

Recomendación técnica
Infección neonatal y tamizaje universal para *Streptococcus β- hemolítico* del grupo B a la embarazada.

Comité Consultivo Infecciones Neonatales
Sociedad Chilena de Infectología

Sandoval A, Cofré F, Delpiano L, Izquierdo G, Labraña Y, Reyes A, Hernández M, Aravena M.

El *Streptococcus β- hemolítico* del grupo B (SBHGB) emergió en los años setenta como la causa más común de sepsis y meningitis en niños menores de 3 meses de edad, con una tasa de mortalidad global que alcanzaba un 50%, la que ha disminuido a un 4-6% en los últimos años¹. Actualmente sigue siendo una principal causa de infecciones graves en recién nacidos de término (RNT) y prematuros (RNPT), presentándose como sepsis, neumonía y/o meningitis, con una incidencia actual de 0.5/1.000 recién nacidos vivos (RNV) a nivel mundial^{2,3}, existiendo diferencias geográficas en la epidemiología de la enfermedad (7-38/1.000 RNV en África y Asia a 0,5 – 3,5/1.000 RNV en Estados Unidos)^{4,5}. La meningitis por SBHGB, puede tener graves consecuencias o discapacidades tales como: deterioro de la visión, pérdida auditiva, retraso del desarrollo sicomotor e intelectual⁶.

Las infecciones invasoras por SBHGB se han clasificado como sepsis precoz (SP) cuando se presenta en los primeros siete días de vida o, sepsis tardía (ST) cuando ocurre después de la primera semana hasta los tres meses de vida². La mortalidad de la SP se sitúa alrededor del 12%, siendo superior a la de ST⁷. Los RNPT tienen un mayor riesgo de desarrollar SP por SBHGB la que presenta fluctuaciones entre un 20 a 39%, triplicándose en los RNPT $\leq 1500g$ ⁷. En nuestro país no existe reporte de una tasa específica de incidencia y/o mortalidad de la enfermedad invasora neonatal, dado que la vigilancia no se realiza por notificación de casos clínicos, sino que por reporte de cepas provenientes de infecciones invasoras, desde los laboratorios locales al Instituto de Salud Pública.

La mayoría de las infecciones SBHGB en los recién nacidos (RN), resultan de la transmisión de madre a hijo durante el trabajo de parto y el parto, sin embargo, esta infección no es patogénica para la mujer y sólo adquiere importancia en el entorno perinatal^{1,6}. Se sabe que entre el 10 a 30% de las embarazadas tienen portación vaginal transitoria, intermitente o persistente durante el embarazo, de ellas, el 50% de sus RN se colonizarán por SBHGB al pasar por el canal del parto y de los RN colonizados sólo un 1% presentará SP ó ST⁸. Estudios en mujeres embarazadas en el tercer trimestre en Chile, dan tasas de portación de un 14 a 20%^{9,10}.

En la década de los ochenta, se logró demostrar que la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) administrada a madres con factores de riesgo de infección neonatal resultó efectiva en prevenir la transmisión de la infección al RN, estableciéndose un período mínimo de 4 horas previo al parto para la primera dosis

antibiótica, dado que con esto se reduce la tasa de colonización del RN a sólo un 1,2%¹¹. En el año 1996, en un trabajo conjunto de la AAP, ACOG y CDC se generaron las primeras guías de prevención de la enfermedad por SBHGB estableciéndose 2 estrategias igualmente aceptables. La primera es la estrategia de tamizaje universal con cultivo de portación rectovaginal, a las 35 a 37 semanas de gestación y la segunda el manejo de las embarazadas según factores de riesgo clínicos de ser portadoras de SBHGB. Estas guías lograron disminuir en un 65 a 80% la SP por SBHGB^{1,7,11}.

En el año 2002 el mismo grupo de trabajo, tras una extensa revisión de la evidencia disponible, estableció que la estrategia de tamizaje universal era superior a la de manejo por factores de riesgo, por lo que surge la recomendación del tamizaje universal en la embarazada entre las 35 a 37 semanas de gestación.

Se recomienda la estrategia según de factores de riesgo clínicos sólo cuando el estado de portación de la embarazada fuese desconocido, dado que la mayoría de los RN expuestos a SBHGB al nacer, son hijos de madres colonizadas sin factores de riesgo adicionales^{11,12}. Un tercer grupo que debe recibir PAI lo constituyen las mujeres con antecedente de un RN con infección por SBHGB y/o bacteriuria durante el embarazo actual¹, estrategia vigente hasta el día de hoy⁸.

A pesar de la amplia implementación del protocolo de PAI con toma de cultivo entre las 35 a 37 semanas, y de la disminución de la incidencia de las infecciones perinatales por SBHGB, éstas (18-21% actualmente) permanecen como una de las principales causas de admisión a las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales y de morbilidad e infección del RN⁷. De los casos con SP hoy en día, existe cerca de un 30 a 60% que no recibe PAI porque no califica dentro de las indicaciones establecidas y de los que tienen indicación apenas un 15 a 50% la recibe correctamente¹. Las principales causas de la no administración o administración incorrecta de la PAI son: parto precipitado, resistencia a la eritromicina y clindamicina en gestantes alérgicas a β -lactámicos o la administración iniciada en un tiempo inferior a las 4 horas previas al parto^{7,13}. Este fracaso se estima que ocasiona entre 6-13 casos de SP, según un reciente estudio publicado en Hong Kong¹³. El problema principal de la no administración de la PAI, es el elevado porcentaje de cultivos falsos negativos en mujeres sin factores de riesgo, lo que ocasiona entre 40 a 60% de los casos actuales de SP^{7,13}.

En el grupo de gestantes, que no reciben PAI, ya sea porque el cultivo fue negativo o no presentan factores de riesgo al momento del parto es necesario incrementar el rendimiento de las técnicas microbiológicas, mediante técnicas de biología molecular al momento del parto, y desarrollar a futuro estrategias de prevención a través de la inmunización⁷. La portación del SBHGB vaginal es intermitente, por lo tanto resulta insuficiente la estrategia basada sólo en la detección SBHGB rectovaginal para definir la indicación de tratamiento antimicrobiano profiláctico durante el trabajo de parto y parto^{6,14}. También se pueden producir falsos negativos del tamizaje por otras causas: muestra insuficiente, transporte inadecuado de las muestras, almacenamiento incorrecto y toma de muestra sólo vaginal y no rectovaginal (la toma de muestra sólo vaginal no identifica el total de pacientes colonizadas)^{2,7}. A lo anterior se suman los

embarazos no controlados y los recién nacidos prematuros que nacen antes de las 35 semanas, que quedan fuera del tamizaje².

Las técnicas de diagnóstico *point of care* basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden contribuir a paliar este problema, ya que permiten identificar el SBHGB de forma rápida en el momento del parto. Sin embargo, hasta el momento, aunque ofrecen ventajas como la rapidez, la posibilidad de detectar cepas no hemolíticas o no pigmentadas y tener una sensibilidad y especificidad superiores al 90%, no permiten detectar resistencias a los macrólidos y a clindamicina, sumado a los costos involucrados en la implementación de esta técnica. Las recomendaciones aconsejan aplicar estas técnicas en mujeres en las que se desconoce el estado de portación de SBHGB y que no presentan factores de riesgo en el momento del parto. Sin embargo, en las gestantes con factores de riesgo recomiendan aplicar PAI independientemente del resultado de la PCR. El hecho de conocer de manera rápida intraparto, que la madre es portadora, puede modificar el manejo del RN en las primeras 24h (alargando hasta 48h el período de observación y realizando exámenes de evaluación infectológica) y, por lo tanto, contribuir a la prevención de la SP^{2,7} y también reducir los costos hospitalarios asociados ¹⁴.

Otro problema que surge es la resistencia del SBHGB a la clindamicina que puede llegar al 30%. Este elevado porcentaje hace imprescindible la determinación de la susceptibilidad a este antimicrobiano, sobre todo en pacientes alérgicas a β -lactámicos y por ende, indica la importancia y el fundamento de que las técnicas de cultivo y biología molecular no son excluyentes, si no complementarias ⁷. Cuando se utilizan ambas técnicas (cultivo y PCR) no se requiere iniciar antibiótico profiláctico en el parto con el antecedente del cultivo de las 35-37 semanas positivo, si la PCR intraparto está negativa ¹⁴. La estrategia de PCR reduce significativamente el número de tratamientos antimicrobianos inútiles ¹⁴.

La PAI tiene el potencial de afectar el desarrollo temprano de la microbiota intestinal neonatal, en primer lugar modificando la microbiota vaginal y rectal a la que el RN está expuesto durante el nacimiento y, en segundo lugar debido a la exposición directa del feto a los antibióticos, lo que lleva a la desviación de los patrones de colonización normales con alteraciones en la diversidad de la microbiota intestinal del RN, ocasionando a corto plazo alteraciones en el desarrollo de la inmunidad innata y adquirida, esencial en el primer año del RN¹⁵, sin considerar los efectos deletéreos a largo plazo (obesidad, asma, etc) ^{14,15}.

El desarrollo de una vacuna para SBHGB dirigida a mujeres embarazadas podría potencialmente proporcionar protección a los niños durante el período mayor de vulnerabilidad a la enfermedad invasiva (menores 3 meses de edad)¹⁶. Sin embargo, ni siquiera datos sobre estas nuevas estrategias preventivas, han sido consistentes en lo que concierne a disminución de la colonización al momento del parto. De hecho, un reciente estudio en fase IB/II donde vacunaron embarazadas, demostró mayor porcentaje de colonización al momento del parto que en el tamizaje inicial¹⁶.

A nivel nacional la estrategia de tamizaje prenatal no ha sido incorporada aún en los programas del Ministerio de Salud y no se han publicado estudios de costo efectividad de estas medidas en nuestro país ni en otros países sudamericanos¹⁷. En el Manual de Atención Personalizada en el Proceso Reproductivo, MINSAL 2008 que hace alusión a las intervenciones correspondientes al nivel primario y secundario de salud de la embarazada, no se menciona el cultivo de portación rectovaginal dentro de las actividades a realizar ¹⁸. La Guía Clínica de Prevención del Parto Prematuro, MINSAL 2010 explicita que en gestantes menores de 34 semanas con síntomas de parto prematuro y rotura prematura de membranas (RPM) “el cultivo para SBHGB es opcional, ya que toda paciente con RPM de pretérmino debe recibir antibioticoterapia profiláctica” y en las mayores de 34 semanas con RPM no hace alusión al cultivo de portación ¹⁹. La Guía Perinatal, MINSAL 2015 en relación a las infecciones cervicovaginales, específicamente la vaginosis bacteriana, menciona el SBHGB como una de las causas, y sugiere la toma de cultivo de portación a las embarazadas a las 35-37 semanas “si la norma local utiliza el cultivo como método de pesquisa” ²⁰.

El CCIN de la SOCHINF recomienda la implementación del tamizaje universal por cultivo rectovaginal a las 35-37 semanas de gestación a todas las embarazadas, lo que sumado al manejo por factores de riesgo y/o por antecedentes de infección neonatal por SBHGB en embarazos previos, son las estrategias que contribuyen a disminuir la morbimortalidad por esta infección.

Es necesario establecer políticas de salud que aseguren el financiamiento del tamizaje universal, que permitan realizar este examen en forma obligatoria en todos los centros de salud del país, con oportunidad y calidad, incluyéndolo dentro las prestaciones codificadas por FONASA, de tal manera de asegurar su accesibilidad en forma igualitaria a lo largo del territorio nacional.

Bibliografía:

- 1.- De Luca C, Buono N, Santillo V, Licameli A, Straface G, Scambia G, et al. Screening and management of maternal colonization with *Streptococcus agalactiae*: an Italian cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(6):911-5.
- 2.- Reinheimer C, Kempf VA, Wittekindt BE, Allendorf A, Wichelhaus TA, Hogardt M, et al. Group B streptococcus infections in neonates admitted to German NICU: Emphasis on screening and adherence to pre-analytical recommendations. *Early Hum Dev.* 2016 Dec; 103:37-41.
- 3.- Giannoni E, Berger C, Stocker M, Agyeman P, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Incidence and Outcome of Group B Streptococcal Sepsis in Infants in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Feb;35(2):222-4.
- 4.- Le Doare K, Heath P. An overview of BGS epidemiology. *Vaccine* 2013; 31 (S4): D7 – D12.
- 5.- Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora *Streptococcus agalactiae*. *Boletín Instituto de Salud Pública de Chile* 2014; 4 (7): 1-18.
- 6.- Clarke C, O'Connor L, Carré-Skinner H, Piepenburg O, Smith TJ. Development and performance evaluation of a recombinase polymerase amplification assay for the rapid detection of group B streptococcus. *BMC Microbiol.* 2016 Sep 22;16(1):221.
- 7.- Giménez M, Sanfeliu I, Sierra M, Dopico E, Juncosa T, Andreu A, et al. Group B streptococcal early-onset neonatal sepsis in the area of Barcelona (2004-2010). Analysis of missed opportunities for prevention. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Aug-Sep;33(7):446-50.
- 8.- Verani J, McGee L, Schrag S. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010; 59: 1-32.
- 9.- Abarzúa F, Guzmán AM, Belmar C, Becker J, García P, Rioseco A, et al. Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo. Evaluación del cultivo selectivo. Experiencia en 2.192 pacientes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67 (2): 89-93.
- 10.- Abarzúa F, Argomedo C, Meissner A, Díaz T, Garrido P, Fariña S et Al. Prevalencia de portación vaginal-anal de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre de gestación y susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas, en mujeres embarazadas de Clínica Alemana Temuco, Chile. *Rev Chil Infectol* 2014; 31 (3): 305-8.
- 11.- Tumbaga P, Philip A. Perinatal Group B Streptococcal infections: current status and future directions. *Neoreviews* 2013; 14: e306- e316.
- 12.- Turrentine M, Greisinger A, Brown K, Wehmanen O, Mouzoon M. Duration on intrapartum antibiotics for Group S *Streptococcus* on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Inf Dis Obst Gyn* 2013, Article ID 525878.
- 13.- Ma TW, Chan V, So CH, Hui AS, Lee CN, Hui AP, et al. Prevention of early onset group B streptococcal disease by universal antenatal culture-based screening in all public hospitals in Hong Kong. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Mar 21:1-7.
- 14.- Poncelet-Jasserand E, Forges F, Varlet MN, Chauleur C, Seffert P, Siani C, et al. Reduction of the use of antimicrobial drugs following the rapid detection of

Streptococcus agalactiae in the vagina at delivery by real-time PCR assay. BJOG. 2013 Aug;120(9):1098-108.

15.- Simioni J, Hutton EK, Gunn E, Holloway AC, Stearns JC, McDonald H, et al. A comparison of intestinal microbiota in a population of low-risk infants exposed and not exposed to intrapartum antibiotics: The Baby & Microbiota of the Intestine cohort study protocol. BMC Pediatr. 2016 Nov 10;16(1):183.

16.- Madhi SA, Cutland CL, Jose L, Koen A, Govender N, Wittke F, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. Lancet Infect Dis. 2016 Aug;16(8):923-34.

17.- Tapia J, Reinhard C, Saldias I, Abarzua F, Pérez M, González A, Gederlini A. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infect 2007; 24 (2): 111-116

18.- Manual de atención personalizada en el proceso reproductivo. MINSAL 2008.

19.- Guía Clínica Prevención Parto Prematuro. MINSAL 2010.

20.- Guía Perinatal. MINSAL 2015.