



Originales

Evolución de la enfermedad neonatal por *Streptococcus agalactiae* (GBS) y su prevención en el área hospitalaria de Valme de Sevilla en tres periodos.

Flórez Alía C^a., Aller García A.I.^a., Casanovas Lax J.^b., Ostos Serna R^c.M^a., Martín Mazuelos E^a.

Hospital Universitario de Valme. ^aUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, ^bUG de Pediatría, ^cUG de Obstetricia y Ginecología.

Dir. Corresp.: Dra. C. Flórez Alía. E-mail: florezalia@yahoo.es.

Recibido 21-11-2015 Aceptado 8-02-2016

Vox Paediatrica 2016; XXIII (I): 17-21

Resumen: **Antecedentes:** El *Streptococcus agalactiae* o estreptococo grupo B (EGB), es uno de los principales microorganismos productores de sepsis y meningitis neonatal. En 1996 el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recomendó el "screening" de *S. agalactiae* en muestras vagino-rectales de las embarazadas y la administración de profilaxis antibiótica intraparto (PAI) a todas las colonizadas.

Objetivos: Conocer la incidencia y las formas clínicas de la infección neonatal por EGB en tres periodos: Periodo "pre-screening" (1994-1995), Periodo "post-screening" (1999- 2000) y un tercer periodo (2009-2013) con digitalización de la historia clínica e instauración de un nuevo sistema informático en el laboratorio de Microbiología (SIL) (Periodo informático mejorado). También se analizó el impacto de la PAI y de las nuevas técnicas de información en la evolución y prevención de la infección.

Métodos: El sistema de hemocultivos utilizado fue el BACTEC 9240 con los frascos BACTEC PEDIATRIC/F (Becton Dickinson Laboratory). La identificación se realizó con el sistema Vitek2 (bioMerieux). El "screening" de EGB se realizó en muestras vagino-rectales tomadas a las embarazadas entre las 35-37 semanas y sembradas en caldo Todd-Hewitt y posteriormente en medio Granada.

Resultados: La incidencia de la infección neonatal total por EGB en el periodo "pre-screening" (1994-1995) fue 3,07 por 1000 recién nacidos (RN) vivos, mientras que el "post-screening" (1999-2000) la incidencia fue 1,58 por 1000 RN. Con la introducción de los nuevos sistemas de información y digitalización de la historia clínica (2009-2013) la incidencia disminuyó hasta 0,36 por 1000 RN.

Conclusiones: La incidencia de infección neonatal por EGB ha descendido drásticamente tras la implantación del nuevo sistema informático y por las medidas de profilaxis adoptadas.

Palabras clave: infección neonatal, screening, *S. agalactiae*

Abstract: Background: Group B streptococci (GBS) has been among the most common causes of neonatal sepsis and meningitis. In 1996 the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommended to study all pregnant women to determine whether they were colonised by GBS, and to administer intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) to all colonised women.

Objectives: To study the characteristics and evolution of group B *Streptococcus* (GBS) neonatal diseases in three periods: In the period of preprevention era (1994-1995), in the period of IAP use (1999-2000) and in the period with a new informatic system in the Microbiology laboratory

(SIL) (2009-2013), and analyze the impact of prophylactic measures for the prevention of neonatal infections.

Methods: Blood cultures were processed in the BACTEC 9240 system (Becton Dickinson Laboratory) by using the BACTEC PEDIATRIC/F bottle. The identification were performed using the Vitek2 GP card (bioMerieux). A vaginal-rectal swab was obtained in all pregnant women at 35-37 weeks gestation for GBS culture in Tood-Hewitt broth and Granada Agar.

Results: The incidence of neonatal GBS disease has fallen from 3,07 per 1000 live births in the period of preprevention era (1994-1995) to 1,58 per 1000 live births in the period of IAP use (1999-2000) and to 0,36 per 1000 live births in the period (2009-2013) with the introduction the a new informatic system.

Conclusions: There has been a significant reduction in neonatal GBS infection due to the new SIL and following the widespread application of IAP.

Keywords: Streptococcus agalactiae, neonatal infection, screening.

Introducción

La infección por *Streptococcus agalactiae* o Estreptococo del grupo B (EGB) es una de las causas más importantes de sepsis y meningitis neonatales con una alta tasa de morbilidad y mortalidad^{1,2}. La mortalidad que en los años 1970 podía alcanzar el 50% se ha reducido al 4-5%, sin embargo el 25-30% de los RN afectados padecen importantes secuelas neurológicas^{3,4,5}. Existen dos formas clínicas de infección neonatal, la primera se manifiesta en los primeros 7 días de vida (sepsis neonatal precoz, SNP) y la segunda aparece entre los 8 y los 90 días de vida (sepsis neonatal tardía, SNT). En la SNP la infección del feto se produce por el ascenso del EGB desde la vagina de una madre colonizada que está típicamente asintomática, o durante el paso a través del canal del parto. En el caso de la SNT es más difícil establecer su origen pudiendo haberse originado la sepsis de la madre colonizada o deberse el origen a otras fuentes como personal sanitario, familiares, etc.; más del 50% de los RN que desarrollan infección neonatal tardía nacen de madres no colonizadas⁶.

En la década de 1980 se demostró que la profilaxis administrada en el momento del parto a las mujeres colonizadas con EGB, era efectiva en prevenir la enfermedad en los RN⁷. En 1996, el CDC publicó la primera guía nacional para la prevención de la enfermedad neonatal por EGB⁸; en ella, se recogían dos recomendaciones:

1) la identificación de gestantes portadoras de EGB mediante cultivo de exudado vagino-rectal realizado en las 35-37 semanas de gestación

2) la administración de profilaxis intraparto (PAI) a todas las gestantes colonizadas o su administración a todas las mujeres que en el momento del parto presentasen ciertos factores de riesgo obstétricos, como la rotura prematura de membranas, la fiebre intraparto o la amenaza de parto prematuro.

En 2010, el CDC publicó nuevas recomendaciones para la prevención de esta infección neonatal⁹. En ellas se recomienda el cultivo de exudado vagino-rectal a todas las embarazadas realizado en las 35-37 semanas de gestación y la administración a las portadoras

de la PAI en el momento del parto (penicilina, ampicilina o cefazolina) y sus alternativas (clindamicina y vancomicina). Se define el uso de la PAI en la amenaza de parto prematuro y rotura prematura de membranas y se revisa el manejo del RN en relación con el estado de portadora de EGB de la madre. Además se incluyeron criterios para el diagnóstico de infección urinaria y bacteriuria asintomática por EGB en la embarazada.

Estas recomendaciones solo se refieren a la prevención de la infección neonatal precoz por EGB.

Material y Métodos

Se han revisado todos los pacientes diagnosticados de infección neonatal por EGB en el hospital de Valme de Sevilla en tres periodos: 1º Periodo "pre-screening" (1994-1995) en el que no se realizaba ninguna técnica de detección de madres colonizadas por EGB; 2º Periodo "post-screening" (1999-2000) en el que se hacía un estudio de colonización por EGB a todas las gestantes y tratamiento intraparto (PAI) a todas las portadoras y 3º Periodo con un nuevo sistema informático que permitió la visualización de los resultados a tiempo real (2009-2013) y en el que se seguían detectando y tratando a las portadoras igual que se hacía en el 2º Periodo. Este cambio consiguió una identificación única de las pacientes a través del Nº NUHSA (Número Único Historia Sanitaria de Andalucía) y una mejor accesibilidad a los resultados, tanto en el paritorio como en toda el área sanitaria del hospital de Valme, hasta esa fecha los resultados llegaban al Área en papel y no se podían visualizar "on line". Como consecuencia, a partir de ese momento se pudo disponer de ellos a cualquier hora del día, todos los días del año, fueran éstos aportados o no por la paciente.

Las variables analizadas fueron:

-Tasa de incidencia de Sepsis Precoz EGB para cada periodo. Se considera infección precoz la que sucede en los primeros 7 días de vida con Hemocultivo positivo¹⁰.

-Porcentaje de gestantes de 35-37 semanas EG, portadoras EGB en frotis recto vaginal en los periodos segundo y tercero del estudio.

-Número total RN vivos en cada periodo

El sistema de hemocultivos utilizado fue el BACTEC 9240 con los frascos BACTEC PEDIATRIC/F (Becton Dickinson Laboratory, Maryland, EEUU). La identificación se realizó con el sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). La detección de portadoras de EGB se realizó en muestras vagino-rectales tomadas a las gestantes entre las 35-37 semanas y sembradas en caldo Todd-Hewitt suplementado con gentamicina y ácido nalidixico (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) y posteriormente en medio Granada (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France).

La profilaxis se realizó, según el Protocolo del Centro aprobado por la Comisión de Infecciones del Hospital, con penicilina G sódica administrada en el momento del inicio del parto o de la rotura prematura de membranas. La profilaxis se inicia con 5 UI de penicilina G sódica iv en bolo seguida de 2.5 UI iv cada 4h hasta el momento del parto en las pacientes que cumplen criterios de profilaxis según las recomendaciones del 2010 del CDC. Antes del año 2010 se estaba utilizando como tratamiento de profilaxis en las pacientes seleccionadas según los criterios del CDC de 1996 ampicilina 2 gr iv seguido de 1gr/8 h hasta el momento del parto. En las pacientes alérgicas a la penicilina se administró inicialmente eritromicina y en el año 2010 se cambió a la administración de clindamicina 900 mg/8h iv. A partir del año 2012 y siguiendo las recomendaciones del CDC de 2010, se determinó administrar clindamicina sólo en las pacientes alérgicas a penicilina que tuvieran demostrado por cultivo-antibiograma su sensibilidad al fármaco. En el resto de las pacientes alérgicas que no tuvieran determinada la sensibilidad a clindamicina y ante el aumento de resistencias a ésta, se determinó el uso de vancomicina a dosis de 1gr/12h iv hasta el momento del parto.

Otras indicaciones para la realización de profilaxis intraparto con antibiótico intravenoso fueron, además del estado de portador demostrado en la gestación en curso, el antecedente de un recién nacido previo con infección neonatal confirmada por EGB, la existencia en la gestación en curso de una bacteriuria por EGB, el desconocimiento en el momento del parto del estado de portador cuando se trate de parto prematuro, cuando exista una rotura de membranas de más de 18 horas o fiebre intraparto.

Resultados

La incidencia de la infección neonatal total por EGB en el periodo pre-screening (1994-1995) fue 3,07 por 1000 RN. La tasa total de nacimientos fue de 7.153 RN. Se detectaron 22 casos por EGB: 21 bacteriemias y una bacteriemia con meningitis. Solo una bacteriemia se manifestó después del 7º día de vida, por lo que la incidencia de la sepsis neonatal precoz (SNP) fue 2,93 por 1000 RN.

En el periodo "post-screening" (1999-2000) se detectaron 10 casos: 9 bacteriemias y 3 meningitis por EGB (2 con hemocultivos positivos). La tasa total de

nacimientos fue 6.277 RN. Solo un paciente presentó una sepsis y meningitis tardía, por lo que la incidencia global de infección neonatal fue 1,58 por 1000 RN y la SNP 1,44 por 1000 RN. En tres pacientes no se había realizado el protocolo de "screening", en otros 3 pacientes fue negativo y en los tres restantes fue positivo, incluyendo el de la sepsis neonatal tardía (SNT).

En el periodo 3º con un sistema informático mejorado (2009-2013) se diagnosticaron 6 casos: 6 bacteriemias (dos con meningitis). La tasa de nacimientos fue 16.373 RN. En 3 pacientes se detectaron después del 7º día, por lo que la incidencia global de infección neonatal por EGB fue 0,36 por 1000 RN y la SNP 0,18 por 1000 RN. En el año 2010 no se detectó ningún caso. De los tres casos con SNP en 1 no se había realizado el "screening" y en los otros dos fue negativo. De las tardías en 2 casos fue positivo y en 1 negativo.

En el estudio de sensibilidad de las 42 cepas de *S. agalactiae* que se aislaron en neonatos, realizado siguiendo las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), se detectó resistencia en el 16,2% de las cepas para eritromicina y clindamicina.

La cobertura del cribado de portadoras de EGB en nuestra área en el segundo periodo fue de 99,5% similar al 99,6% del último periodo. La tasa de portadoras de EGB en el 2º periodo (1999-2000) fue del 14,2%. En el 3º periodo (2009-2013) aumentó hasta el 17,9%, por tanto este incremento podría deberse a que en el 2º periodo las muestras se sembraban directamente en el Medio Granada mientras que en el tercer periodo se enriquecían primero en caldo Todd-Hewitt.

Discusión

El cribado universal de las embarazadas para detectar a la portadoras de EGB y la aplicación de la profilaxis antibiótica ha tenido una gran repercusión en lo que respecta a la reducción global de la infección neonatal por EGB^{4,11,12}. En nuestro estudio cuando no se realizaba la detección de portadoras, la incidencia fue del 3,07 por 1000 RN, mientras que en el 2º periodo, en el que se hacía el estudio de portadoras de EGB y se aplicó la PAI, la incidencia descendió al 1,58 por 1000 RN. Sin embargo, cuando se cambió el sistema informático en el último periodo, en el que la identificación de las embarazadas era unívoca y los resultados eran muy accesibles a tiempo real en toda el área sanitaria, la incidencia disminuyó al 0,36 por 1000 RN llegando en el 2010 a ser de 0.

La incidencia de la infección neonatal precoz (SNP) por EGB anterior a 1999 (aun sin medidas de prevención) varía según los países: 0,17 por 1.000 RN en India¹³, de 2 a 3 por 1.000 RN en Estados Unidos^{14,15,16}, oscilando en Europa entre 0,2 y 4 por 1000 RN^{17,18}. En nuestro estudio durante este periodo la incidencia de SNP por EGB (2,93 por 1.000 RN) estaba entre las más elevadas.

Actualmente la SNP por EGB ha descendido debido

a las medidas de profilaxis oscilando entre el 0,6 y 0,18 por 1.000 RN vivos^{4,11,12,19}. En nuestro trabajo en el segundo periodo (1999-2000) nuestras cifras de incidencia sepsis precoz por EGB (1,43 por 1.000 RN), son algo superiores a las comunicadas por el Grupo Castriello (periodo 1996-1997)²⁰ que fueron de 1,1/1000. Sin embargo, al cambiar el sistema informático y establecer un N° único identificativo de cada paciente (NUH-SA), la incidencia anual descendió a 0,18 por 1.000 RN, siendo uno de los mejores resultados comunicados en la bibliografía. Estos datos nos llevan a reflexionar sobre la enorme importancia de la existencia de una comunicación buena y ágil entre el laboratorio de microbiología y todo el área obstétrica (tocólogos, matrones, médicos de familia...) para poder coordinar de forma adecuada la recogida, transporte, cultivo y comunicación y disponibilidad del resultado de éste.

Por otro lado nuestra incidencia anual de la enfermedad neonatal tardía por EGB (SNT) ha sido 0,14 ("periodo pre-screening"), 0,16 ("periodo post-screening") y 0,18 (periodo informático mejorado) por 1.000 RN, y no ha disminuído con la profilaxis antibiótica. Estos datos son totalmente coherentes con los de otros autores^{9,21}, es por ello que para combatir esta infección se debería utilizar otra estrategia como podría ser la administración de una vacuna²². La inmunización materna con vacunas conjugadas para los serotipos más prevalentes puede tener un papel en la reducción de la sepsis precoz por EGB, aunque probablemente el impacto sería mayor sobre la enfermedad de aparición tardía²³.

La tasa de colonización en nuestro estudio aumentó del 14,2% en el 2º periodo al 17,9% en el 3º debido a que se mejoró el sistema de cultivo. Estos datos son similares a los comunicados por otros autores^{24,25,26}.

Encontramos unas tasas de resistencia del 16,2% para eritromicina y clindamicina. Otros autores obtienen resistencias de hasta el 26,6% para eritromicina y del 20% para clindamicina^{10,22,27}. Por este motivo, sin conocer la sensibilidad de la cepa no se debería hacer la profilaxis con clindamicina

Bibliografía

1. 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.
2. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. Art. No.CD007467.
3. Lopez Sastre J, Fernández Colomer B, Coto Cotallo D, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005;94:451-7.
4. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342:15-20.
5. Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:411-24.
6. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1057-64.
7. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*. 1986;314:1665-9.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR*. 1996;45: RR-7
9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from the CDC. *MMWR*. 2010;59: RR-10
10. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mirc L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J. 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*. 2013;31(3):159-172.
11. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: Experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 31S (2013) D20- D26.
12. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Es 2012; 97: F291-F294.
13. Kuruvilla KA, Thomas N, Jesudasan MV, Jana AK. Neonatal Group Streptococcal bacteraemia in India: ten years experience. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 1031-2
14. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *Active Bacterial Core Surveillance Team*. *N Engl J Med*. 2002;347:233-9.
15. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR*. 2002;51:1-22 (RR11).
16. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR*. 1992;41:25-32.

- 17.** Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1294–303.
- 18.** Trijbels-Smeulders MA, Kollée LA, Adriaanse AH, Kimpen JL, Gerards LJ. Neonatal group B streptococcal infection: incidence and strategies for prevention in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:172–3.
- 19.** Martins ER, Andreu A, Correia P, Juncosa T, Bosch J, Ramirez M, et al. Group B streptococci causing neonatal infections in Barcelona are a stable clonal population: 18-year surveillance. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2911–8.
- 20.** Lopez Sastre J, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo D, Ramos Aparicio A, & “grupo de hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Pædiatrica,* 2005; 94: 451–457.
- 21.** Juncosa-Morros T, Guardiola-Llobet C, Bosch-Mestres J, Dopico-Ponte E, Sanfeliu-Sala I, Sierra-Soler M. La infección neonatal tardía por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (1996-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(9):574–578.
- 22.** Liébana-Martos MC, Cabrera-Alavargonzalez J, Rodríguez-Granger J, Miranda-Casas C, Sampedro-Martínez A, Gutiérrez-Fernández J. Serotipos y patrones de resistencia antibiótica en aislados beta-hemolíticos de *Streptococcus agalactiae* de madres colonizadas y recién nacidos con enfermedad invasiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(2):84–88.
- 23.** Purificación F, Tumbaga, Alistair G.S. Philip. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Current Status and Future directions. *Neoreviews* 2013;14:e306-e316.
- 24.** Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatric Infect Dis J.* 1998 :17 (6): 499-503.
- 25.** Rosa Fraile M, Rodríguez Granger J, De Cueto M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2674–7.
- 26.** Ramos JM, Milla A, López-García P, Gutiérrez F. Estudio de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestante extranjeras y españolas, en Elche y comarca. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:249–51.
- 27.** Stafford IA, Stewart RD, Sheffied JS, Jeanne S, Wendel GD, Sánchez PJ, et al. Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset Group B Streptococcal disease. *Obstetrics and Gynecology.* 2012; 120 (1): 123-29.