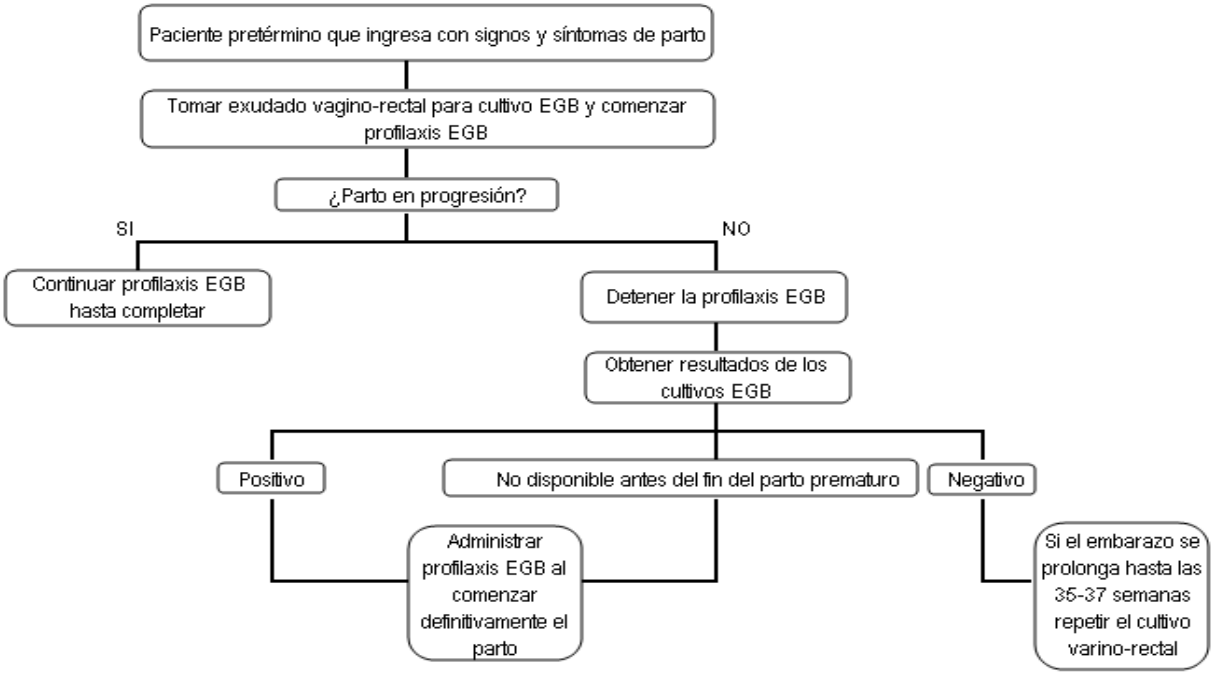
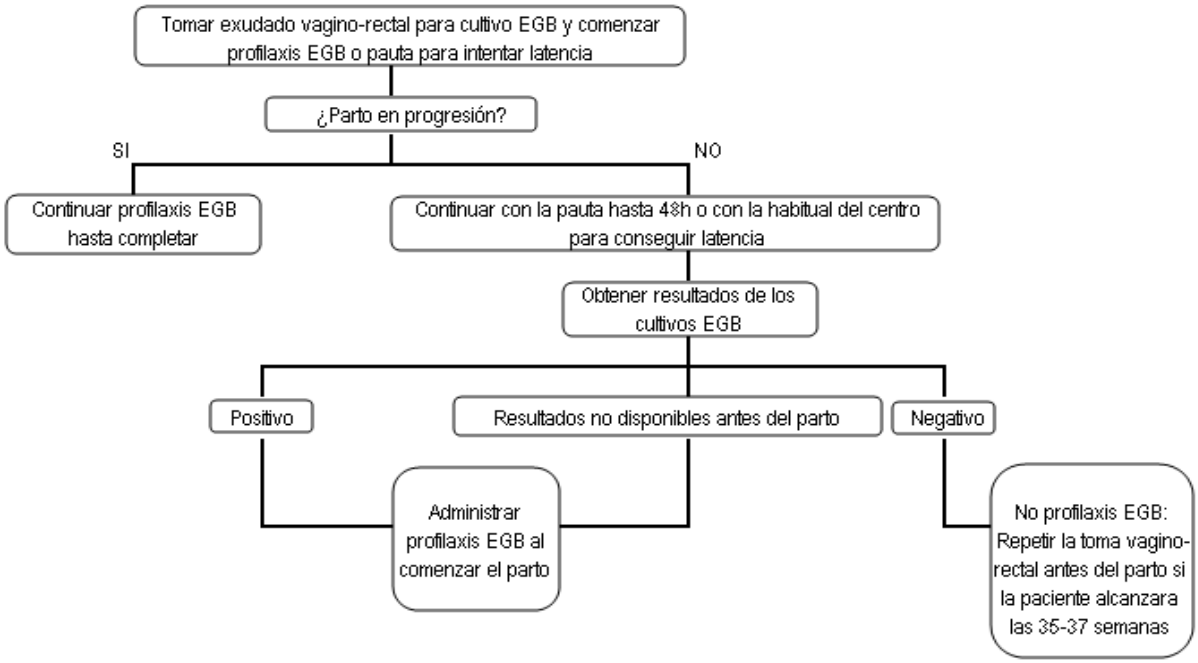


Figura 3: Algoritmo para el screening de la colonización por EGB y uso de la profilaxis en mujeres con rotura prematura de membranas



- En caso de rotura prematura de membranas, la PAI se debe iniciar desde el momento del ingreso. Si el parto no progresara, se interrumpirá la PAI tras 48 horas de tratamiento. Si el resultado del cultivo de EGB realizado en admisión fuera negativo deberá interrumpirse la PAI. Si el resultado del cultivo aparece positivo y se hubiese interrumpido la PAI porque el parto no progresaba, se reanudará nuevamente cuando comience el parto. La mujer con rotura de membranas prematura pretérmino que no está de parto y SI está recibiendo antibióticos para prolongar la latencia y que incluyen cobertura adecuada de EGB debe de ser manejada según la condición de su rotura de membranas prematura pretérmino, sin tener en cuenta los cultivos de EGB. La mujer con rotura de membranas prematura pretérmino que no está de parto y NO está recibiendo antibióticos para prolongar la latencia o estos antibióticos NO incluyen cobertura adecuada de EGB debe recibir PAI por 48 h salvo que tenga un cultivo de EGB negativo en las 5 semanas anteriores. Cuando se indiquen antibióticos para prolongar la latencia, éstos se consideran también adecuados para la PAI de EGB, mientras la paciente esté recibiendo este tratamiento, si incluyen 2g de ampicilina seguida de 1g cada 6 horas. Si se usan otros antibióticos para prolongar la latencia y se requiere utilizar PAI deben añadirse además antibióticos adecuados para la PAI. La administración oral de antibióticos no es adecuada para la PAI.

- En caso de existir algún signo clínico o biológico que haga sospechar corioamnionitis u otro tipo de infección bacteriana materna, la administración de antibióticos a la madre adquiere carácter terapéutico y se deben utilizar los recursos

diagnósticos apropiados (p.e. hemocultivo, cultivo del líquido amniótico) y un tratamiento antibiótico que además de EGB cubra otros probables patógenos principalmente bacilos Gram negativos como E. coli (p.e. gentamicina, cefalosporinas de amplio espectro, amoxicilina-clavulánico).

- Si se sospecha alergia a penicilina: EGB es uniformemente sensible a penicilina, ampicilina y cefazolina. Este último sería el antibiótico de elección en caso de alergia a penicilina/ampicilina. Para establecer esta indicación se ha de tener en cuenta que la alergia a penicilina se estima que ocurre entre el 0.7-4% de los tratamientos administrados y un 10% de alérgicos a penicilina presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata a las cefalosporinas[20]. En caso de alergia, la manifestación más frecuente es el exantema maculopapular. Se desarrollan reacciones anafilácticas entre un 4/10.000 y un 4/100.000 pacientes. No hay riesgo de reacción anafiláctica en el feto o recién nacido porque no pasan las IgE de la madre[21]. En USA no se ha publicado ningún caso de anafilaxia mortal desde el año 1996 y además, el estar la paciente bajo atención médica contribuye al control de posibles reacciones adversas[13].

Es importante identificar entre las pacientes con historia de alergia a penicilina aquellas con alto riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica investigando aquellas que tras la administración de penicilina o cefalosporinas han presentado manifestaciones de angioedema, distress respiratorio, urticaria o anafilaxia anterior, en cuyo caso estaría contraindicada la administración de penicilina, ampicilina y cefalosporinas. Se plantea en este caso, como alternativa a los betalactámicos, el uso de eritromicina o clindamicina. Estos antimicrobianos están desarrollando resistencia frente a EGB que en EE.UU. alcanzan el 25-32% para eritromicina y entre 13-20% para clindamicina[22,23], además los datos disponibles sugieren que tras la administración a la madre de eritromicina o clindamicina no se alcanzan en tejido fetal niveles fetales adecuados[24,25]. En España las resistencias antibióticas según el Grupo Castrillo 2011 son del 22% para eritromicina, del 17% para clindamicina y del 12% para ambos[12].

Las guías CDC de 2010 indican la necesidad de realizar antibiograma a EGB procedentes de embarazadas, haciéndose constar en el volante de petición que la paciente está embarazada así como el caso de que sea alérgica a penicilina[26]. El laboratorio debe informar el antibiograma según se describe en el apartado "Procesamiento de muestras". En pacientes alérgicas a la penicilina debe hacerse un estudio de sensibilidad a la eritromicina y a la clindamicina. Si la cepa es resistente a la eritromicina y sensible a la clindamicina, debe realizarse una prueba de resistencia inducible a la clindamicina. Si esta prueba no se ha realizado o no se conoce el resultado, la cepa debe ser considerada resistente a la clindamicina y el antibiótico a usar es la vancomicina. Si la paciente es alérgica a la penicilina y la cepa es sensible a la clindamicina, este es el antibiótico que debe usarse. La eritromicina no es alternativa aceptable para usarse en la PAI para prevención de infección neonatal precoz por EGB[12,13].

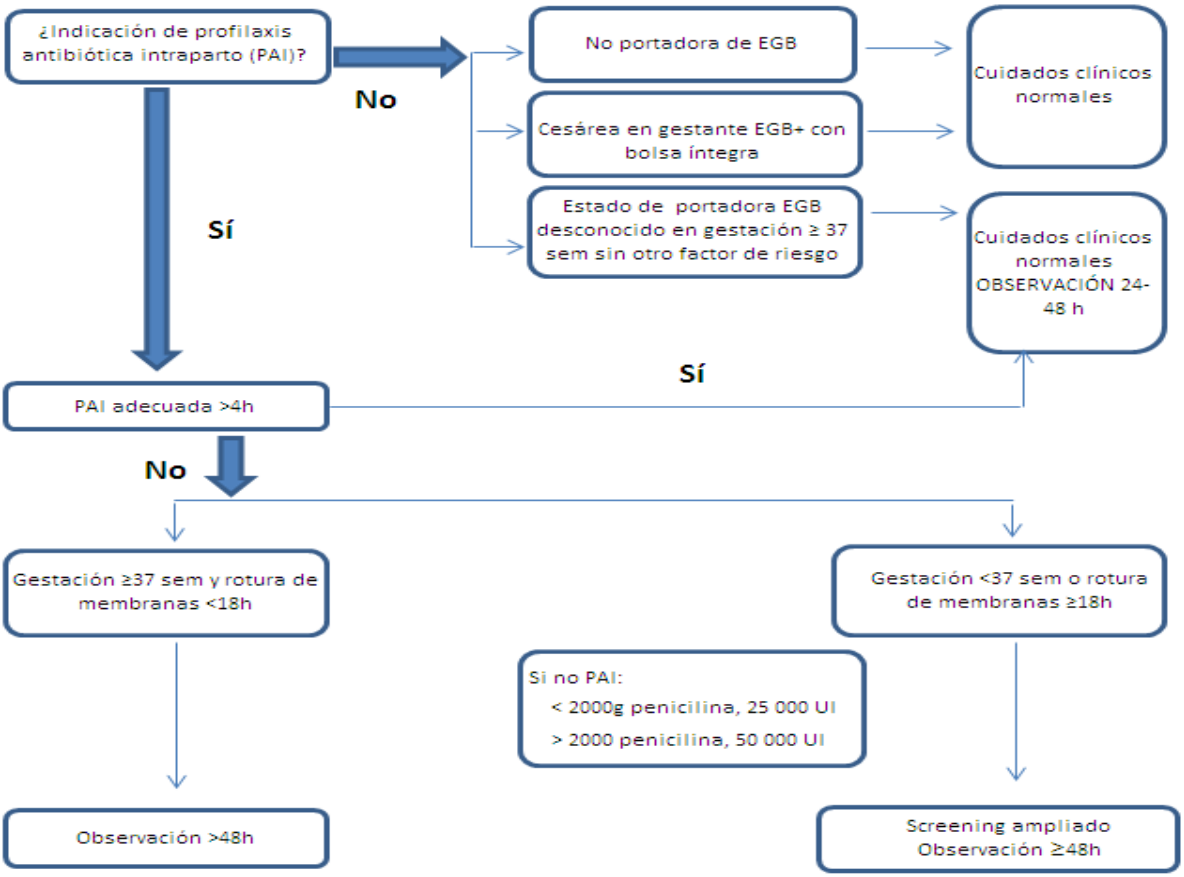
La aplicación sistemática de PAI incrementa el porcentaje de embarazadas que reciben antibióticos durante el parto y ello podría aumentar el riesgo de infecciones por bacterias resistentes fundamentalmente enterobacteriaceae, pero ello no ha confirmado. Sin embargo, dada la gravedad de la sepsis por bacilos gram negativos, que se asocia frecuentemente a la prematuridad, se debe evitar el uso innecesario o prolongado de antibióticos limitando la PAI estrictamente a aquellos casos en que sea necesaria[27,28].

En cuanto a la etiología de las sepsis por gram negativos se puede decir que estos han aumentado del 20% en 1996 al 42,3% en 2011 a expensas del E. coli (12-34,1%). No hay un aumento significativo en los recién nacidos a término, pero parece que la tendencia en los menores de 1.500g repunta hacia arriba aunque no llega a ser significativa. El incremento de resistencia a ampicilina de éstos se correlaciona con la que se presenta en la población general[27] y además están empezando a aparecer resistencias a la gentamicina. Es importante vigilar la evolución de la morbilidad y mortalidad causada por cualquier otro germen en estos pacientes tan frágiles, así como monitorizar los posibles aumentos de concentración mínima inhibitoria en los antimicrobianos a los que hasta ahora EGB se ha mostrado uniformemente sensible.

En términos generales E. coli con una incidencia de 0,37°/°° ha desbancado a EGB (incidencia de 0,34°/°°). Actualmente hay más casos por E. coli que por EGB en términos globales por 1000 recién nacidos vivos, y ello es debido a que en unos incide la profilaxis antibiótica y en otros no. Mientras que en los <1500G las sepsis por E. coli es de 8,05°/°° y por EGB es de 2,15°/°°[29].

Prevención secundaria en el Recién Nacido

Figura 4: Prevención secundaria de engermedad por EGB entre los recién nacidos



Siguiendo las últimas recomendaciones del CDC, para la prevención de la infección perinatal por EGB, año 2010[11], y según el documento consenso de prevención de la infección perinatal por EGB, revisado en 2012[13], los puntos fundamentales a tener en cuenta en el manejo del recién nacido son (figura 4):

1. **Si existen signos o síntomas de sepsis neonatal:** Independientemente de si la madre es o no portadora de EGB, con PAI o sin ella, será ingresado en la Unidad de Neonatología y se procederá a evaluación diagnóstica completa: hemograma, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, PCR, hemocultivo, punción lumbar (después de conseguir estabilizarlo), radiografía de tórax si distress respiratorio) y en caso de cultivo positivo, antibioterapia con antibióticos activos frente a EGB y otros microorganismos (p.e. E. coli) capaces de causar infección neonatal, generalmente ampicilina más gentamicina.

2. **Si existen signos de corioamnionitis materna:** Independientemente del tratamiento que se haya administrado intraparto (tratamiento que debe cubrir EGB y otros), de la edad gestacional y del estado del niño al nacer, se iniciará evaluación diagnóstica incluyendo recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas y PCR a las 12 y 24 h de vida, hemocultivo y antibioterapia empírica frente a EGB y otros microorganismos capaces de causar infección neonatal. El tratamiento se prolongará hasta tener los resultados analíticos y microbiológicos.

3. **Actitud en el recién nacido según la indicación de profilaxis antibiótica materna para EGB:**

3.1. **Si PAI no indicada:** cuidados de rutina.

3.2. **Si PAI no indicada y gestación de más de 37 semanas sin ningún factor de riesgo y EGB desconocido:** No se requieren pruebas diagnósticas adicionales. El recién nacido se someterá a observación junto a la madre que se prolongará 48 horas. La observación no requiere necesariamente el ingreso del recién nacido separado de la madre en el caso (no deseable y debe ser excepcional) de que se desconozca si la madre es portadora de EGB.

3.3. **PAI indicada y administrada correctamente:** Se realizará observación clínica 24-48 horas junto a su madre. Siempre teniendo en cuenta que sólo se considera profilaxis completa la realizada con penicilina, ampicilina o cefazolina a las dosis indicadas. Esto significa un mínimo de 2 dosis de penicilina o ampicilina y un mínimo de 2 dosis de cefazolina si el parto se prolonga más de 8 horas.

3.4. **PAI indicada, pero administrada de forma incompleta:**

a) Si la gestación es de 37 semanas o más y bolsa rota de menos de 18 horas, entonces observación clínica mayor ó igual a 48 horas, junto a su madre. No son necesarias pruebas diagnósticas adicionales. Pero si aparece sospecha clínica de sepsis se recogen cultivos, se inicia tratamiento antibiótico y se realiza chequeo de sepsis, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas y PCR a las 12 y 24 h de vida.

b) Si la gestación es menor de 37 semanas y bolsa rota mayor ó igual de 18 horas, entonces al recién nacido se

someterá a observación durante al menos 48 horas y se practicará hemograma, PCR en las primeras 12 y 24 horas, hemocultivo y observación clínica mayor ó igual a 48 horas.

En ambos supuestos y en el caso de que el recién nacido no haya recibido ningún tipo de PAI, se recomienda administrar al recién nacido, independientemente del estado clínico o del resultado de las pruebas realizadas, una sola dosis de Penicilina G im durante la primera hora de vida (50.000UI si el peso al nacer es mayor de 2.000g o 25.000 UI si el peso es menor).

Consideraciones sobre el manejo posterior del recién nacido

- En caso de recién nacido en que la madre hubiese recibido alguna dosis de antibiótico intraparto y posteriormente presente clínica o marcadores de infección positivos, se recomienda repetir el hemocultivo, efectuando una prueba de amplificación de ácidos nucléicos si se dispone de la técnica, para detección de otros microorganismos.

- Si a las 48 h de vida el hemocultivo es negativo, la situación clínica es normal y los marcadores de infección (hemograma, PCR) son negativos, se recomienda suspender la administración de antibióticos si se hubieran y el caso se considera falsa sospecha de sepsis neonatal.

- Si a las 48 h de vida el hemocultivo es negativo, pero existe clínica de infección y/o los marcadores de infección han salido positivos, se realiza el diagnóstico de sepsis clínica del recién nacido y se continúa o se inicia la administración de antibióticos.

- Si a las 48 h de vida el hemocultivo es positivo y los marcadores de infección fueron o son positivos, se inicia o continúa la administración de antibióticos y se realiza el diagnóstico de sepsis del recién nacido.

- Si a las 48 h de vida el hemocultivo es positivo y los marcadores de infección fueron o son negativos, se realizará el diagnóstico de bacteriemia neonatal asintomática y se inicia o continúa tratamiento antibióticos para disminuir el riesgo de desarrollo de sepsis y /o meningitis vertical.

Aunque se ha estudiado el impacto del uso de servicios sanitarios en niños cuyas madres recibieron profilaxis antibiótica intraparto frente a aquellos que nacieron sin profilaxis materna y los resultados no han sido concluyentes[30], es necesario monitorizar los indicadores que permitan valorar el coste oportunidad de estas estrategias.

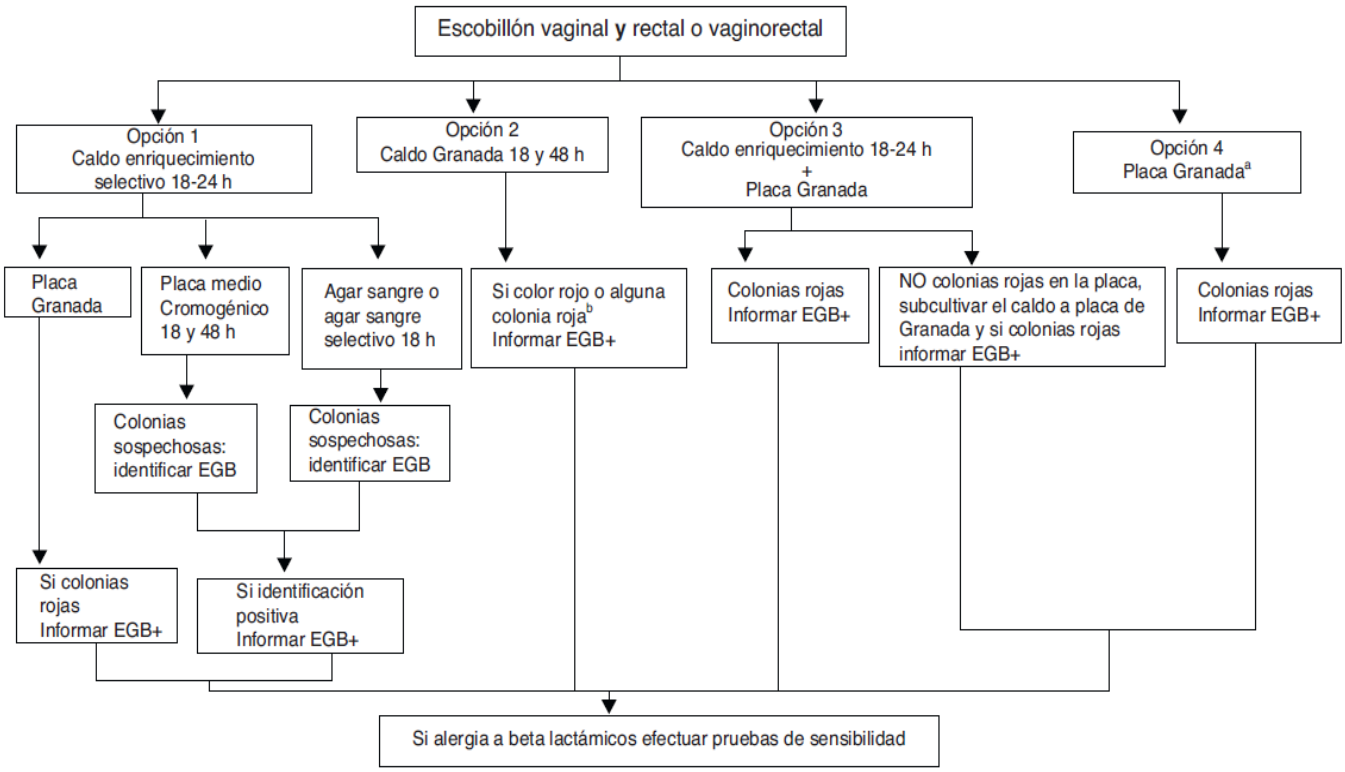
Procesamiento de muestras por el laboratorio

La detección de EGB se realiza en el exudado vaginorrectal, obtenido del tercio externo de vagina y posteriormente en la zona anorrectal por este orden y puede tomarlo el profesional sanitario o la propia embarazada, instruida detalladamente para ello. También, puede utilizarse un escobillón para la obtención de la muestra vaginal y otro

para la muestra rectal. No se han encontrado diferencias significativas entre la autotoma y la obtenida por personal sanitario[31].

La torunda debe conservarse en medio de transporte y procesarse lo antes posible. Si se va a retrasar la siembra, mantener refrigerada hasta 24 h (figura 5). La siembra se puede enfocar inoculando un caldo de enriquecimiento selectivo: Todd Hewitt suplementado con gentamicina (8µg/ml) y nalidíxico (15 µg/ml) o en caldo Lim con colistina (10 µg/ml) y nalidíxico (15 µg/ml). Son útiles también el caldo suplementado con 5% de sangre desfibrinada de carnero y el Granada®, tanto caldo como placa. Los medios sembrados se incuban 18-24 h a 35°-37° C, a ser posible en atmósfera de 5% CO_2 y los

Figura 5: Pruebas de microbiología para cribado del estreptococo grupo B en la embarazada. Tomado de J.I. Alós Cortés et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012



Todas las incubaciones se realizan a 36 ± 1 °C, Las placas de Granada han de leerse tras 18 y 48 horas de incubación en anaerobiosis

Es necesario realizar control de calidad de los medios, en especial de las placas de Granada. Se recomienda sembrar una placa por muestra, para evitar contaminación cruzada

X Cuando el cultivo del exudado vagino rectal se realice en el marco de la atención obstétrica a un parto prematuro, se procurará que el resultado esté disponible lo antes posible

[a]Si se utiliza únicamente una placa de Granada debe realizarse un riguroso control de calidad, comprobar la sensibilidad del método y extremar las precauciones de realización, pues se omite la etapa de enriquecimiento

[b]Si no se observa claramente color naranja o rojo, el tubo no debe agitarse y debe observarse cuidadosamente para apreciar cualquier colonia naranja o roja de EGB

selectivos se subcultivarán en un medio adecuado (Columbia con colistina y nalidíxico, tripticasa agar sangre o el medio cromogénico (Granada® u otros). Si la incidencia de sepsis no es superior al 0,3-0,5 por mil nacidos y la colonización materna está por debajo del 15% no sería necesario el enriquecimiento y se podrá sembrar directamente en medio Granada[32]. Si aparecen colonias anaranjadas o rojas en medio Granada (placa o caldo) se identifican directamente como EGB. Si el caldo no presenta cambio de color se reincubará de nuevo hasta las 48h. Sólo se colorean las cepas betahemolíticas y hay un 4% de cepas no hemolíticas[33] que no se colorean. Las colonias betahemolíticas en agar sangre y las colonias que den la coloración indicada en medio cromogénico (diferente según el fabricante) se identifican mediante aglutinación con látex desde el medio de cultivo, prueba del hipurato, prueba CAMP, MALDI-TOF, así como prueba de detección de ácidos nucleicos[13].

No es necesario realizar antibiograma, salvo en caso de alergia a betalactámicos. El clínico debe hacer constar en el volante de petición que la paciente está embarazada así como la condición de alérgica a la penicilina. El antibiograma se hará de acuerdo a las normas del Clinical Laboratory Standard International (CLSI)[26].

El laboratorio debe informar la sensibilidad convencional mediante el estudio de la concentración mínima inhibitoria o estudio de la categoría clínica (sensible, intermedio o resistente) por el método de disco-placa. Además, en las cepas resistentes a eritromicina se debe realizar la prueba de detección de la resistencia inducida a clindamicina que va a utilizar un estudio por doble disco dónde se puede leer un halo achatado en la clindamicina (en forma de "D") por la zona cercana al halo de eritromicina; esta situación se informará como "aislamiento presumiblemente resistente a clindamicina basado en la detección de resistencia inducible", según indicaciones CLSI, normas 2011[34].

Respecto a los urocultivos de gestantes, si en el cribado de bacteriuria asintomática de la gestante se detecta la presencia de EGB en orina en cualquier número de ufc/ml, debe informarse y advertir la no utilización de antibióticos para intentar erradicar el estado de portadora vaginorrectal de EGB. Si se detecta bacteriuria asintomática por EGB en recuentos iguales o superiores a 100.000 ufc/ml en una muestra, o infección urinaria por EGB, igual o más de 10.000 ufc/ml con piuria y/o clínica compatible, debe instaurarse tratamiento y realizar seguimiento con urocultivos mensuales[35].

Estrategias alternativas

Hay autores[37] que combinan el cribado y la profilaxis de las madres y sus RN's. En Italia se propuso cultivar y tratar profilácticamente con amoxicilina a hijos de madres a su vez cribadas y tratadas, consiguiendo una disminución de 0,74/1000 a 0.048/1000 pero queda por saber si este estudio es coste-beneficio y sobre todo las consecuencias en la resistencia y en la etiología.

Por otro lado se ha comprobado que la administración de amoxicilina-clavulánico a prematuros se asocia con un riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante[38].

La medida más prometedores es la vacuna profiláctica que combinada con el cribado conseguiría evitar el 66% de las infecciones perinatales y de 1 a 25 nacimientos prematuros[39]. Se trata de conseguir anticuerpos Ig G frente al polisacárido capsular tipo específico en cantidad suficiente para alcanzar protección frente a EGB y evitar la transmisión. Se ha conseguido una vacuna bien tolerada e inmunogénica, pero parcial. El desarrollo de la genómica y la proteómica e incluso la vacunología inversa, una vez conocido el genoma y por medio de modelos matemáticos está buscado secuencias genéticas útiles para expresar, clonar y probar. Se pretende conseguir una vacuna útil en los distintos serotipos[40], pero aún no hay ninguna vacuna aprobada

Retos

A pesar de los avances conseguidos, quedan aún desafíos para conseguir, entre los que cabe destacar:

•Mejorar las tasas de presentación temprana entre los RNs pretérmino, así como valorar otras posibles variables (raza, grupo étnico), cada día con más peso.

•Establecer la efectividad de la bacteriuria como factor de riesgo en la era del cribado universal.

•Evaluar la efectividad de los factores predictivos de anafilaxia en las pacientes alérgicas a penicilina.

•Medir el impacto de la prevención secundaria en los neonatos.

•Anticipar factores que contribuyan a la presentación de la sepsis neonatal temprana en hijos de madre con cultivo negativo.

•Implantar y evaluar técnicas moleculares para identificación rápida y segura de EGB. Desarrollo de técnicas rápidas de detección de resistencia a clindamicina y eritromicina.

•Prevenir la aparición de sepsis por cepas con resistencia seleccionada por la presión antimicrobiana.

•Desarrollar vacunas eficaces que aún no han obtenido la autorización para uso general.

Bibliografía

1. Raju TN . Ignac Semmelweiss and the etiology of fetal and neonatal sepsis J Perinatol. 1999; 19:307-310 (Pub Med)

2. Pasteur L ON THE GERM THEORY. Science. 1881;2:420-422

3. Lancefield, RC. A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B). J. Exp. Med. 1934; 59: 441-458

4. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infection in infants . The importance of the various serotypes. JAMA 1974;230:11581160

5. Lachenauer, C. S. et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. J. Infect. Dis. 1999;179, 1030–1033 (1999).

6. Quie PG. Antimicrobial defenses in the neonate Semin Perinatol. 1990;14:2-9

7. Edwards MS, Nizet V. Group B streptococcal infections. En: Remington JS Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editores. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7.a ed. Filadelfia: Elsevier; 2011. p. 419-69

8. Anthony BF, OKada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. J Infect Dis. 1978;137:524-30.

9. Katz V, Bowes Jr WA. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. J Reprod Med. 1988;33:445-9.

10. Ferrieri P, Cleary PP, Seeds AE. Epidemiology of group B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants. J Med Microbiol. 1977;10:103-14.

11. Alós Cortés JI et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.03.013

12. López Sastre J. Grupo de hospitales Castrillo. Situación en España de la infección neonatal por estreptococo B: II Reunión. Prevención de la infección neonatal por estreptococo B; 2011 Granada 31 Marzo.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC MMWR 2010;59.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996;45(NoRR-7).

15. Centers for Disease Control Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR 2002;51(No RR-1).

16. Shrag SJ, Zell ER, LinfieldR et al. A population-based comparison of strategies to prevent early onset gorup B streptococcal disease in neonates.N Eng J Med 2002;347:235-9

17. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Sociedad Española de Neonatología (SEN). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(8):417-23

18. Consejería de Salud. Procesos Asistenciales Integrados. Embarazo, Parto y Puerperio 2ª Edición Sevilla: Consejería de Salud .2005:104-107

19. Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B Streptococcus. Obstet Gynecol 1998;91:112-4

20. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001;345: 804-9.

21. Schatz M, Zeiger R, Falkoff R, et al. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Simons F, eds. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Maryland Heights, MO: Mosby; 2008:1423-33.

22. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mhole-Boetani J, Harrison LH, Petit S et al. Epidemiology of invasive group B

streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA 2008;299:2066-65.

23. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. Infect Dis Obstet Gynecol 2008;727505.

24. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. Int J Clin Pharm Ther 2006;44:57-63.

25. Muller A, Mouton J, Oostvogel P, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2175-81.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI M100-S20. Wayne, PA; 2010

27. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al.Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127:817-26.

28. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ,et al. Risk factors and opportunities for prevention of early onset neonatal sepsis: A multicenter casecontrolstudy. Pediatrics. 2000;105:21-6.

29. Fernandez Colomer B, Coto Cotallo G.. D. Sepsis vertical. Seguimiento epidemiológico (1996-2011). Castrillo, 28 Septiembre 2012.

30. Glasgow TS, SpeakmanM, Firth S et al. Clinical and economic outcomes for term infants associated with increasing administration of antibiotics to their mothers. Paedatr Perinat Epidemiol 2007;21:338-346.

31. Price D, Shaw E, Howard M, Zazulak J, Waters H, Kaczorowski J. Selfsampling for group B Streptococcus in women 35 to 37 weeks pregnant is accurate and acceptable: a randomized crossover trial. J Obstet Gynaecol Can.2006;28:1083-8.

32. de Cueto M Situación en España de la infección neonatal por estreptococo B: II Reunión. Prevención de la infección neonatal por estreptococo B; 2011 Granada 31 Marzo.

33. de la Rosa M, Pérez M, Carazo C, et al. New Granada medium for detection and identification of group B streptococci. J Clin Microbiol 1992;30:10219-21.

34. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2011

35. McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. Cumitech "C: laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington DC: ASM Press; 2009

36. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan Jr JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1994;18:421.

37. Koening JM, Keenan J.Grup B. Streptococcus and Early-Onset. Sepsis in the era of Maternal Profilaxis. Paedat Clin North Am.2009;56(3):689. (PubMed)

38. Kenyon SL, Taylor DJ. Tarnow Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE collaborative group. 2001;357:979-988.

39. Sinha A, Lieu TA, Paoletti LC et al. The projected health benefits of maternal

group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. Vaccine.2005;23:3183-3195.

40. Johri AK, Paoletti LC , al. Group B Streptococcus: Global incidence and vaccine development. Microbiol. 2006; 4:932- 942.

Revista Médica Digital es editada por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Málaga. La revista publica artículos científicos relacionados con las diferentes especialidades que comprende la profesión médica, así como aquellos artículos que estén relacionados con dicha práctica y procedan de otras ciencias. Se adhiere a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (http://icmje.org) por lo que los manuscritos deben elaborarse siguiendo sus recomendaciones.

Los textos publicados en esta revista, a menos que se indique lo contrario, están sujetos a una licencia de Reconocimiento_NoComercial_SinObraDerivada 2.5 de Creative Commons. Pueden copiarse, distribuirse y comunicarse públicamente, siempre que se citen el autor y la revista digital donde se publican, RevistaMédicaDigital. No se permite su uso comercial ni la generación de obras derivadas. Puede consultarse la licencia completa en: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.es