

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**TESIS DOCTORAL**



**“VALIDEZ DEL PROTOCOLO ACTUAL DE  
CRIBADO PARA ESTREPTOCOCO DEL GRUPO  
B COMO PREDICTOR DE LA COLONIZACIÓN  
VAGINAL INTRAPARTO”**

**CARMEN QUILES LÓPEZ-CANTARERO**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Carmen Quiles López Cantarero  
D.L.: GR 1880-2012  
ISBN: 978-84-9028-076-8

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y

GINECOLOGÍA

“VALIDEZ DEL PROTOCOLO ACTUAL DE  
CRIBADO PARA ESTREPTOCOCO DEL GRUPO  
B COMO PREDICTOR DE LA COLONIZACIÓN  
VAGINAL INTRAPARTO”

Tesis doctoral realizada por Carmen Quiles López-  
Cantarero, bajo la dirección de D. Alberto Puertas Prieto,  
D. Manuel de la Rosa Fraile y D. Alberto Salamanca  
Ballesteros.

Granada, 2012

DR. D. ALBERTO PUERTAS PRIETO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA  
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DE SECCIÓN EN EL  
SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL VIRGEN  
DE LAS NIEVES DE GRANADA,

CERTIFICA:

Que Dña. Carmen Quiles López-Cantarero ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “VALIDEZ DEL PROTOCOLO ACTUAL DE CRIBADO PARA ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B COMO PREDICTOR DE LA COLONIZACIÓN VAGINAL INTRAPARTO” que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 20 de Enero de 2012

Fdo. D. Alberto Puertas Prieto

DR. D. MANUEL DE LA ROSA FRAILE, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ Y JEFE DE SERVICIO EMÉRITO DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA DEL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA Y DIRECTOR DE LA UNIDAD DE PRODUCCIÓN CELULAR DEL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña. Carmen Quiles López-Cantarero ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “VALIDEZ DEL PROTOCOLO ACTUAL DE CRIBADO PARA ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B COMO PREDICTOR DE LA COLONIZACIÓN VAGINAL INTRAPARTO” que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 20 de Enero de 2012

Fdo. D. Manuel De la Rosa Fraile

DR. D. ALBERTO SALAMANCA BALLESTEROS, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DEL SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA,

CERTIFICA:

Que Dña. Carmen Quiles López-Cantarero ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema: “VALIDEZ DEL PROTOCOLO ACTUAL DE CRIBADO PARA ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B COMO PREDICTOR DE LA COLONIZACIÓN VAGINAL INTRAPARTO” que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, 20 de Enero de 2012

Fdo. D. Alberto Salamanca Ballesteros

Quiero expresar mi agradecimiento:

A Alberto Puertas, por la supervisión de este trabajo, por haber confiado en mí desde el primer momento y por hacerme sentir que podía contar con sus consejos y apoyo de manera constante. Gracias por transmitirme su capacidad de trabajo y estimularme para la elaboración de este proyecto y para mi formación.

A Manolo de la Rosa por transmitirme los conocimientos necesarios para la realización de este trabajo, y por manifestarme su disposición y apoyo en todo momento.

A Alberto Salamanca por su amable disponibilidad y por sus acertados consejos.

A Pablo Garrido, por su inestimable ayuda en el tratamiento de los datos, ya que sin ella no hubiera sido posible finalizar este trabajo.

A Manolo Carmona por brindarme su ayuda con la informática y facilitarme el trabajo.

A Carmen Liébana por compartir conmigo su esfuerzo, tiempo e ilusión para la elaboración de este proyecto.

A mis compañeros de residencia por ayudarme de forma desinteresada en la recogida de datos para este trabajo y por su amistad.

A todos los compañeros del Departamento, matronas y auxiliares por haber colaborado con ilusión.

A mi marido por su apoyo y disposición constante en éste y otros proyectos.

A mis hijas por permitirme que no les dedicase todo mi tiempo y hacer posible que pudiese desempeñar el papel de madre e investigadora al mismo tiempo.

A mis padres y hermanos por estar siempre a mi lado y confiar en mí.



A mis hijas Carmen y Julia

A mi marido Javier

A mis padres y hermanos

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
I. ASPECTOS GENERALES DEL ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B.....	2
I.1.Nomenclatura.....	2
I.2.Recuero histórico.....	2
I.3.Bacteriología.....	3
I.4. Epidemiología y Transmisión.....	4
I.4.1 Colonización.....	6
I.4.1.1. Adultos.....	6
I.4.1.2. Neonatos.....	9
I.4.2.Transmisión.....	10
II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EGB.....	12
II.1. Infección neonatal.....	12
II.1.1. Infección neonatal precoz.....	12
II.1.2. Infección neonatal tardía.....	14
II.2. Infección en adultos.....	15
II.2.1. Infecciones obstétricas.....	15
II.2.2. Infecciones no relacionadas con el embarazo.....	17
III. DETECCIÓN DE LA COLONIZACIÓN VAGINAL POR EGB.....	18
III.1.Muestra para cribado de EGB.....	18
III.1.1. Elección del momento de recogida de la muestra.....	19
III.1.2. Elección del lugar anatómico de toma de la muestra.....	19
III.2. Detección de EGB en muestras clínicas.....	20
III.2.1. Detección mediante cultivo.....	22



I.2. Período de estudio.....	43
I.3. Descripción del grupo de estudio.....	44
II. PROCEDIMIENTO CLÍNICO.....	45
II.1. Estudio microbiológico.....	45
II.1.1. Obtención de muestras.....	45
II.1.1.1 Gestantes.....	45
II.1.1.2. Recién nacidos.....	46
II.1.2. Medios de cultivo.....	46
II.1.3. Procesamiento de las muestras e identificación de EGB.....	47
II.1.4. Informe de resultados.....	48
II.2. Profilaxis antibiótica intraparto.....	49
II.3. Protocolo de actuación frente al neonato de madre portadora de EGB.....	50
III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	52
IV. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	52
IV.1. Planteamiento inicial.....	52
IV.2. Análisis descriptivo de las variables.....	54
IV.3. Análisis estadístico de los grupos.....	54
V. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.....	55

VI. DOCUMENTOS.....	56
VI.1. Hoja de recogida de datos. Gestante.....	56
VI.2. Hoja de recogida de datos. Recién nacido.....	58
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
I. DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE ESTUDIO.....	61
I.1. Características obstétricas en portadoras de EGB anteparto y/o Intraparto.....	61
I.2. Motivo de ingreso en portadoras de EGB anteparto y/o intraparto.....	63
I.3. Modo de inicio y finalización del parto en portadoras de EGB anteparto y/o intraparto.....	64
I.4. Colonización neonatal en función de la profilaxis administrada en los distintos grupos de estudio.....	65
II.CONCORDANCIA DEL CULTIVO PARA EGB TOMADO ANTEPARTO E INTRAPARTO.....	66
II.1 Relación entre los resultados del cultivo tomado anteparto e intraparto para la detección de portadoras de EGB.....	66
II.2. Influencia del intervalo entre la realización del cultivo anteparto e intraparto en la frecuencia de cambios en el estado de portadoras de EGB en gestantes en las que el resultado en ambas pruebas fue diferente.....	68

III. RELACIÓN ENTRE LA REALIZACIÓN DE PROFILAXIS INTRAPARTO Y LA COLONIZACIÓN NEONATAL.....	69
III.1. Colonización neonatal en función de la profilaxis antibiótica intraparto administrada a las gestantes portadoras de EGB.....	69
III.2. Influencia de la profilaxis antibiótica administrada a las portadoras de EGB con recién nacidos colonizados para distintas características obstétricas.....	71
III.3. Relación entre la profilaxis antibiótica administrada a las gestantes colonizadas por EGB y el número de localizaciones anatómicas de colonización neonatal.....	72
III.4. Relación entre la profilaxis antibiótica administrada a las gestantes colonizadas por EGB y las localizaciones anatómicas de colonización neonatal.....	73
IV. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES Y LA COLONIZACIÓN NEONATAL.....	74
IV.1. Relación entre el número de dosis administradas a las gestantes y la transmisión vertical al recién nacido.....	74
IV.2. Relación entre el número de dosis administradas a las gestantes y el número de localizaciones anatómicas de colonización neonatal.....	75
IV.3. Relación entre el número de dosis administradas a las gestantes y las localizaciones anatómicas de colonización neonatal.....	76



V.RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE APLICACIÓN DE LA PROFILAXIS Y LA COLONIZACION NEONATAL.....	77
V.1. Recién nacidos colonizados por EGB y tiempo transcurrido desde la primera dosis de antibiótico y el parto.....	77
V.2. Recién nacidos colonizados por EGB en función de que el tiempo transcurrido desde la primera dosis y el parto sea inferior o superior a dos horas.....	78
V.3. Número de localizaciones de colonización neonatal con relación al tiempo transcurrido desde la primera dosis de antibiótico y el parto.....	79
V.4. Relación entre el tiempo transcurrido desde la primera dosis de antibiótico y el parto y las localizaciones anatómicas de colonización neonatal.....	80
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>81</b>
<b>I. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>82</b>
I.1. Tasa de gestantes portadoras de EGB a nivel vaginorrectal.....	82
I.2. Características obstétricas en gestantes portadoras de EGB.....	82
I.3. Colonización neonatal en función de la profilaxis antibiótica administrada a las gestantes portadoras de EGB en los distintos grupos de estudio.....	83
<b>II. CONCORDANCIA DEL CULTIVO PARA EGB TOMADO ANTEPARTO E INTRAPARTO.....</b>	<b>88</b>

II.1. Relación entre los resultados del cultivo tomado anteparto e intraparto para la detección de portadoras de EGB.....	88
II.2. Influencia del intervalo entre la realización del cultivo anteparto e intraparto en la frecuencia de cambios en el estado de portadoras de EGB en las gestantes en las que el resultado en ambas pruebas fue diferente.....	97
III.RELACION ENTRE LA REALIZACION DE PROFILAXIS INTRAPARTO Y LA COLONIZACION NEONATAL.....	102
III.1. Colonización neonatal en función de la profilaxis y del número de dosis de antibiótico intraparto administradas a las gestantes portadoras de EGB.....	102
III.2. Colonización neonatal por EGB en función del tiempo transcurrido desde la primera dosis de antibiótico y el parto.....	105
IV.RELACIÓN ENTRE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL.....	110
V.RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS DE ANTIBIÓTICO ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL.....	113

---

VI. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE APLICACIÓN DEL ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL.....	114
CONCLUSIONES.....	116
BIBLIOGRAFÍA.....	119

# INTRODUCCIÓN

## I. ASPECTOS GENERALES DEL ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B

### I.1. Nomenclatura

La denominación de “*Estreptococo del grupo B*” se utiliza para designar al *Streptococcus agalactiae* o EGB (grupo B de Lancefield), una especie bacteriana perteneciente al género *Streptococcus*. La denominación de especie fue dada por Lehmann y Neuman en 1896 y desde 1954 es la aceptada oficialmente (1).

La caracterización de este microorganismo se realiza sobre la base de su estructura antigénica y sus propiedades bioquímicas, clasificándose dentro del grupo B de Lancefield por el antígeno carbohidrato que presenta en su pared celular (2).

Habitualmente la confirmación de la identificación de esta bacteria se realiza mediante métodos serológicos por lo que la designación más empleada es la de *Estreptococo del grupo B* (EGB).

### I.2. Recuerdo histórico

La primera descripción del EGB se hizo en 1887 por Nocard y Mollereau como productor de mastitis en el ganado bovino (3). Posteriormente Brown en 1919 (4) describió los distintos tipos de hemólisis que los estreptococos producían en el agar sangre e identificó a los estreptococos humanos como B hemolíticos. Fueron Ayers y Rupp en 1922 los que diferenciaron el EGB de otros miembros del mismo género en base a su capacidad de hidrolizar el hipurato sódico (5).

En 1933 Lancefield clasificó los estreptococos en distintos grupos serológicos según el antígeno carbohidrato de su pared celular (2). Mas adelante describió tres serotipos de EGB en función del antígeno polisacárido tipoespecífico: I, II, y III (6). Posteriormente otros autores aportaron el conocimiento de los antígenos proteicos R, X y Ibc, así como recientemente se han descrito los polisacáridos capsulares tipo IV, V, VI, VII, VIII y IX (7-13).

El EGB se consideró un microorganismo saprofita de vagina y cuello uterino (2), hasta la presentación por Fry en 1938 (14) de tres pacientes con sepsis puerperal que constituyen los primeros casos clínicos que lo implican como patógeno humano.

Aunque durante las siguientes tres décadas se notificaron casos esporádicos como la infección neonatal descrita por Brown en 1939 (15) o los casos de meningitis en recién nacidos recogidos por Plumier en 1941 (16), estos microorganismos continuaron siendo desconocidos para la mayoría de los clínicos hasta que a finales de los años sesenta se apreció un número mayor de infecciones tanto maternas como neonatales debidas a EGB (17, 18).

Las razones que justifican este aumento de la incidencia no están del todo claras, aunque se han señalado entre otras, la mejora de las técnicas diagnósticas, la disminución de la mortalidad perinatal debida a otras causas y la disminución de la incidencia de otro tipo de infecciones (19).

Durante los años setenta se detectó un aumento considerable de la incidencia de sepsis y meningitis en neonatos (20) hasta el punto de que el

EGB desplazó al *Escherichia coli* como el agente más frecuentemente productor de meningitis o bacteriemia durante los dos primeros meses de vida.

Paralelamente se han descrito infecciones en adultos, sobre todo, inmunodeprimidos, hospitalizados, embarazadas o pacientes en condiciones que los hacen más susceptibles a la infección (21-25). En las pacientes gestantes la manifestación clínica más frecuente es la corioamnionitis, cuadro que habitualmente presenta una buena respuesta a la administración de tratamiento antibiótico, al contrario de lo que ocurre en los pacientes inmunodeprimidos (23). En el caso de evolución del proceso, las manifestaciones clínicas más frecuentes son rotura prematura de membranas, parto prematuro de un recién nacido con una morbilidad significativa y muerte fetal intrauterina.

Así mismo se ha señalado una asociación entre colonización vaginal y parto prematuro, rotura pretérmino de membranas, bajo peso al nacer y muerte intraútero (26). Hay también datos que relacionan la bacteriuria (sintomática o asintomática) por EGB durante el embarazo (probablemente como expresión de una intensa colonización materna) con parto prematuro y rotura prematura de membranas (26, 27). El EGB es hoy, en ausencia de medidas de prevención, la causa más frecuente de infección bacteriana perinatal de transmisión vertical en el mundo occidental. La incidencia del proceso (sin medidas de prevención) alcanza hasta el 3 por mil recién nacidos vivos, con una mortalidad que en los años 1970 alcanzaba el 50% y que se ha reducido al 4-5% como resultado de los avances en neonatología (28, 29). Como demuestran datos recientes, en ámbitos en los que se han instaurado

programas de prevención, es posible reducir sensiblemente la incidencia de esta infección (30, 31), hasta el 0,26 por mil (32, 33).

### I.3. Bacteriología

El Estreptococo del grupo B es un coco gram positivo, no esporulado, catalasa y oxidasa negativo, aerobio facultativo. Crece formando cadenas cuya longitud está en relación inversa a la riqueza del medio de cultivo (1). En agar sangre, tras 18-24 horas de incubación forma colonias de 2-4 mm de diámetro, grisáceas, lisas, de bordes enteros, rodeadas por un halo de beta hemólisis, aunque un 2-3% de las cepas son no hemolíticas (34).

En medios que contienen almidón el EGB produce, tras 24-48 horas de incubación, un pigmento naranja, que permite su rápida identificación (35,36). Este pigmento debido a su espectro ultravioleta visible se describió como un caroteno, aunque recientemente (37) se ha identificado como un polieno asociado a rhamnosa y ornitina y ha sido denominado Granadaeno. Un pigmento análogo ha sido identificado en *Propionibacterium jensenii* (38).

El EGB presenta, además del antígeno polisacárido específico de grupo que le caracteriza como grupo B de Lancefield, antígenos carbohidratos mayores tipos específicos, que permiten su clasificación en serotipos: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX un antígeno polisacárido menor específico de tipo (I abc) y antígenos proteicos (c, X, R) (3, 7, 9, 39-41).

Es un microorganismo con pocos requisitos nutricionales, que puede desarrollarse en medios de cultivo relativamente simples, aunque el



enriquecimiento en sangre, suero o glucosa favorece su crecimiento (42). También el empleo de caldos de cultivo selectivos favorece su aislamiento a partir de muestras clínicas, pudiendo emplearse combinaciones antibióticas como gentamicina, colistina o ácido nalidíxico, para inhibir el crecimiento de otros microorganismos que suelen encontrarse junto a EGB, sobre todo bacilos gram negativos y estafilococos (43-45). No obstante, aunque estos medios facilitan el aislamiento del EGB, no aceleran su identificación, que tiene que realizarse posteriormente.

En 1983 De la Rosa y cols (46) desarrollaron un medio de cultivo selectivo y diferencial basado en la utilización de altas concentraciones de almidón como agente gelificante y en la acción del trimetropin como factor activador de la producción de pigmento, que se denominó Medio Granada.

Los mismos autores (47) presentaron en 1992 una modificación del Medio Granada, basado en la acción del metotrexate como factor activador de la producción de pigmento. Su empleo ha demostrado sensibilidades para detección de EGB en la embarazada del 98% y 95% respectivamente (48).

#### I.4. Epidemiología y Transmisión

##### I.4.1. Colonización

###### I.4.1.1. Adultos

El EGB es un microorganismo saprofita de los tractos gastrointestinal y urogenital de adultos, sobre todo sexualmente activos (49-51).

El principal reservorio del EGB lo constituye el tracto gastrointestinal, a partir del cual se produce la contaminación por contigüidad del tracto genital y, menos frecuentemente del tracto urinario (52-55).

La colonización vaginal es intermitente aunque el estado de portador anorrectal es más constante. El patrón de colonización explica las diferencias en las tasas de colonización según las áreas muestreadas y las dificultad que presenta la erradicación de portadoras mediante el tratamiento antibiótico (56-60).

Las tasas de colonización por el EGB notificadas en los distintos estudios varían ampliamente de unos a otros, siendo similar en hombres y mujeres, y se sitúa entre 3 y 40% de las pacientes (19, 61-64). Estas variaciones dependen, no solo de diferencias intrínsecas de la población estudiada (edad, paridad, estado socioeconómico, localización geográfica, prácticas sexuales y grupos étnicos), sino también de los medios y técnicas de cultivos empleados, lugar anatómico estudiado y número de muestras tomadas y frecuencia de muestreo, oscilando entre el 5-40% (20, 47, 65-69).

El factor más determinante parece ser el empleo de medios de cultivo selectivos, produciéndose un aumento de las tasas de aislamiento cuando se utilizan caldos de enriquecimiento selectivos o medios diferenciales específicos (46,66).

Por otro lado, las tasas de aislamiento del EGB son superiores cuando el origen de la muestra tomada es vaginal, que cuando su procedencia es cervical. Además, si se realiza muestreo simultáneo del tracto genital inferior

y zona anorrectal, la frecuencia de colonización se incrementa de un 10% a un 15% en comparación con la toma de un solo cultivo (70,71).

Es importante considerar que para predecir con mayor fiabilidad la posibilidad de transmisión materno-fetal de EGB durante el parto, es aconsejable la toma de cultivos maternos en un momento cercano al mismo (36-38 semanas de gestación), dada la intermitencia del patrón de colonización genital que presenta el EGB (72). El valor predictivo de un cultivo vaginal o rectal positivo en el segundo trimestre del embarazo como determinante de colonización en el momento del parto es del 67%, mientras que un cultivo prenatal negativo aporta un valor predictivo negativo del 92% (73). Los cultivos anogenitales antenatales obtenidos 1-5 semanas antes del parto han demostrado unos valores predictivos positivo y negativo superiores al 88 y 95% respectivamente (74). Estos hallazgos destacan las limitaciones de un cultivo genital único durante el embarazo, como predictor del estado de colonización en el parto.

La gestación no parece afectar la prevalencia de colonización genital, ya que se observan tasas similares de colonización en mujeres gestantes y no gestantes. Tampoco influye en las tasas de colonización el trimestre de gestación en el que se realice el cultivo, puesto que en todos ellos se aprecian porcentajes comparables de portadoras (75-77).

Existe otra serie de factores que podrían asociarse con prevalencias superiores de cultivos positivos a EGB en mujeres no gestantes como es el uso habitual de tampones, la utilización de un dispositivo intrauterino y el día del ciclo menstrual en el que se lleve a cabo el muestreo (78-80).

También se ha descrito por algunos investigadores una incidencia mayor en mujeres embarazadas diabéticas, mujeres con tres embarazos o menos y conforme a los resultados hallados por Anthony y cols, en las gestantes de origen hispano, sobre todo de la zona caribeña (81,82).

Factores que parecen no relacionarse con un aumento en la prevalencia de colonización genital son, entre otros, el uso de contraceptivos orales, la frecuencia de relaciones sexuales o el número de parejas sexuales, el estado civil, la presencia de sintomatología ginecológica e, incluso, la presencia en vagina de otros gérmenes como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* o infección por *Neisseria gonorrhoeae* (49, 78, 83).

#### I.4.1.2. Neonatos

La colonización del recién nacido ocurre intraútero, por vía ascendente, o más frecuentemente durante el paso por el canal del parto colonizado por EGB. Las localizaciones más frecuentes son el canal auditivo externo, fosas nasales, ombligo y recto (84, 85).

Al igual que en los adultos, la selección del lugar de toma de los cultivos modifica las tasas de prevalencia de colonización en recién nacidos por el EGB. En las primeras 24 horas de vida, el lugar más adecuado para la obtención del cultivo es el canal auditivo externo y, de hecho, el aislamiento de microorganismos de esta zona es, probablemente, una medida del grado de contaminación del líquido amniótico durante el proceso del parto. Tras las

primeras 48 horas de vida, las fuentes más comunes de aislamiento de EGB son faringe, ombligo y recto. La obtención de cultivos positivos de estas localizaciones puede indicar la existencia de una colonización por EGB, y no siempre infección (76, 86, 87), es decir, puede indicar el establecimiento de la bacteria en la piel y mucosas y su multiplicación en grado suficiente como para mantener su número, sin inducir una respuesta clínica ni inmunológica en el huésped.

#### I.4.2. Transmisión

Los mecanismos posibles de transmisión vertical materno-fetal pueden ser por adquisición del microorganismo durante el paso por el canal del parto, o bien vía ascendente, por exposición del feto al EGB intraútero a través de las membranas amnióticas rotas e, incluso, con membranas íntegras (84, 85, 88).

La tasa de transmisión al recién nacidos de madres con cultivos vaginales, anorrectales o ambos positivos, oscila entre 29% y 85%, con una media del 51% (85, 89, 90).

Hay diversos factores que favorecen la transmisión materno-fetal, entre los cuales, el más importante, según algunos estudios (68, 87, 91), es la intensidad de la colonización vaginal de EGB, siendo mayor el riesgo cuanto mayor es el inóculo bacteriano, además de la presencia de gestantes con un bajo título de anticuerpos frente a la cepa colonizante de EGB.

Otras condiciones que favorecen la transmisión vertical del EGB son la existencia de rotura prolongada de membranas, parto prolongado, fiebre

materna durante el trabajo de parto o postparto y parto prematuro (73,90, 92-95).

Por otro lado, la colonización endocervical materna, que supone la existencia de un mayor inóculo bacteriano, parece elevar las tasas de transmisión vertical, aunque no existen datos definitivos sobre esta asociación, puesto que la existencia de EGB a nivel cervical es por sí mismo un factor de riesgo para la aparición de rotura prematura de membranas (RPM) y, por tanto, el aumento de transmisión observado podría deberse a las especiales condiciones obstétricas (96, 97).

Algunos estudios observacionales asocian algunos procedimientos como el empleo de registros internos de monitorización durante el parto o la realización de más de cinco o seis tactos vaginal en fase activa de parto o con rotura de membranas con la transmisión de EGB por vía ascendente (98, 99).

Actualmente se considera que no existe riesgo de transmisión materno-fetal en las cesáreas programadas si no se ha iniciado el trabajo de parto o no hay rotura prematura de membranas (100).

Además de la exposición durante el parto, la adquisición nosocomial o familiar constituye una vía alternativa de transmisión al recién nacido lo que se denomina transmisión horizontal, aunque es poco frecuente (101, 102). En los últimos años se ha producido un notable incremento de las infecciones por EGB en adultos, fuera del periodo postparto, pero las causas que determinan esta mayor incidencia no están claras

## II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EGB

### II.1. Infección neonatal

Existen dos formas de infección neonatal producidas por EGB que responden a patrones epidemiológicos y clínicos diferentes: infección de inicio precoz, que constituye la categoría prevenible desde el punto de vista obstétrico, e infección de inicio tardío (64).

#### II.1.1. Infección neonatal precoz

La infección neonatal de inicio precoz es la que comienza intraútero o durante los primeros siete días de vida. Constituye la forma más frecuente de presentación clínica (19, 84, 103). La edad media de aparición de la sintomatología precoz es de 8 horas y aproximadamente el 80% de las infecciones en niños ocurren en el primer día de vida (27). La incidencia de enfermedad ha experimentado un descenso importante en los últimos 20 años que va desde el 1,7 por cada mil nacidos vivos en los años noventa al 0,3-0,4 por cada mil nacidos vivos en la actualidad (33), similar en ambos sexos. Igualmente se ha descrito un declive en la tasa de mortalidad que va del 50% en los años setenta al 4-6% actualmente (0,2 casos por mil nacidos vivos) (29), siendo mayor en los niños prematuros y aquellos que presentan sintomatología al nacimiento (18, 85). Éste descenso tanto en la incidencia de enfermedad como de mortalidad ha sido consecuencia de la sucesiva implantación de estrategias de prevención de la infección perinatal por EGB, mediante el establecimiento de una profilaxis antibiótica intraparto a las gestantes colonizadas, con factores de riesgo y EGB desconocido y en los

partos prematuros, tal y como propugnan los CDC (Centers for Disease Control) desde 1996 (93) y la mejora en los cuidados neonatales.

Si los neonatos afectados por esta infección se estratifican por peso al nacimiento, se comprueba que las tasas mayores de infección aparecen en los grupos de bajo peso (85).

La infección de inicio precoz afecta principalmente a los hijos de madres con condiciones obstétricas consideradas de riesgo para la transmisión vertical como son el parto prematuro, roturas prematuras de membrana con duración mayor de 12-18 horas, parto prolongado, corioamnionitis, fiebre materna intraparto o postparto, elevada colonización materna, partos múltiples y carencia de anticuerpos tipo-específicos, (65, 104-106), aunque tras analizar todos los factores se comprueba que el 33 % de las infecciones por EGB y el 10% de la mortalidad ocurre en recién nacidos a término cuyas madres no presentan ninguno de los factores de riesgo de infección (91, 100, 107).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de este tipo de infección son bacteriemia sin ningún foco identificable de infección (25-40%), neumonía (35-55%) y meningitis (5-15%).

Los signos y síntomas de aparición de la infección de inicio precoz por EGB no son diferentes de los de otras infecciones bacterianas. Las manifestaciones clínicas iniciales, independientemente del foco de infección, son de compromiso respiratorio, indistinguibles de las del síndrome de distrés respiratorio idiopático. Aunque los infiltrados pulmonares en las



radiografías de tórax pueden sugerir el diagnóstico, al menos la mitad de estos recién nacidos tienen un patrón radiográfico compatible o indistinguible de la enfermedad de membrana hialina (19).

### II.1.2. Infección neonatal tardía

La infección neonatal tardía por EGB afecta a los niños entre los siete primeros días y el tercer mes de vida con una media de aparición de 24 días, aunque ocasionalmente puede aparecer más allá de los tres meses desde el parto. La incidencia de infección es de 0,4-1,8 por cada mil recién nacidos vivos, no existiendo diferencias entre ambos sexos (27, 108, 109). Éstas cifras, al contrario de lo ocurrido para la infección neonatal precoz, no ha experimentado cambios ostensibles desde la puesta en marcha de medidas preventivas frente al EGB ya que se conoce que la colonización materna por EGB en el momento del parto no juega un papel importante en la incidencia de la enfermedad.

Entre los antecedentes maternos no suelen encontrarse complicaciones obstétricas por EGB (108). Alrededor del 50% de las madres de niños con infección neonatal tardía son portadoras de EGB y presentan el mismo serotipo causante de la infección en sus hijos. En el resto, la fuente de la infección no está clara, pudiendo tener origen nosocomial o en la comunidad, aunque los factores de riesgo no son conocidos (27). Por último se han descrito casos en los que la leche materna se ha identificado como fuente de infección neonatal tardía mediante la transmisión horizontal de la madre al hijo (27).

La manifestación clínica más frecuente de la infección de inicio tardío es la meningitis purulenta que alcanza hasta un 40% de los casos y suele asociarse a bacteriemia (85% de los casos) (85).

A medida que aumenta la edad neonatal, la infección causada por EGB tiende a manifestarse como un cuadro localizado en órganos determinados como sistema nervioso central, hueso y articulaciones (109-112). La mortalidad se sitúa en torno al 4% aunque, entre un 25-30% de los niños con meningitis de comienzo tardío presentan secuelas neurológicas tras la recuperación (28, 29, 113).

## II.2. Infección en adultos

### II.2.1. Infecciones obstétricas

La primera descripción del *Streptococcus agalactiae* como bacteria patógena humana fue hecha por Fry en 1938 (14) en relación con tres casos de sepsis en pacientes puérperas. A partir de este momento, otros autores comunicaron la existencia de otros tipos de infecciones maternas como endometritis, endocarditis puerperal, neumonía, corioamnionitis, aborto séptico y artritis séptica (23, 114-119).

Sin embargo, la aparición de estos cuadros fue esporádica hasta los años setenta, en los que el aumento de infecciones neonatales se acompañó de un aumento en el número de infecciones maternas.

Otros cuadros clínicos producidos por EGB engloban a la infección de tejidos blandos, generalmente asociados a cesárea, infecciones urinarias, sobre todo bacteriurias asintomáticas, y que, según los resultados obtenidos por Moller y cols en 1984 (120) se relacionan con una tasa superior de rotura prematura de membranas, parto prematuro y aborto.

✓ Rotura prematura de membranas (RPM)

La relación que presenta el EGB con la rotura prematura de membranas es un tema controvertido. Según los resultados comunicados por Bobbit y cols en 1995 (121) el estado de portadora de EGB durante la gestación parece estar relacionado con una mayor incidencia de rotura prematura de membranas, sobre todo en gestantes pretérmino. Este hecho conllevaría un aumento significativo de la morbilidad maternofetal ya que no solo existe un alto riesgo de infección, en relación fundamentalmente con el período de latencia, sino que además en muchas de estas gestantes se añaden los riesgos asociados a la prematuridad.

Sin embargo, la existencia de esta asociación no es tan clara puesto que hay autores que no evidencian en sus estudios un aumento de la incidencia de rotura prematura de membranas (122, 123) y, por el contrario, también hay investigaciones en las que se demuestra una prevalencia superior de la RPM en las gestantes portadoras de EGB (90, 96, 97, 124-126); tales estudios se realizan mediante la toma de cultivos cervicales exclusivamente y el aislamiento a nivel cervical de este microorganismo se relaciona con la existencia de una densidad de colonización vaginal elevada que podría justificar la aparición de la RPM.

✓ Parto prematuro

La existencia de una asociación entre la colonización cervicovaginal por EGB y el parto prematuro continúa siendo un motivo de controversia, ya que, aunque autores como Regan en 1996 (26) comprueban en diversos estudios una incidencia significativamente superior de partos prematuros en las gestantes colonizadas por el EGB, cuando se lleva a cabo tratamiento antibiótico de esta infección no se consigue disminuir la tasa de prematuridad. Este hecho determina que Romero y cols en 1989 (127) consideren que no existe evidencia de tal asociación, aunque sí se comprueba la relación del parto prematuro con las pacientes que presentan bacteriuria por EGB asintomática o sintomática.

Probablemente esta relación se explique por la existencia de un mayor inóculo vaginal que favorecería la infección ascendente a tracto urinario; esto justifica la necesidad del despistaje y tratamiento durante el embarazo de la bacteriuria asintomática por EGB (128).

#### II.2.2. Infecciones no relacionadas con el embarazo

Los cuadros clínicos producidos por EGB en pacientes no gestantes, aparecen generalmente en adultos con patología predisponente: diabetes mellitus, hepatopatía crónica, alteraciones neurológicas, infección por VIH, administración de esteroides, insuficiencia cardíaca o renal crónica, pacientes a los que se les ha realizado una esplenectomía y enfermos inmunocomprometidos en general (85, 129, 130).

En ellos las manifestaciones clínicas más relevantes son: neumonía, endocarditis, infección de piel y tejidos blandos, meningitis, la bacteriemia sin foco séptico evidente, las infecciones del tracto urinario, y las infecciones osteoarticulares.

### III. DETECCIÓN DE LA COLONIZACIÓN VAGINAL POR EGB

#### III.1. Muestras para cribado de EGB

Numerosos estudios han documentado que la precisión del cribado para la identificación del estado de portadora puede ser mejorada mediante la elección adecuada del momento de la recogida de la muestra, así como de los lugares anatómicos de los cuales se toma y los métodos microbiológicos utilizados para la detección del microorganismo (26, 131).

##### III.1.1. Elección del momento de recogida de la muestra

La colonización del tracto genital inferior por EGB en embarazadas en España es variable, oscilando entre un 10-30% (71, 74). En concreto, se sitúa alrededor del 12% cuando la toma de muestra es exclusiva vaginal, y del 15% con toma rectovaginal (52, 53, 132). Además se produce de manera intermitente y, su tratamiento durante el embarazo es ineficaz, ya que varias semanas después de haberlo finalizado puede volver a colonizarse. Por ello desde la década de los ochenta se ha intentado instaurar una pauta uniforme para conocer el estado de colonización de la embarazada por EGB y prevenir

la transmisión al recién nacido. Tras diversos estudios en los que se revisan los distintos protocolos de actuación para determinar la colonización por EGB en la gestante, se observa como la toma del cultivo vaginorrectal para EGB con menos de cinco semanas previas al parto predice de manera precisa el estado de portadora de las pacientes a término con un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 96%, mientras que si se realiza seis semanas o más antes del parto, estos valores descienden a 50% y 81% respectivamente (74, 131). Por ello, los CDC en 2002 (100), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) en el mismo año (133), y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en el 2003 (134) propugnan la realización de un cribado sistemático vaginorrectal entre la semana 35-37 de gestación.

### III.1.2. Elección del lugar anatómico de recogida de la muestra

Actualmente, es un hecho probado que el reservorio principal del Estreptococo del grupo B es el tracto gastrointestinal, desde donde se produce por contigüidad la contaminación del tracto genitourinario. Por ello, el diagnóstico de la colonización rectal es el método más preciso para conocer la cronicidad del estado de portador de EGB y, si se realiza junto con una toma vaginal, aumenta el valor predictivo positivo del muestreo realizado prenatalmente de forma significativa (132). De hecho, para la realización del cribado anteparto se recomienda la toma combinada de una muestra vaginal y rectal (100, 133, 134), ya que incrementa la probabilidad de detección de EGB respecto a la toma de una muestra de cérvix o vagina sin escobillón rectal entre un 5-25% (131).

Pueden tomarse dos escobillones, uno vaginal y otro rectal o bien uno vaginorrectal. La muestra ha de obtenerse utilizando escobillones con medio de transporte y antes de cualquier manipulación vaginal, del tercio externo de vagina (no se necesita espéculo) y de la zona anorrectal (introduciendo el escobillón en el ano).

Las muestras pueden ser tomadas por la propia gestante, con las instrucciones adecuadas, ya que tienen un rendimiento similar al de las tomados por personal sanitario (135, 136).

### III.2. Detección para EGB en muestras clínicas

El diagnóstico requiere la demostración del microorganismo en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otras muestras significativas, mediante cultivo. Las obtenidas en sangre pueden inocularse en cualquiera de los sistemas de hemocultivo habituales.

En los recién nacidos el aislamiento de EGB en mucosas, aspirados gástricos, orina y superficies cutáneas, por sí solo, no permite distinguir entre colonización e infección (107). La detección de antígeno en la sangre, LCR u orina, se ha empleado en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal pero, en general, con poca especificidad, lo que no permite su empleo como única prueba para el diagnóstico etiológico de este cuadro clínico. Sin embargo, el valor predictivo negativo de estas pruebas, próximo al 100%, las hace útiles, en algunos casos, para excluir a este microorganismo (137).

En las gestantes, tras la muestra vaginal y anorrectal en la 35-37 semana de gestación (52, 53, 132), se han empleado una gran variedad de medios de cultivo para el aislamiento de EGB, desde medios relativamente simples a medios enriquecidos, medios selectivos, e incluso medios selectivos y diferenciales.

Como técnica de cultivo, tradicionalmente, se ha recomendado el empleo de caldos de enriquecimiento selectivos (por ejemplo, el caldo Todd-Hewitt con colistina y ácido nalidíxico, o gentamicina y ácido nalidíxico), con posterior subcultivo en agar sangre e identificación del EGB (138). Con ellos se consigue maximizar el aislamiento de EGB y evitar el sobrecrecimiento de otras bacterias mediante el empleo de distintas combinaciones antibióticas (44, 138, 139), ya que inhiben el crecimiento de otros microorganismos acompañantes y facilitan el aislamiento del organismo. Así incrementan su recuperación en las muestras en las que se encuentra en poca cantidad, y evitan la aparición de falsos negativos, que se pueden producir si la siembra se realiza de forma directa.

Aunque los medios selectivos facilitan el aislamiento, no aceleran la identificación, que se tiene que realizar con posterioridad. Por ello, el diseño del medio Granada (47), selectivo y diferencial, permite una identificación rápida de EGB en las muestras tomadas gracias a la producción de un pigmento anaranjado, y es el medio aceptado por el Documento Español de Consenso (134) para la detección de gestantes candidatas a profilaxis antibiótica intraparto y a neonatos que pueden desarrollar infección.



El diagnóstico de la bacteriuria causada por el EGB en las gestantes, tiene interés por las complicaciones perinatales que puede ocasionar. El cribado para detectarla debe realizarse por cultivo de la orina. En medios como el agar CLED (Cistina-Lactosa-Electrolito-Deficiente) (140), el EGB se desarrolla, tras 18 horas de incubación, en la forma de colonias puntiformes, transparentes, que pueden pasar fácilmente desapercibidas, sobre todo cuando se encuentra formando parte de un cultivo polimicrobiano. Por esto, para mejorar la eficacia del diagnóstico de la bacteriuria del embarazo, se recomienda el empleo sistemático de un medio de cultivo adicional, agar sangre o medio Granada. Independientemente del número de colonias aisladas, el hallazgo del EGB en la orina de las embarazadas refleja un fuerte grado de colonización vaginal que obliga a hacer profilaxis intraparto para la prevención de la sepsis neonatal precoz.

### III.2.1. Detección mediante cultivo

#### Medios selectivos

El EGB es un microorganismo con pocos requerimientos nutricionales. Puede desarrollarse en medios de cultivo relativamente simples, si bien el enriquecimiento con sangre, suero o glucosa favorece su crecimiento (42).

Para facilitar el aislamiento de EGB, e inhibir la proliferación de flora acompañante en las muestras clínicas, se han empleado diferentes combinaciones antibióticas como gentamicina y ácido nalidíxico (138). También se han utilizado colistina y ácido nalidíxico (44), polimixina, ácido nalidíxico y cristal violeta (139) entre otros. Estos medios se incuban durante

18-24 horas a 35-37°C en un ambiente con un 5% de CO<sub>2</sub> y posteriormente se subcultivan en placas de agar sangre para identificar microorganismos compatibles con EGB. Ofrecen una sensibilidad para de detección de EGB del 86%.

#### Medios diferenciales

En 1977 Islam (141) diseñó un medio de cultivo cuya composición permitía la detección de EGB en base a la producción de un pigmento anaranjado característico. Como consecuencia de que en muestras clínicas el EGB suele ir acompañado de microbiota comensal, para evitar su sobrecrecimiento en el medio, Waitkins en 1982 (142) propuso la adición al medio Islam de neomicina, ácido nalidíxico y metronidazol, con la finalidad de hacerlo más selectivo.

En 1983 De la Rosa y cols (46), basándose en la formulación del medio descrito por Islam, diseñaron un medio de cultivo selectivo y diferencial, el medio Granada utilizando altas concentraciones de almidón como agente gelificante y un inhibidor de la ruta del ácido fólico (trimetoprim) como factor activador de la producción del pigmento. Además gracias al incremento del almidón y el suero las colonias de EGB aparecían más pigmentadas y eran más fáciles de diferenciar.

Los mismos autores (47) en 1992 describieron medio de cultivo: Nuevo Medio Granada, selectivo y diferencial, para la detección rápida de EGB  $\beta$ -hemolíticos, que incorporaba en su fórmula metotrexate (antagonista del folato) como factor activador de la producción del pigmento, glucosa y 3-

morfolinopropanosulfónico (MOPS). Es empleado como medio semisólido en tubo incubado en aerobiosis y cubierto con un cubre en la siembra o placa incubado en anaerobiosis y en todos los casos deben aparecer colonias pigmentadas naranja o rojas al cabo de 12-24 h de incubación a 35-37°C (48).

Con la adición a éste Medio Granada de metronidazol, cristal de violeta y colistina, que lo hace más selectivo, se consigue una sensibilidad del 98% y 95% respectivamente para la detección de EGB (48) y es el método aceptado por el Documento Español de Consenso (134). Sin embargo a pesar de esta alta sensibilidad, el tiempo transcurrido desde la obtención de la muestra hasta que el cultivo puede observarse como positivo, de doce horas de media, limita su empleo como técnica de cultivo intraparto. En estudios previos (143) se ha observado que, aunque teóricamente el 95% de las muestras positivas pueden ser detectadas en 12 horas, en la práctica sólo el 65% de las muestras positivas son detectadas en este tiempo, y el 95% en 18 horas, debido a varios factores como el crecimiento de otros estreptococos, enterococos, y estafilococos entre otros, así como por la contaminación de las muestras por sustancias como sangre o meconio que dificultan la lectura precoz de los cultivos obtenidos.

Una alternativa al uso del medio Granada en placas o tubos, cuando no sea posible obtener un suministro regular adecuado o garantizar su correcta conservación es la utilización de la nueva forma del medio como polvo seco de reconstrucción instantánea (medio Granada bifásico) comercializado hace poco.

Recientemente Martinho y cols en 2008 (144) han publicado un estudio en el que evalúan la utilidad del medio Granada bifásico líquido y el medio Granada instantáneo bifásico líquido para la detección del EGB. Ofrecen las ventajas frente al medio selectivo Granada (47) de requerir entre 10 y 14 horas para la identificación del EGB, larga vida media y fácil lectura, aunque se necesitan depurar errores técnicos en el procesamiento de la muestra para alcanzar la sensibilidad de éste.

### III.2.2. Detección por métodos moleculares

#### Hibridación

El método de hibridación más utilizado es *Accuprobe GBS identification test* (Gen-Probe). Se basa en la hibridación de una sonda de DNA complementaria a un fragmento del gen 16S rDNA (145). Se ha descrito una sensibilidad del 95-98% y una especificidad del 98-100% (146, 147). Aunque es un método de detección rápido (45 minutos), la identificación se consigue a partir del cultivo de la muestra en caldo selectivo, que requiere un período de preincubación de 18-24 horas (147), lo que supone una desventaja respecto a otras técnicas moleculares como la PCR, que permite la detección de EGB directamente de la muestra clínica.

#### Hibridación in situ fluorescente (FISH)

Esta técnica se puede realizar en muestras clínicas. Se basa en una hibridación en portaobjetos del DNA bacteriano con una sonda fluorescente específica del gen 16S rDNA y lectura posterior en microscopio de

fluorescencia. Se lleva a cabo en un tiempo total de 3 horas, y se ha descrito una sensibilidad del 98% para la detección de EGB, frente al 64% de un medio de cultivo estándar (148).

#### PCR convencional

La PCR supone una herramienta alternativa al cultivo tradicional para la detección de EGB a partir de muestras clínicas dada su elevada sensibilidad y especificidad y su mayor rapidez, pues evita el tiempo de incubación necesario para la detección de la bacteria por cultivo, mediante la amplificación de diversas regiones del genoma de EGB (149). Se ha descrito una sensibilidad en la detección de EGB del 86%.

#### PCR a tiempo real

Esta técnica se basa en la amplificación del DNA mediante PCR y detección simultánea, usando tecnología de fluorescencia, de los productos de amplificación en cada ciclo del proceso. Entre las ventajas que ofrece frente a la PCR convencional se encuentran la detección de los productos de amplificación sin requerir un paso adicional de lectura posterior a la técnica de amplificación, y una menor contaminación de la muestra (150). Estudios recientes describe una sensibilidad para esta técnica en torno al 92%, que se incrementa hasta el 100% con el empleo previo de un medio de enriquecimiento de las muestras vagino-rectales (151-153). Ofrecen además un tiempo de lectura de resultados de menos de 75 minutos, aunque para ello se precisa un personal entrenado y un laboratorio con equipamiento específico. Actualmente se han comercializado sistemas totalmente

automáticos (*Cepheid GenXpert*) que permiten la detección directa de EGB a partir de escobillones vaginorectales sin manipulaciones adicionales. El inconveniente por ahora es su alto precio y la necesidad de disponer de ellos de forma permanente si quieren utilizarse como “point of care test” (154, 155).

#### IV. TRATAMIENTO

El antibiótico de elección tanto para la infección neonatal, como las acontecidas en adultos es la Penicilina G (134), que presenta un espectro de acción reducido y es poco probable la aparición de resistencias antibióticas.

En el manejo clínico habitual, el tratamiento antibiótico debe iniciarse ante la sospecha clínica de infección neonatal y antes de la identificación definitiva del microorganismo responsable del cuadro, por lo que en el tratamiento empírico inicial suele emplearse una pauta de amplio espectro asociando a la penicilina un aminoglucósido. Aunque el EGB es resistente a los antibióticos aminoglucósidos, se ha comprobado que tal asociación es efectiva en la terapia de la infección por EGB, principalmente en meningitis y septicemia, puesto que produce un efecto sinérgico (85).

El EGB es también susceptible a otros antibióticos como ampicilina, vancomicina, cefalosporinas de primera y segunda generación, excepto la cefoxitina, que es considerablemente menos activa, y de tercera generación, las cuales, en virtud de su amplio espectro de acción, ofrecen una ventaja teórica como tratamiento empírico en infecciones graves.

La duración del tratamiento y la dosificación va a depender de la edad del paciente, la gravedad del cuadro, su localización y la respuesta clínica obtenida (85, 156).

## V. PROFILAXIS

### V.1. Quimioprofilaxis

Hay dos estrategias generales para prevenir infecciones por EGB: la inmunoprofilaxis que, hoy día resulta una estrategia muy prometedora, aunque su eficacia y ausencia de riesgos para la embarazada no han sido probadas (157,158) y en segundo lugar, la quimioprofilaxis que incluye el tratamiento anteparto de las portadoras de EGB, la terapéutica antibiótica intraparto y el tratamiento de los recién nacidos de riesgo con penicilina.

#### V.1.1. Quimioprofilaxis prenatal

Debido a las especiales características epidemiológicas de la colonización por EGB (71), el tratamiento antibiótico durante el embarazo elimina temporalmente la colonización cervicovaginal por EGB pero, cuando se abandona el tratamiento, se produce recolonización vaginal en el 70% de los casos a través del recto.

Según los resultados comunicados por Gardner y cols en 1979 (60) la administración bien de penicilina G, o bien, de ampicilina a las madres portadoras en un momento de la gestación más o menos alejado del parto, no

consigue erradicar de colonización de estas pacientes en el momento del parto, aunque si durante el tratamiento antibiótico.

### V.1.2. Quimioprofilaxis intraparto

La administración de antibióticos a la madre durante el trabajo de parto ha demostrado constituir el protocolo de actuación más eficaz para la interrupción de la transmisión vertical y, por tanto, prevenir la infección precoz por EGB en neonatos (31, 93, 134). Actualmente se estima que su eficacia se sitúa en torno al 80% (159, 160), pero desafortunadamente no es una estrategia útil para la prevención de la infección neonatal tardía (161).

En 1983 Boyer y cols realizaron el primer estudio prospectivo randomizado que evaluaba este régimen profiláctico para la infección neonatal en portadoras de EGB. Los resultados de éste y otros estudios diseñados con el mismo propósito han establecido la eficacia de la quimioprofilaxis intraparto en portadoras del EGB (73, 162-165).

Respecto a la duración de la profilaxis antibiótica intraparto frente a la infección por EGB, la práctica admitida es que debe de iniciarse con un mínimo de cuatro horas previas al parto (164), aunque existen estudios en la literatura que demuestran una reducción significativa en la colonización neonatal tras la administración intravenosa de antibiótico dos horas antes del parto (164,165), ya que con una duración de menos de una hora no es efectiva (73).



Las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología (SEGO), de Neonatología (SEN), de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), de Quimioterapia (SEQ) y de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) han acordado seguir recomendando la administración de profilaxis antibiótica intraparto a todas las gestantes colonizadas por EGB en el momento del parto (134),

Esta recomendación se basa en:

- ✓ La eficacia demostrada de la profilaxis intraparto para reducir la incidencia de la infección neonatal precoz por EGB.
- ✓ Los datos epidemiológicos disponibles actualmente en España.
- ✓ La elevada frecuencia con que la enfermedad perinatal se presenta en ausencia de factores de riesgo (26, 125, 164).

V.1.2.1. Indicaciones de profilaxis intraparto para la prevención de infección neonatal precoz por EGB

Estas recomendaciones para la prevención de la infección neonatal precoz por EGB quedan recogidas en la última revisión publicada por los CDC en noviembre del 2010 (166) sobre la guía de prevención de enfermedad perinatal por EGB y son similares a las propuestas por el mismo grupo en 2002 (100) y aceptadas por el ACOG en el mismo año (133):

- ✓ Independientemente de la edad gestacional
  - ✓ A todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto.
  - ✓ A todas las mujeres en que se detecte EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si éste se ha realizado.
  - ✓ A todas las gestantes que previamente hayan tenido un hijo con infección neonatal por EGB, con independencia del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.
  - ✓ En todos los partos en que exista rotura de membranas superior a 18 h cuando no se disponga de los resultados del cultivo.
  - ✓ En todos los partos en que exista fiebre intraparto (38 °C o más). En estos casos debe considerarse la posibilidad de existencia de corioamnionitis u otra infección maternal.
- ✓ Partos de menos de 37 semanas de gestación. Se realizará profilaxis antibiótica en aquellos en los que el estado de colonización por EGB se desconozca.

- ✓ Partos de más de 37 semanas de gestación
  - ✓ Sin ningún factor de riesgo (no incluidos en los puntos 2, 3, 4 y 5 del apartado anterior) y en el caso de que se desconozca si la madre es portadora de EGB (no realización de cultivo, pérdida de resultados, etc.) no se utilizará profilaxis antibiótica y el recién nacido se someterá a observación clínica.

Las pautas de profilaxis intraparto intravenosa recomendadas son: Penicilina G (dosis inicial de 5 millones UI, seguido de 2,5 millones UI cada 4 horas) o ampicilina (2 g inicialmente, seguido de 1 g cada 4 horas) hasta el momento del parto. En caso de alergia a penicilina se añaden novedades en la revisión de los CDC del 2010 (166) con respecto a las alternativas antibióticas propuestas en 2002: en caso de no existir alto riesgo de anafilaxia se aconseja la administración de 2 g de cefazolina como dosis inicial seguida de 1 g cada 8 horas hasta el parto. Si existe alto riesgo de anafilaxia se debe determinar en el laboratorio de forma prenatal la susceptibilidad del EGB a clindamicina. En caso afirmativo se recomienda la administración de clindamicina (900 mg cada 8 horas). Si por el contrario, se objetivan resistencias a la clindamicina, o el estudio antimicrobiano no se ha realizado la alternativa es vancomicina (1 g cada 12 horas) hasta el momento del parto. No se recomienda el empleo de eritromicina como alternativa profiláctica intraparto frente a EGB en pacientes alérgicas a penicilina con alto riesgo de anafilaxia, puesto que se han descrito resistencias frente a dicha bacteria hasta en un 32% de los casos (107).

La profilaxis intraparto no está indicada en los siguientes casos (independientemente de la edad gestacional):

- ✓ Cultivo vaginal y rectal negativo a EGB en la presente gestación (en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto), aunque existan factores de riesgo y aunque hayan sido positivas en un embarazo anterior.
  
- ✓ Cesárea programada con cultivo positivo a EGB sin comienzo del parto y membranas íntegras.

#### V.1.2.2. Profilaxis intraparto en situaciones especiales

Rotura prematura de membranas pretérmino.

Es difícil recomendar un único criterio de actuación, pero dado que el parto pretérmino es un factor de riesgo importante para desarrollo de infección neonatal por EGB la SEGO en 2003 (134) así como los CDC en 2010 (166) sugieren la siguiente conducta:

- ✓ Si el cultivo para detectar colonización por EGB se ha realizado y es negativo no es necesario efectuar profilaxis antibiótica para EGB.
  
- ✓ Si el cultivo no se ha realizado o no se conoce el resultado se debe obtener muestra (vaginal y rectal) e iniciar profilaxis antibiótica (penicilina) para EGB vía intravenosa hasta tener el resultado del cultivo, suspendiendo su administración en caso de ser negativo.

- ✓ Si se conoce que la mujer es portadora de EGB debe aplicarse profilaxis antibiótica (penicilina) intravenosa cuya duración será establecida de acuerdo con el criterio del obstetra y las circunstancias de la paciente.

Sospecha de corioamnionitis.

- ✓ 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 deberán utilizar los recursos diagnósticos apropiados (p. ej., hemocultivo) y un tratamiento antibiótico maternofetal que además de cubrir EGB cubra otros probables patógenos como *Escherichia coli* (85).

### V.1.3. Quimioprofilaxis postnatal

La profilaxis neonatal con penicilina G o ampicilina ha resultado ineficaz en más del 60% de los casos de infección precoz por EGB, puesto que se trata de recién nacidos con sintomatología al nacimiento o a las pocas horas de vida (167).

Se indica únicamente la administración de antibióticos como tratamiento en aquellos neonatos con signos de infección o cuando la madre ha presentado signos de corioamnionitis (166). Se recomienda una pauta con

cobertura antibiótica frente a EGB y otros como E.Coli y otros patógenos gram negativos.

### V.2. Profilaxis antiséptica

La aplicación vaginal de clorhexidina antes de la rotura de membranas en portadoras de EGB ha demostrado en algunos estudios una disminución de la tasa de transmisión vertical del 39% al 4% (168, 169).

Estos datos no se han confirmado en otros estudios en los cuales, el tratamiento local con clorhexidina no ha resultado eficaz, por lo que su empleo no se ha generalizado (170,171).

### V.3. Inmunoprofilaxis

La inmunoprofilaxis constituye el método más prometedor de prevención para el desarrollo de infección no solo de inicio precoz sino también tardío en el neonato (85).

Dado que el principal factor de riesgo para que el recién nacido de una madre portadora de EGB desarrolle una infección neonatal es un bajo nivel de anticuerpos maternos (172), actualmente se han desarrollado vacunas conjugadas de antígenos capsulares de tipo con proteínas, con capacidad de inducir de forma duradera potentes respuestas de anticuerpos protectores frente a EGB e incluso se han realizado ensayos clínicos con ellas en adultos sanos no gestantes, con buena tolerancia, describiéndose febrícula, cefalea o mialgias en el 2% de los casos que ceden en 36 horas (173-175).

Los efectos esperados de la vacuna frente al EGB incluyen no solo la prevención del desarrollo de infección neonatal precoz y tardía, sino que al eliminar o al menos reducir la respuesta inmunológica de las mucosas frente al EGB, deben descender los partos prematuros, las infecciones maternas y los fetos muertos ocasionados por dicha bacteria, así como el desarrollo de resistencias antibióticas (176).

Sin embargo aunque la vacuna frente al EGB es muy prometedora, su eficacia y ausencia de riesgos para la embarazada no han sido probadas (160, 161). Por ello se está desarrollando un proyecto multicéntrico internacional a nivel europeo conocido como DEVANI (*Design of a Vaccine against Neonatal Infections*) (177) en el que participan 8 países (Alemania, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, España, Italia, Reino Unido y República Checa) cuyo objetivo es determinar los procedimientos microbiológicos adecuados para el cribado, diagnóstico y tipaje del EGB (178).

**JUSTIFICACIÓN**

**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## I. JUSTIFICACIÓN

El estreptococo del grupo B de Lancefield (EGB) es, en los países desarrollados, el principal agente de infección bacteriana aguda del recién nacido. Puesto que la transmisión vertical de EGB de la madre al neonato sucede principalmente al comienzo del parto, y más raramente intraútero o tras la rotura de las membranas (31), el conocimiento del estado de colonización vaginal de las gestantes intraparto y la administración de profilaxis antibiótica frente a EGB constituye la medida más eficaz hoy día para la prevención de infección neonatal precoz por dicha bacteria (162), estimándose una reducción de la misma hasta del 80% según algunos autores.

En España la colonización por EGB en embarazadas se sitúa entre el 11 y 18.2% y la frecuencia de colonización en neonatos de madres colonizadas es del orden del 50% (164, 166), pero sin medidas preventivas un 1-2% de estos neonatos desarrollan infección por dicha bacteria (164). Por ello es fundamental el empleo de un método adecuado de detección de gestantes portadoras de EGB en el momento del parto.

Se sabe que el principal nicho ecológico de esta bacteria es el aparato gastrointestinal, desde donde se extiende a vagina. Dado el carácter intermitente de colonización vaginal por EGB durante la gestación, la realización de cultivos para la detección de portadoras de EGB realizados precozmente, no presentan una buena correlación con el estado de portadoras por EGB en el momento del parto (71, 26), aumentando la fiabilidad cuanto más próximo al parto se obtienen los cultivos (74).

Los CDC en 2002 (100) y en su revisión actualizada en 2010 (166), el ACOG en el 2002 (133) y la SEGO en el 2003 (134) consideran que el cultivo vaginorrectal para EGB obtenido como máximo 5 semanas antes del parto predice de manera precisa el estado de portadora de las pacientes a término y propugnan la realización de un cribado sistemático vaginorrectal entre la semana 35-37 de gestación. Sin embargo, no existen publicaciones que analicen el estado de colonización de las gestantes en el momento del parto y 5 semanas previas al mismo, utilizando el medio de cultivo selectivo para EGB, medio Granada (47), que hoy se emplea en nuestro medio como método de cribado, por lo que con este estudio se busca determinar la validez del mismo, para predecir en las embarazadas el estado de portadoras de EGB intraparto.

Existen algunos estudios que sugieren que la infección por EGB ocurre sobre todo en recién nacidos de madres en las que no se habían investigado su estado de portadoras o que no presentaban factores de riesgo y que por ello no recibieron profilaxis antibiótica (162, 100). Por ello es fundamental conocer la influencia de la realización o no de profilaxis antibiótica intraparto sobre la transmisión vertical al recién nacido de EGB en nuestro medio.

Por otro lado, en los últimos 15 años se ha demostrado repetidamente que la administración intravenosa de antibióticos intraparto, iniciada al menos 4 h antes del nacimiento, es una buena estrategia para evitar la infección neonatal precoz por EGB (162,163,166). En el presente estudio se busca evaluar además la importancia del momento de inicio de la profilaxis antibiótica intraparto para reducir la transmisión maternofetal así como la influencia del número de dosis de antibiótico administradas a las gestantes intraparto en la transmisión maternofetal.

## II. HIPÓTESIS

- ✓ El resultado del cultivo vaginorrectal para EGB de las gestantes tomado entre las semanas 35 y 37 puede diferir del obtenido intraparto, por lo que podemos cuestionar su validez como método de cribado para la prevención de la transmisión vertical al neonato.

## III. OBJETIVOS

### Objetivos principales:

1. Determinar la validez del cultivo para *Streptococo* del grupo B realizado anteparto como predictor de la colonización intraparto, empleando el medio Granada.
2. Identificar en los recién nacidos de madres portadoras de EGB que han recibido profilaxis antibiótica intraparto completa o incompleta, la colonización por dicha bacteria.

**Objetivos secundarios:**

3. Evaluar la distribución de la frecuencia de cambios en el estado de portadoras para EGB en gestantes con resultados discordantes en los cultivos anteparto o intraparto en función del tiempo.
4. Determinar la influencia de la administración de profilaxis completa o incompleta sobre en el número de localizaciones de colonización neonatal.
5. Establecer la relación entre el número de dosis de antibiótico administradas a la gestante intraparto y el número de localizaciones de colonización neonatal.
6. Cuantificar la tasa de colonización neonatal por EGB en relación con el momento de aplicación de la profilaxis antibiótica en relación al parto.
7. Determinar la relación entre el inicio de la administración de antibiótico a las gestantes portadoras de EGB y el número de localizaciones de colonización neonatal.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## I. SELECCIÓN DE PACIENTES

### I.1. Muestra poblacional

La población objeto de este estudio incluyó a todas las embarazadas del área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada que ingresaron a través del servicio de Urgencias de Ginecología y Obstetricia para finalización de la gestación de forma espontánea o electiva (gestantes en fase prodrómica, en fase activa de parto, con rotura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro y gestantes a término con indicación de finalización gestacional), independientemente de la semana gestacional y del resultado del cultivo para EGB tomado previamente en atención primaria, así como de la existencia de algún urocultivo, de los realizados a lo largo del control del embarazo, positivo para dicha bacteria.

### I.2. Período de estudio

La recogida de datos se llevó a cabo en el período de tiempo comprendido entre octubre del 2004 y octubre del 2005, participando de forma cooperativa el Servicio de Obstetricia y Ginecología y el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, y en coordinación con el trabajo llevado a cabo por parte de atención primaria para la realización del control del embarazo de acuerdo al Proceso Asistencial Integrado para la Atención del Embarazo dictado por la Consejería de Salud de Andalucía, en el que se incluyen la obtención de urocultivos de forma periódica así como del cribado sistemático para EGB tomado anteparto a todas las embarazadas comprendidas en el área sanitaria del estudio.

Además, participó el Servicio de Pediatría, cuyo papel fue proceder al ingreso en la Unidad de Cuidados Mínimos de todos aquellos recién nacidos de madres con resultado positivo para EGB en el cultivo realizado al ingreso, en las que no se realizó profilaxis antibiótica intraparto por desconocerse antes del parto el estado de portadoras, así como de informar de la existencia del desarrollo de alguna posible sepsis entre los neonatos de madres portadoras de EGB, independientemente de la administración o no de profilaxis intraparto.

### I.3. Descripción del grupo de estudio

El grupo de estudio incluyó a 1897 gestantes, 6 de ellas con embarazo gemelar. Se consideraron criterios de inclusión para participar en el estudio: pertenecer al área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, ingresar, independientemente de la edad gestacional, en fase prodrómica ó fase activa de parto, con rotura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro así como con indicación de finalización gestacional de forma electiva ya sea para cesárea, por patología materna, fetal, oligoamnios, presencia de líquido amniótico meconial o embarazo en vías de prolongación, manifestar la conformidad para participar en el estudio una vez haya sido informada del mismo de forma verbal por parte del personal sanitario que efectúa el ingreso, tener el resultado del cultivo vaginorrectal para EGB anteparto realizado para el cribado de dicha bacteria, aportar los resultados de los urocultivos realizados de forma sistemática en el seguimiento ordinario del embarazo. Se excluyeron a aquellas gestantes con embarazo sin controlar, con cultivo vaginorrectal para EGB anteparto inexistente, bien por prematuridad, por fallos en la correcta realización del

cribado universal para EGB o aún habiéndose realizado, por dificultades en la obtención de su resultado en el momento del ingreso.

## II. PROCEDIMIENTO CLÍNICO

### II.1. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

#### II.1.1. Obtención de muestras

##### II.1.1.1. Gestantes

Muestra de exudado vaginorrectal tomadas anteparto: La muestra se obtuvo con un mismo escobillón de algodón estéril de la zona más externa de la vagina y el recto, antes de la exploración de la paciente, sin ayuda de espéculo ni empleo de medios antisépticos. Las muestras fueron inoculadas en medio de transporte Stuart y enviadas desde los centros de atención primaria al laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Muestra de exudado vaginorrectal tomadas al ingreso: En el momento del ingreso hospitalario de la gestante en fase prodrómica o activa de parto, ó con indicación para finalización del embarazo de forma electiva, por causas comentadas anteriormente, se recogió muestra de exudado vaginorrectal de todas las gestantes que cumplían los criterios de inclusión. La muestra se obtuvo con un mismo escobillón de algodón estéril de la zona más externa de la vagina y el recto, antes de la exploración de la paciente, sin ayuda de espéculo ni empleo de medios antisépticos. Dicho escobillón fue sumergido



en medio de transporte Stuart y conservado en el frigorífico de la Unidad de urgencias a 4°C. De manera periódica, cada 8 horas, fue recogido junto con los demás obtenidos en ese período, y entregado en el laboratorio de Microbiología del mismo hospital. Durante el tiempo de espera para el envío, la custodia de los tubos fue llevada a cabo por el personal facultativo que atendía las urgencias hospitalarias.

#### II.1.1.2. Recién nacidos

A los recién nacidos de madres que habían recibido profilaxis antibiótica para EGB, bien por estado de portadora o por presentar algún factor de riesgo (EGB desconocido junto con la presencia de fiebre superior a 38°C, menos de 37 semanas de gestación, más de 18 horas de bolsa rota o sepsis neonatal en hijo nacido de embarazo anterior), se les tomaron tres muestras en la sala de partos para EGB con escobillones de algodón estériles distintos de las superficies mucocutáneas: ótica, faríngea y umbilical. Dichos cultivos se conservaron, sumergidos en medio de transporte Stuart, en el frigorífico de éste área a 4°C y se enviaron periódicamente a laboratorio, cada 8 horas, según los turnos hospitalarios establecidos.

#### II.1.2. Medios de cultivo

El medio de cultivo para aislamiento e identificación de EGB fue el medio Granada selectivo y diferencial. Su empleo como medio semisólido en tubo incubado en aerobiosis o placa incubado en anaerobiosis ha demostrado una sensibilidad del 98% y 95% respectivamente para la detección de EGB. En forma de medio semisólido en tubo resulta ser un método cómodo y sencillo,

ya que la muestra puede incubarse directamente en el medio de cultivo. La incubación del tubo en baño de agua a 37° C permite la observación periódica de los cultivos, identificándose como positivos por la presencia de un pigmento rojo-naranja característico del *Streptococo* del grupo B en la línea de inoculación del medio, sin necesidad de realizar pruebas adicionales de identificación, gracias a la acción del metrotexate que actúa como factor activador de la producción de dicho pigmento.

### II.1.3. Procesamiento de las muestras e identificación de EGB

El cultivo de las muestras obtenidas anteparto se realizó en placas de medio Granada en anaerobiosis en una estufa, con lectura de resultado a las 24-48 horas. La identificación de EGB se realizó por la producción de pigmento, manifestándose por la presencia de colonias anaranjadas en la superficie de las placas de medio Granada (Figura I).

Figura I. Placa de medio Granada con colonias anaranjadas



Los cultivos de las muestras tomadas al ingreso y de las obtenidas de los neonatos en la sala de partos se realizaron en tubos de medio semisólido Granada una vez recibidas en el laboratorio de Microbiología, donde se incubaron en baño de agua a 37°C. A lo largo del día se realizaron observaciones periódicas para la detección de cultivos positivos. La identificación de EGB se realizó por la producción de pigmento, detectado por la presencia de colonias anaranjadas en la línea de inoculación del escobillón en los tubos de medio Granada (Figura II).

Figura II. Caldo bifásico de Granada



#### II.1.4. Informe de resultados

El informe del resultado del cultivo para EGB tomado en el momento del ingreso se comunicó de forma inmediata por el personal facultativo del servicio de microbiología al ginecólogo de guardia vía telefónica o a través de un programa informático común de acceso libre para ambos servicios durante todo el día.

Todas las gestantes portadoras de EGB, conocidas como tal por algún urocultivo positivo para dicha bacteria en algún momento del embarazo, por el cultivo vaginorrectal tomado anteparto como cribado o por el cultivo tomado intraparto y cuyo resultado se notificó previamente a la finalización del parto, fueron incluidas en el protocolo de profilaxis antibiótica intraparto.

Si el resultado del cultivo materno para EGB tomado en el momento del ingreso fue positivo y se conoció tras la finalización del parto, se avisó inmediatamente al neonatólogo vía telefónica, que procedió al ingreso en la Unidad Neonatal de Cuidados Mínimos para la toma de cultivos del recién nacido, y seguimiento del protocolo de actuación según el caso, tal y como se muestra en el apartado II.3.

## II.2. PROFILAXIS ANTIBIOTICA INTRAPARTO

La profilaxis antibiótica intraparto fue administrada a todas aquellas gestantes con cultivo vaginorrectal positivo para EGB, anteparto o intraparto, o con urocultivo positivo para dicha bacteria en cualquier momento del embarazo, independientemente de la edad gestacional, e igualmente a todas aquellas con EGB desconocido intraparto que presentaban factores de riesgo: fiebre mayor o igual a 38°C, edad gestacional menor de 37 semanas, rotura prematura de membranas de más de 18 horas o antecedentes de sepsis neonatal en embarazo anterior.

La profilaxis anteparto se realizó en caso de EGB positivo o desconocido con factores de riesgo (rotura prematura de membranas pretérmino o a término, o amenaza de parto prematuro). Con EGB desconocido y en

ausencia de factores de riesgo se realizó únicamente quimioprofilaxis intraparto.

El antibiótico empleado fue la ampicilina, cuya dosificación permite un fácil manejo en cuanto a la administración intravenosa.

La pauta de profilaxis antibiótica anteparto se realizó vía oral administrando 500 mg de ampicilina cada 6 horas o 1 gr de amoxicilina cada 8 horas. En caso de alergia a betalactámicos se prescribió eritromicina pautando 500 mg cada 6 horas. Dicha pauta se mantuvo hasta el comienzo del período de dilatación, en que se pasó a realizar el protocolo de profilaxis antibiótica intraparto que correspondía para cada caso, en función de la existencia o no de alergias a betalactámicos.

La pauta de profilaxis antibiótica intraparto, descrita por Boyer y Gotoff (125), se realizó vía intravenosa, y consistió en la administración de 2 gr de ampicilina en bolo, seguidos de 1 gr cada 4 horas, ó 900 mg de clindamicina cada 8 horas o 500 mg de eritromicina cada 6 horas en alérgicas a betalactámicos, hasta el parto.

### II.3. PROTOCOLO DE ACTUACION FRENTE AL NEONATO DE MADRE PORTADORA DE EGB

El manejo del recién nacido de madre portadora de EGB fue distinto en cada una de las siguientes situaciones:

1.- Madre con profilaxis antibiótica completa y recién nacido de edad gestacional igual o superior a 35 semanas: observación clínica en la Unidad de Cuidados Mínimos durante 3 horas y posteriormente en planta durante un mínimo de 24 horas, y a ser posible de 48 horas.

2.- Madre con profilaxis antibiótica completa y recién nacido de edad gestacional menor de 35 semanas: observación clínica durante 48 horas, practicándose recuento, fórmula leucocitaria y PCR en las primeras 12 horas de vida en la Unidad de Cuidados Mínimos. Se realizó hemocultivo ante la existencia de algún signo clínico o analítico que indicara posibilidad de infección.

3.- Madre con tratamiento profiláctico incompleto independientemente de la edad gestacional: durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Mínimos, se administró una dosis profiláctica de penicilina G sódica y se realizó un despistaje de infección con hemograma, PCR y hemocultivo en las primeras 12-24 horas de vida, con control posterior en planta durante las siguientes 24 horas.

4.- Madre no sometida a profilaxis antibiótica intraparto, independientemente de la edad gestacional: Se realizó un despistaje de infección mediante hemograma, PCR y hemocultivo al ingreso, con observación clínica durante 48-72 horas. Además se administró una sola dosis de penicilina G intramuscular durante la primera hora de vida (50.000 UI si el peso es mayor de 2000 g ó 25.000 UI si el peso es menor).

### III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

La información analizada de cada paciente y de los neonatos fue recogida de la historia clínica obstétrica, partograma, hoja de evolución puerperal y del informe de alta del recién nacido. Para ello se diseñó una hoja de recogida de datos que se reproduce en el apartado “Documentos”.

### IV. MÉTODO ESTADÍSTICO

#### IV.1. Planteamiento inicial

En primer lugar se dividió al total de gestantes portadoras de EGB anteparto y/o intraparto en cuatro grupos, considerando como grupo 1 a las gestantes con EGB positivo en el cultivo anteparto e intraparto, grupo 2 si las gestantes no eran portadoras para EGB en el cultivo anteparto pero si en el realizado intraparto, grupo 3 si las gestantes tenían cultivo positivo para EGB en el cultivo anteparto, pero negativo en el realizado intraparto y grupo 4 en el caso de que las gestantes tuvieran resultado negativo tanto en el cultivo realizado anteparto e intraparto, pero urocultivo positivo para EGB durante el embarazo. Para cada uno de los grupos se realizó un estudio descriptivo de las principales características obstétricas, motivo de ingreso en el hospital y modo de inicio y finalización de las gestantes portadoras de EGB y colonización neonatal en función del tipo de profilaxis antibiótico intraparto administrada a las gestantes colonizadas por EGB.

En segundo lugar se analizó la relación entre el cultivo anteparto realizado a todas las gestantes para la detección de portadoras de EGB y el cultivo

realizado al ingreso para parto. Además se estudió la influencia del intervalo entre la realización del cultivo anteparto e intraparto en la frecuencia de cambios en el estado de portadoras de EGB en gestantes en las que el resultado en ambas pruebas fue diferente.

Posteriormente se estudió la colonización neonatal en función del tipo de profilaxis antibiótica administrada intraparto a las gestantes portadoras de EGB y se analizó la influencia del tipo de profilaxis antibiótica administrada intraparto a las gestantes portadoras de EGB con los recién nacidos colonizados, para distintas características obstétricas. Para ello se realizó un estudio comparativo del comportamiento de las características obstétricas más relevantes en madres portadoras de EGB con recién nacidos colonizados, en función de la administración o no de profilaxis antibiótica intraparto, y del tipo de profilaxis en caso de pautarse.

A continuación se comparó la relación entre el tipo de profilaxis antibiótica administrada intraparto a las gestantes portadoras de EGB y el número de localizaciones anatómicas de colonización neonatal.

Por último se estudió la relación entre el número de dosis de antibiótico, y el tiempo de aplicación de antibiótico intraparto a las gestantes portadoras de EGB y la colonización neonatal, así como el número de localizaciones de colonización neonatal.



#### IV. 2. Análisis descriptivo de las variables

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows en su versión 17.

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables cuantitativas usando la media, desviación típica y el rango. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes para cada una de las categorías.

#### IV.3. Análisis estadístico de los grupos

Para determinar la validez del cultivo vaginorrectal para EGB anteparto como predictor de la colonización vaginal intraparto se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus intervalos de confianza al 95%.

Se midieron las diferencias de las variables cuantitativas, definidas como características obstétricas en gestantes portadoras de EGB, en función de la variable profilaxis antibiótica administrada intraparto mediante el Análisis de la Varianza de un factor (ANOVA), siempre y cuando cumpliera con la hipótesis de aplicabilidad, considerando un nivel de significación de 0,05. Cuando no cumplió con la hipótesis de homogeneidad de varianzas se aplicó la prueba robusta de Brown-Forsythe y cuando la hipótesis no cumplida fue la normalidad se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

Para la comparación de las variables cualitativas, referentes al motivo de ingreso, modo de inicio y finalización del parto, y la colonización neonatal en función de la profilaxis antibiótica administrada para cada grupo de estudio, así como aquellas definidas como tiempo expresado en intervalos semanales o en horas, profilaxis antibiótica intraparto completa e incompleta y número de dosis de antibiótico administradas, se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, con o sin corrección por continuidad de Yates, así como la prueba exacta de Fisher cuando correspondía..

## V. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

Para la documentación bibliográfica de este trabajo se ha utilizado el sistema computarizado Medline de la biblioteca del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, empleando para la búsqueda del material bibliográfico las palabras clave Estreptococo del grupo B, Streptococcus Agalactie, gestante portadora de Estreptococo del grupo B, cribado universal para Estreptococo del Grupo B, profilaxis antibiótica intraparto frente a Estreptococo del grupo B, colonización neonatal por Estreptococo del grupo B. Además de publicaciones periódicas se han consultado monografías y libros específicos sobre los temas tratados. La bibliografía ha sido posteriormente ordenada por orden alfabético, y expresada según los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas actualizados en abril 2010.

## VI. DOCUMENTOS

En este apartado se reproducen la hoja de recogida de datos de la gestante y del recién nacido

### VI.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. GESTANTE

EDAD

Nº HISTORIA

PARIDAD

MOTIVO INGRESO

EGB UROCULTIVO

EGB ANTEPARTO

FECHA

DÍAS GESTACIÓN

EBG INTRAPARTO

FECHA

DÍAS GESTACIÓN

HRB (hora de rotura de la bolsa):

HBR (horas de bolsa rota):

HORAS 1º FASE de parto (hasta 3 cm)

HORAS 2º FASE de parto (desde 3 cm a dilatación completa)

HORAS 3º FASE de parto (expulsivo)

PROFILAXIS ANTEPARTO      Si   No   ATB

PROFILAXIS INTRAPARTO      Si   No   ATB

Hora de 1º DOSIS

Hora de 2º DOSIS

Hora de 3º DOSIS

Hora de 4º DOSIS

PATOLOGÍA MATERNA

COMPLICACION MATERNA INTRAPARTO

Nº TACTOS

FECHA DEL PARTO

INICIO PARTO: Espontáneo

Inducido. Indicación:

Cesárea electiva. Indicación:

FIN PARTO: Espontáneo

Operatorio vaginal: Espátulas / Forceps / Ventosa.

Indicación:

Cesárea. Indicación:

## VI. 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. RECIÉN NACIDO

NOMBRE

Nº HISTORIA

FECHA PARTO

HORA

PESO

SEXO

APGAR

NIVEL REANIMACION: I II III IV V

INGRESO: SI NO

MOTIVO DE INGRESO

HORAS INGRESO NEONATO:

MORTALIDAD: SI NO

CAUSA

MORBILIDAD NEONATAL:

RESULTADO CULTIVOS: ÓTICO

FARÍNGEO

UMBILICAL

# **RESULTADOS**

## I. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

### I.1. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS EN PORTADORAS DE EGB ANTEPARTO Y/O INTRAPARTO

	<b>GRUPO 1</b> (n= 256)	<b>GRUPO 2</b> (n= 55)	<b>GRUPO 3</b> (n= 42)	<b>GRUPO 4</b> (n=46)	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	30+/-5 (rango:18-44)	30+/- 6 (rango:18-45)	29+/- 5 (rango: 19-42)	29+/- 5 (rango: 20-41)	0,43
<b>Días de gestación anteparto</b>	251+/- 13 (rango:180-280)	248+/- 14 (rango:188-274)	243+/- 30 (rango:176-261)	248+/-14 (rango: 177-278)	0,008
<b>Urocultivo positivo para EGB</b>	130 50,8%	8 14,5%	32 76,2%	46 100%	<0,001
<b>Días de gestación al ingreso</b>	276+/- 11 (rango:217-295)	275+/- 11 (rango:198-297)	274+/-13 (rango:218-297)	268+/- 20 (rango: 183-293)	0,001
<b>Primiparidad</b>	143 55,8%	30 54,5%	19 45,2%	24 52,2%	0,63
<b>Prematuridad</b>	21 8,2%	5 9,1%	6 14,2%	9 19,6%	0,09
<b>Tiempo de bolsa rota (horas)</b>	7,1+/- 19,8 (rango:0,03-317,9)	10,5+/- 30,2 (rango:0,06-174)	9,5+/- 26,1 (rango:0,05-207,9)	10,3+/- 20,5 (rango:0,05-133,5)	0,62
<b>Nº de tactos</b>	4,1+/- 1,7 (rango: 1-9)	3,9+/- 1,5 (rango: 1-8)	3,8+/- 1,8 (rango: 1-8)	3,8+/-1,9 (rango: 1-9)	0,52

Datos expresados como  $\bar{X}$  +/- DS y rango ó n y %. Días de gestación anteparto: Diferencias significativas entre los grupos 1 y 3; Urocultivo para EGB: Diferencias significativas entre todos los grupos; Días de gestación al ingreso: Diferencias significativas entre los grupos 1 y 4.

En 399 gestantes (21% de la población de estudio) de las 1897 gestantes a las que se les toma cultivo al ingreso, se detecta colonización por EGB en algún momento del embarazo, ya sea mediante el cultivo vaginorrectal tomado anteparto como cribado poblacional para EGB, en alguno de los urocultivos realizados para el seguimiento del embarazo, o en el cultivo vaginorrectal adicional al ingreso en el hospital.



La edad media de las gestantes colonizadas fue 29,3 años (+/- 5,6 años), de las cuales 216 (el 54,1%) eran primíparas y 183 (el 45,9%) multíparas.

Para el análisis descriptivo de este trabajo dividimos a la población de estudio, gestantes portadoras de EGB anteparto o intraparto, en cuatro grupos. Así definimos al grupo 1 como el formado por aquellas gestantes con EGB positivo en el cultivo anteparto e intraparto, grupo 2 si las gestantes no son portadoras para EGB en el cultivo anteparto pero sí en el realizado intraparto y grupo 3 si las gestantes tiene cultivo positivo para EGB en el cultivo anteparto, pero negativo en el realizado intraparto. Consideramos además un grupo llamado como 4 al formado por aquellas gestantes que aún teniendo el cultivo para EGB anteparto e intraparto negativo para EGB, presentan en algún momento del embarazo un urocultivo positivo para dicha bacteria.

Todos los grupos fueron similares en cuanto a edad, primiparidad, prematuridad, horas de bolsa rota y número de tactos realizados a las gestantes e la fase activa del parto. Hubo diferencias significativas en cuanto a los días en los que se realizó la toma de los cultivos anteparto e intraparto, así como a la presencia de algún urocultivo positivo durante el embarazo.

## I.2. MOTIVO DE INGRESO EN PORTADORAS DE EGB ANTEPARTO Y/O INTRAPARTO

	<b>GRUPO 1</b> (n=256)	<b>GRUPO 2</b> (n=55)	<b>GRUPO 3</b> (n=42)	<b>GRUPO 4</b> (n=46)	<b>P</b>
<b>Pródromos de parto</b>	61 23,8%	12 21,8%	7 16,7%	10 21,7%	0,78
<b>Parto en curso</b>	115 44,9%	19 34,5%	17 40,5%	22 47,8%	0,47
<b>RPM</b>	58 22,6%	16 29,1%	13 30,9%	10 21,7%	0,53
<b>Estudio bienestar fetal</b>	8 3,1%	5 9,1%	3 7,1%	-	0,11
<b>ECP</b>	10 3,3%	2 3,6%	2 3,1%	1 2,2%	0,97
<b>Cesárea electiva</b>	2 0,7%	1 1,8%	-	-	0,96
<b>APP</b>	2 0,7%	-	-	1 2,2%	0,95

Datos expresados como n y %. RPM: rotura prematura de membranas; ECP: embarazo cronológicamente prolongado; APP: amenaza de parto prematuro.

Se observa homogeneidad entre las diferentes causas que ocasionan el ingreso de las gestantes portadoras de EGB, para cada uno de los grupos mencionados con anterioridad.

### I.3. MODO DE INICIO Y FINALIZACIÓN DEL PARTO EN PORTADORAS DE EGB ANTEPARTO Y/O INTRAPARTO

	<b>GRUPO 1</b> <i>(n=256)</i>	<b>GRUPO 2</b> <i>(n=55)</i>	<b>GRUPO 3</b> <i>(n=42)</i>	<b>GRUPO 4</b> <i>(n: 46)</i>	<b>p</b>
<b>COMIENZO (n=399)</b>					
<b>Espontáneo</b>	203 79,3%	37 67,3%	30 71,4%	33 71,7%	0,19
<b>Inducido</b>	51 19,9%	15 27,3%	12 28,6%	12 26,1%	0,41
<b>Cesárea electiva</b>	2 0,8%	3 5,4%	-	1 2,2%	-
<b>FINALIZACION (n=399)</b>					
<b>Espontáneo</b>	185 72,3%	34 61,8%	26 61,9%	33 71,7%	0,29
<b>Operatorio vaginal</b>	40 15,6%	11 20%	12 28,6%	8 17,4%	0,23
<b>Cesárea</b>	31 12,1%	10 18,2%	4 9,5%	5 10,9%	0,55

Datos expresados como n y %

La comparación del modo de inicio y finalización de parto para los cuatro grupos de portadoras de EGB en los que hemos dividido a la población de estudio no presentó diferencias significativas.

#### I.4. COLONIZACION NEONATAL EN FUNCION DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE ESTUDIO

	<b>GRUPO 1</b> (n= 179)	<b>GRUPO 2</b> (n= 52)	<b>GRUPO 3</b> (n=42)	<b>GRUPO 4</b> (n= 31)	<b>p</b>
<b>SIN PROFILAXIS</b> (n= 21)					
Colonizados	2 40%	-	1 50%	1 25%	0,16
No colonizados	3 60%	10 100%	1 50%	3 75%	0,16
<b>PROFILAXIS INCOMPLETA</b> (n= 145)					
Colonizados	18 20,4%	5 23,8%	-	1 6,7%	0,07
No colonizados	70 79,6%	16 76,2%	21 100%	14 93,3%	0,07
<b>PROFILAXIS COMPLETA</b> (n=138)					
Colonizados	9 10,3%	2 9,5%	1 5,6%	-	0,64
No colonizados	78 89,7%	19 90,5%	17 94,4%	12 100%	0,64

Datos expresados como n y %

De los 405 recién nacidos, contando con los 6 nacidos gemelares, procedentes de las 399 gestantes portadoras de EGB, se incluyeron tres exitus fetales, dos anteparto y uno intraparto. Tras el nacimiento sólo se identificaron los resultados de cultivo para EGB a nivel ótico, faríngeo y umbilical en 304 neonatos.

Al relacionar el porcentaje de recién nacidos colonizados en función del tipo de profilaxis antibiótica intraparto empleada en madres portadoras de EGB para cada uno de los grupos de estudios, se puede observar como la proporción de neonatos colonizados tiende a ser mayor en el caso de no realizar profilaxis antibiótica durante el parto, aunque no se alcance significación estadística.

## II. CONCORDANCIA DEL CULTIVO PARA EGB TOMADO ANTEPARTO E INTRAPARTO

### II.1. RELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DEL CULTIVO TOMADO ANTEPARTO E INTRAPARTO PARA LA DETECCIÓN DE PORTADORAS DE EGB

		Cultivo EGB intraparto		Total
		Positivo	Negativo	
Cultivo EGB anteparto	Positivo	256 13,5%	42 2,2%	298 15,7%
	Negativo	55 2,9%	1544 81,4%	1599 84,3%
Total		311 16,4%	1586 83,6%	1897 100%

Datos expresados como n y %; EGB: estreptococo del grupo B.

IC: Intervalo de Confianza

Sensibilidad: 82,32% (IC 95%: 77,91 - 86,72)

Especificidad: 97,35% (IC:95%: 96,53 - 98,17)

Valor predictivo positivo: 85,91% (IC 95%: 81,79 - 90,02)

Valor predictivo negativo: 96,56% (IC 95%: 95,64 - 97,48)

Razón de probabilidad (Likelihood ratio) RP= 0.82/ (1-0.97) = 27.3 (IC 95% 20- 36.6)

En esta tabla se muestran los resultados del cultivo anteparto para EGB tomado a 1897 gestantes, frente al resultado del cultivo efectuado a las mismas embarazadas en el momento de su ingreso en el hospital para finalización de la gestación, de acuerdo con los criterios de inclusión expuestos con anterioridad.

Hubo 1586 gestantes con cultivos negativos, y 311 con cultivos positivos para EGB en el momento del parto. Si comparamos los resultados del cultivo intraparto que se toma al ingreso de la gestante en el hospital con los de los cultivos tomados anteparto, se observa que de las 298 gestantes con cultivo positivo anteparto, en 256 casos las gestantes continuaban siendo portadoras al ingreso, y en 42 casos (2,2%) existía discordancia para los resultados de los cultivos tomados para EGB anteparto e intraparto, es decir, el cultivo al ingreso fue negativo, cuando previamente habían sido consideradas portadoras de EGB. Asimismo, de las 1599 gestantes con cultivo negativo para EGB anteparto, y por tanto no consideradas como portadoras de EGB, en 55 casos se obtuvo un resultado positivo para EGB en el momento del ingreso para parto (valor predictivo negativo 96.6 %).

**II.2. INFLUENCIA DEL INTERVALO ENTRE LA REALIZACIÓN DEL CULTIVO ANTEPARTO E INTRAPARTO EN LA FRECUENCIA DE CAMBIOS EN EL ESTADO DE PORTADORAS DE EGB EN GESTANTES EN LAS QUE EL RESULTADO EN AMBAS PRUEBAS FUE DIFERENTE**

	Cultivo anteparto positivo intraparto negativo (n= 42 )	Cultivo anteparto negativo intraparto positivo (n= 55)	
INTERVALO (SEMANAS)			p
<1	0	3 5,4%	0,26
1	4 9,5%	3 5,4%	0,46
2	9 21,4%	11 20%	0,93
3	6 14,3%	12 21,8%	0,49
4	11 26,2%	11 20%	0,63
5	6 14,3%	8 14,5%	0,79
≥ 6	6 14,3%	7 12,7%	0,94

Datos expresados como n y %

La distribución de la frecuencia de resultados para EGB que cambian en 97 mujeres sometidas al cultivo para EGB entre una y seis semanas antes del parto y posteriormente en el momento del ingreso para parto, permite estudiar la influencia del intervalo de tiempo que transcurre entre la realización del cribado y el parto sobre la eficacia de la detección de grupo B,

en gestantes en que el resultado del cultivo para EGB anteparto e intraparto difiere.

La frecuencia de resultados que cambian en los cultivos anteparto e intraparto tomados con una diferencia de tiempo de seis o más semanas antes del parto tienen una distribución similar para cada una de las semanas previas al parto, no encontrándose diferencias significativas.

### III. RELACIÓN ENTRE LA REALIZACIÓN DE PROFILAXIS INTRAPARTO Y LA COLONIZACIÓN NEONATAL

#### III.1. COLONIZACIÓN NEONATAL EN FUNCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO ADMINISTRADA A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB

	RN COLONIZADOS	RN NO COLONIZADOS	TOTAL
<b>PROFILAXIS INCOMPLETA</b> (n=145)	24 16,6%	121 83,4%	145
<b>PROFILAXIS COMPLETA</b> (n= 138)	12 8,7%	126 91,3%	138
<b>Total</b> (n=283)	36	147	283

Datos expresados como n y %;  $\chi^2=3,93$ ,  $p=0,047$

En esta tabla se recogen los datos referentes a la relación entre el tipo de profilaxis antibiótica intraparto (completa frente a incompleta) administrada a las gestantes portadoras de EGB y la colonización de los recién nacidos.



Hubo un total de 399 gestantes portadoras de EGB, aunque de ellas solamente se pudieron tomar los cultivos ótico, faríngeo y umbilical a 304 recién nacidos, por distintos motivos, como incumplimiento del protocolo del estudio o pérdida en el transporte o procesamiento de las muestras. De ellos, en 21 casos las gestantes no recibieron profilaxis intraparto. Se realiza por tanto el análisis en referencia a 283 recién nacidos de madres portadoras de EGB sometidas a profilaxis antibiótica intraparto.

Destaca que el número de recién nacidos colonizados es el doble cuando la profilaxis fue incompleta.

### III.2. INFLUENCIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA INTRAPARTO A PORTADORAS DE EGB CON RECIEN NACIDOS COLONIZADOS PARA DISTINTAS CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS

	SIN PROFILAXIS (n=4)	PROFILAXIS INCOMPLETA (n=24)	PROFILAXIS COMPLETA (n=12)	p
<b>Edad (años)</b>	32+/-4 (rango:28-38)	29+/-6 (rango:18-42)	28+/-1 (rango: 26-32)	0,41
<b>Días de gestación anteparto</b>	243+/-15 (rango:222-259)	252+/-7 (rango: 238-274)	253+/-10 (rango: 233-272)	0,2
<b>Días de gestación al ingreso</b>	273+/-17 (rango:248-289)	275,9+/-9 (rango: 250-292)	275-10 (rango: 259-293)	0,9
<b>Tiempo de bolsa rota (horas)</b>	3,8+/-6,2 (rango:0,5- 13,1)	3,4+/-6,6 (rango: 0,2-3)	10,6+/-9,8 (rango: 0,7-31,7)	0,003
<b>Nº de tactos</b>	3+/-2 (rango: 2-6)	3,3+/-0,9 (rango: 1-5)	5,6+/-1,4 (rango: 3-8)	0,0001
<b>Peso al nacimiento</b>	3430+/-303,9 (rango: 3090-3720)	3327+/-433,9 (rango:2400-4230)	3310,8+/-361,7 (rango: 2860-4050)	0,87

Datos expresados como  $\bar{X} \pm DS$ ; Tiempo de bolsa rota: Diferencias significativas entre los grupos de gestantes que recibieron profilaxis incompleta y completa; Nº de tactos: Diferencias significativas en las comparaciones de todos los grupos de gestantes tanto si no reciben profilaxis, como si reciben profilaxis completa o incompleta.

Al comparar las características obstétricas más relevantes en madres portadoras de EGB con recién nacidos colonizados, se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de horas de bolsa rota y el número de tactos realizados intraparto en función de la administración o no de profilaxis antibiótica intraparto, y del tipo de profilaxis en caso de pautarse.

### III.3. RELACIÓN ENTRE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA A LAS GESTANTES COLONIZADAS POR EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES ANATOMICAS DE COLONIZACIÓN NEONATAL

	SIN COLONIZACIÓN	UNA LOCALIZACIÓN	DOS LOCALIZACIONES	TRES LOCALIZACIONES
<b>PROFILAXIS INCOMPLETA</b> (n=145)	121 83,4%	12 8,3%	4 2,8%	8 5,5%
<b>PROFILAXIS COMPLETA</b> (n= 138)	126 91,3%	11 8%	-	1 0,7%
<b>Total</b> (n=283)	247	23	4	9

Datos expresados como n y %;  $\chi^2$ : 9,42,  $p=0,024$

La pauta de profilaxis antibiótica completa o incompleta que reciben las gestantes portadoras de EGB intraparto influye de manera significativa en el número de localizaciones de colonización neonatal, ya que cuando la gestante recibe una sola dosis de antibiótico (profilaxis incompleta) encontramos colonización ótica, faríngea y umbilical (tres localizaciones) en el 5,5 % de los neonatos, cifra que desciende al 0,7% cuando la profilaxis es completa, como se muestra en la siguiente tabla.

### III.4. RELACIÓN ENTRE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA A LAS GESTANTES COLONIZADAS POR EGB Y LAS LOCALIZACIONES ANATOMICAS DE COLONIZACIÓN NEONATAL

	NO EGB	EGB OT	EGB FAR	EGB UMB	EGB OT+FAR	EGB OT+UMB	EGB OT+FAR+UMB
<b>PROFILAXIS INCOMPLETA</b> (n=145)	121 83,4%	6 4,1%	2 1,4%	4 2,8%	1 0,7%	3 2,1%	8 5,5%
<b>PROFILAXIS COMPLETA</b> (n= 138)	126 91,3%	7 5,2%	2 1,4%	2 1,4%	-	-	1 0,7%
<b>Total</b> (n=283)	247	13	4	6	1	3	9

Datos expresados como n y %; X<sup>2</sup>: 10,12, p=0,12; EGB: Estreptococo del grupo B; OT: ótico; FAR: faríngeo; UMB: umbilical

Desglosamos aquí las localizaciones neonatales de las que se tomaron cultivo para considerar la colonización en recién nacidos por EGB, referidas en la tabla anterior.

Aunque se observa un claro descenso en el número de localizaciones de colonización neonatal al comparar la realización de profilaxis completa respecto de la incompleta, no existe relación significativa entre las localizaciones anatómicas de colonización en el recién nacido y el tipo de profilaxis antibiótica aplicada.

#### IV. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES Y LA COLONIZACIÓN NEONATAL

##### IV.1. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES Y LA TRANSMISIÓN VERTICAL AL RECIÉN NACIDO

NºDOSIS ANTIBIOTICO	SIN COLONIZACIÓN	COLONIZADOS
UNA (n= 145)	121 83,4%	24 16,6%
DOS (n=96)	87 90,6%	9 9,4%
TRES (n= 34)	32 94,1%	2 5,9%
CUATRO O MAS (n=8)	7 87,5%	1 12,5%
Total (n= 283)	247 87,3%	23 8,1%

Datos expresados como n y %; X<sup>2</sup>: 4,32, p: 0,23

Como hemos visto, este estudio refleja diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de recién nacidos colonizados y no colonizados en función del tipo de profilaxis antibiótica. En este caso al estudiar la transmisión vertical en función del número de dosis de antibiótico, aunque observamos una tendencia al descenso en la tasa de colonización neonatal a partir de la segunda dosis de antibiótico, estas diferencias no alcanzan significación estadística.

#### IV.2. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES ANATÓMICAS DE COLONIZACIÓN NEONATAL

NºDOSIS ANTIBIOTICO	SIN COLONIZACIÓN	UNA LOCALIZACIÓN	DOS LOCALIZACIONES	TRES LOCALIZACIONES
UNA (n= 145)	121 83,4%	12 8,3%	4 2,8%	8 5,5%
DOS (n=96)	87 90,6%	8 8,3%	-	1 1%
TRES (n= 34)	32 94,1%	2 5,9%	-	-
CUATRO O MAS (n=8)	7 87,5%	1 12,5%	-	-
<b>Total</b> (n= 283)	247 87,3%	23 8,1%	4 1,4%	9 3,2%

Datos expresados como n y %;  $\chi^2=9,97$ ,  $p=0,35$

El incremento en el número de dosis administradas a la gestante parece influir en el número de localizaciones de colonización neonatal, ya a partir de dos dosis aproximadamente el 90% de los recién nacidos no están colonizados por EGB y el resto solo presentan cultivo positivo para dicha bacteria en una localización, aunque de forma no significativa.

### IV.3. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES Y LAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS DE COLONIZACIÓN NEONATAL

NºDOSIS ANTIBIOTICO	NO EGB	EGB OT	EGB FAR	EGB UMB	EGB OT+FAR	EGB OT+UMB	EGB OT+FAR+UMB
UNA (n= 145)	121 83,4%	6 4,1%	4 2,8%	2 1,4%	1 0,7%	3 2,1%	8 5,5%
DOS (n=96)	87 90,6%	4 4,2%	2 2,1%	2 2,1%	-	-	1 1%
TRES (n= 34)	32 94,1%	2 5,9%	-	-	-	-	-
CUATRO O MAS (n=8)	7 87,5%	1 12,5%	-	-	-	-	-
Total (n= 283)	247 87,3%	13 4,6%	6 2,1%	4 1,4%	1 0,4%	3 1,1%	9 3,2%

Datos expresados como n y %; X<sup>2</sup>: 12,94, p=0,79; EGB: Estreptococo del grupo B; OT: ótico; FAR: faríngeo;UMB: umbilical

Tras el análisis del número de localizaciones de colonización por EGB en función del número de dosis que recibe la madre durante el período de dilatación, se observaron diferencias no significativas.

## V. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE APLICACIÓN DE LA PROFILAXIS Y LA COLONIZACION NEONATAL

### V.1. RECIÉN NACIDOS COLONIZADOS POR EGB Y TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA PRIMERA DOSIS DE ANTIBIÓTICO Y EL PARTO

HORAS 1º DOSIS- PARTO	SIN COLONIZACION	COLONIZADOS
<1 HORA (n= 29)	23 79,3%	6 20,7%
1-2 HORAS (n=51)	41 80,4%	10 19,6%
>2 - 4 HORAS (n= 71)	63 88,7%	8 11,3%
>4 HORAS (n=132)	120 90,9%	12 9,1%
<b>Total</b> (n= 283)	247 87,3%	36 12,7%

Datos expresados como n y %;  $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,15$

Al valorar el tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de antibiótico y el parto y su influencia en la colonización neonatal, se pone de manifiesto como existe una tendencia a la disminución del porcentaje de recién nacidos colonizados por EGB a medida que la hora de administración de la primera dosis de antibiótico es más distante al momento del parto, aunque esta relación no es estadísticamente significativa.



**V.2. RECIÉN NACIDOS COLONIZADOS POR EGB EN FUNCIÓN DE QUE EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA PRIMERA DOSIS DE ANTIBIOTICO Y EL PARTO SEA INFERIOR O SUPERIOR A 2 HORAS**

HORAS 1º DOSIS- PARTO	SIN COLONIZACION	COLONIZADOS	TOTAL
<2 HORA (n= 80)	64 80 %	16 20 %	80 100%
≥ 2 HORAS (n=203)	183 90 %	20 10%	203 100%
<b>Total</b> (n= 283)	247	36	283

Datos expresados como n y %; X2 (corrección de Yates)=4,45; p=0,035

Tras agrupar los datos analizados en la tabla anterior según la profilaxis antibiótica se inicie en un tiempo inferior ó superior a 2 horas antes del parto, se comprueba que la frecuencia de colonización del recién nacido disminuye de manera significativa con el inicio de ésta en un tiempo mayor o igual a 2 horas antes del parto.

### V.3. NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACION NEONATAL CON RELACIÓN AL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA PRIMERA DOSIS DE ANTIBIÓTICO Y EL PARTO

HORAS 1ª DOSIS- PARTO	SIN COLONIZACION	UNA LOCALIZACION	DOS LOCALIZACIONES	TRES LOCALIZACIONES
<1 HORA (n= 29)	23 79,3%	2 6,9%	2 6,9%	2 6,9%
1-2 HORAS (n=51)	41 80,4%	5 9,8%	1 2%	4 7,8%
>2 – 4 HORAS (n= 71)	63 88,7%	5 7%	1 1,4%	2 2,8%
>4 HORAS (n=132)	120 90,9%	11 8,3%	-	1 0,8%
<b>Total</b> (n= 283)	247 87,3%	23 8,1%	4 1,4%	9 3,2%

Datos expresados como n y %;  $\chi^2=16,39$ ,  $p=0,059$

Con esta tabla se pretendía poner de manifiesto la influencia del momento de administración de la profilaxis antibiótica para EGB con respecto al parto para la transmisión vertical al recién nacido. Destaca el descenso en el porcentaje de neonatos colonizados por dicha bacteria en tres localizaciones cuando pasan dos horas o más desde la aplicación de la primera dosis de antibiótica a la gestante portadora de EGB y el momento del parto, aunque de forma no significativa.

#### V.4. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA PRIMERA DOSIS DE ANTIBIÓTICO Y EL PARTO Y LAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS DE LA COLONIZACIÓN NEONATAL

HORAS 1º DOSIS- PARTO	NO EGB	EGB OT	EGB FAR	EGB UMB	EGB OT+FAR	EGB OT+UMB	EGB OT+FAR+UMB
< 1 HORA (n= 29)	23 79,3%	2 6,9%	-	-	1 3,4%	1 3,4%	2 6,9%
1 - 2 HORAS (n=51)	41 80,4%	2 3,9%	2 3,9%	1 2%	-	1 2%	4 7,8%
>2 - 4 HORAS (n= 71)	63 88,7%	2 2,8%	2 2,8%	1 1,4%	-	1 1,4%	2 2,8%
>4 HORAS (n=132)	120 90,9%	7 5,3%	2 1,5%	2 1,5%	-	-	1 0,8%
<b>Total</b> (n= 283)	247 87,3%	13 4,6%	6 2,1%	4 1,4%	1 0,4%	3 1,1%	9 3,2%

Datos expresados como n y %;  $\chi^2=23,44$ ,  $p=0,17$

A medida que aumentan las horas desde la administración de la primera dosis de antibiótico a la madre portadora de EGB, tiende a disminuir el porcentaje de recién nacidos colonizados, así como el número de localizaciones donde el cultivo para EGB en el neonato es positivo, sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas.

# DISCUSIÓN

## I. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

### I.1. Tasa de gestantes portadoras de EGB

La incidencia de gestantes portadoras notificadas en la literatura es muy diversa, oscilando entre el 10-30% (71, 179). En este estudio la tasa de gestantes con cultivo positivo para EGB fue del 21%.

Estas diferencias existentes en las tasas de portadoras del EGB se deben tanto a las distintas características intrínsecas de la población (edad, paridad, nivel social, localización geográfica), como a los medios de cultivo seleccionados para el aislamiento de EGB y el número y localización de las muestras tomadas. De esta manera, Kovavisarach y cols en un estudio reciente publicado en 2007 (132) en el que compara la tasa de detección de EGB según las distintas localizaciones de las tomas de muestras realizadas, obtiene un 18,1% de detección de dicha bacteria si se combinan vagina y recto, frente al 13,4% y 10,3% si la toma se realiza únicamente de vagina o recto respectivamente.

### I.2. Características obstétricas en gestantes portadoras de EGB

La muestra poblacional del estudio, que dividimos inicialmente en cuatro grupos para realizar el análisis descriptivo, manifiesta características obstétricas bastante homogéneas, puesto que aparte del criterio de inclusión que se utilizó, es decir, la obtención de un cultivo vaginorrectal para EGB intraparto, hay que añadir la similitud en cuanto a edad, paridad, prematuridad, horas de bolsa rota, número de tactos realizados durante la

fase activa del parto, motivo de ingreso para parto y porcentaje de pacientes para cada modo de inicio y finalización del parto.

La existencia de diferencias significativas entre algunos grupos en cuanto a los días de gestación en los que se tomaron las muestras para cultivo de EGB anteparto e intraparto es fácilmente explicable y reflejo de lo observado en la práctica clínica habitual, sobre todo si tenemos en cuenta que la población de referencia del estudio presenta una procedencia muy diversa dentro de la extensa área sanitaria a la que pertenece, que hace que la obtención de la muestra en el tiempo estipulado, entre las semanas 35-37 de embarazo experimente pequeñas modificaciones.

### I.3. Colonización neonatal en función de la quimioprofilaxis administrada intraparto en los distintos grupos de estudio

Como hemos señalado, el estudio de la quimioprofilaxis intraparto se realiza en función de la colonización neonatal, por lo que, aunque se parte de un total de 399 gestantes colonizadas por EGB, solo se obtienen muestras de 304 neonatos, que hemos tomado como población de referencia. Este hecho se debe a distintos motivos como incumplimiento del protocolo del estudio por parte del personal implicado, pérdida en el transporte a laboratorio o alteraciones en el procesamiento de las muestras, que ocasionan una disminución en el tamaño muestral del 5% con respecto del que partíamos originariamente.

De los 304 casos recogidos, se realizó profilaxis antibiótica intraparto en 283 gestantes portadoras de EGB (93,1%), resultando colonizados 36 neonatos (12,7%). En las 21 gestantes portadoras en las que no se realizó

profilaxis intraparto (6,9%) se identificó colonización neonatal por EGB en 4 neonatos (19,1% de los casos). Este incremento porcentual en la transmisión vertical de EGB en los neonatos de madres no sometidas a quimioprofilaxis destaca la importancia de la realización de profilaxis antibiótica intraparto en gestantes colonizadas por EGB, además de en aquellas con factores de riesgo, como se recomienda en la guía de práctica clínica de los CDC desde 2002 (100), con el fin de disminuir la transmisión vertical a los recién nacidos de madres portadora de dicha bacteria.

La reducción en la incidencia de colonización neonatal tras la administración de quimioprofilaxis a gestantes portadoras de EGB ha sido evidenciada ampliamente en la literatura por otros autores. Así en un estudio randomizado realizado por Boyer y cols en 1983 (73) sobre un total de 80 pacientes, demuestran una incidencia de colonización del 35% en el grupo de pacientes no tratadas frente a una tasa de colonización de los recién nacidos de las pacientes tratadas del 2% ( $p < 0,001$ ). Además no hubo ningún caso de colonización neonatal en el grupo de pacientes tratadas con ampicilina.

Tanto en este estudio como en el realizado por Boyer y Gotoff en 1986 (125) sobre un total de 180 gestantes, se hace una selección de las embarazadas sobre la base de la existencia de factores obstétricos de alto riesgo para la infección estreptocócica de inicio precoz como es la rotura prematura de membranas de larga duración y el trabajo de parto prematuro. Los autores comunican una incidencia de colonización neonatal de 9,6% en el grupo tratado, frente a un 58,4% de neonatos colonizados en el grupo no tratado. Además describen una probabilidad de sepsis neonatal con cultivo anteparto negativo y la presencia de algún factor de riesgo es de 0,9 por mil

recién nacidos, cifra que asciende a 5,1 por mil con cribado positivo para EGB en ausencia de factores de riesgo, destacando así la importancia de realizar quimioprofilaxis en este caso.

Existen otros estudios que obtienen resultados similares sin realizar selección de las pacientes en función de la existencia de estos factores de riesgo. Matorras y cols en 1991 (180) observan, en un estudio realizado con 121 gestantes, una incidencia del 3% de colonización neonatal tras quimioprofilaxis mientras en el grupo control esta cifra alcanza un 42,8%. La incidencia de colonización neonatal encontrada por Easmon y cols en 1983 (181) es de un 34% entre las pacientes no tratadas mientras que no hubo ningún caso de positividad para EGB entre los neonatos de las madres tratadas.

El hecho de que en todos los trabajos expuestos anteriormente se obtenga una incidencia de recién nacidos colonizados por EGB de madres portadoras en las que se realizó profilaxis intraparto inferior a la obtenida en el presente estudio, puede tener su explicación en la menor sensibilidad para la detección de EGB que ofrecen los medios de cultivos empleados en aquellos, medios no diferenciales, frente al medio Granada, selectivo y diferencial, utilizado en este estudio, del 86% y 98% respectivamente (47).

Aunque en nuestro estudio no se encontró ningún caso de sepsis neonatal entre los recién nacidos de madres portadoras de EGB a los que se les tomó muestras para estudio de transmisión vertical por dicha bacteria, es de suma importancia tener en cuenta como asciende el número de neonatos colonizados en el caso de no realizar quimioprofilaxis intraparto en gestantes



en las que está indicada su administración. Según la última publicación de los CDC en 2010 (166), en ausencia de intervención el 1-2% de recién nacidos de madres colonizadas por EGB desarrollan sepsis neonatal.

Al analizar en nuestra investigación las posibles causas que pueden justificar el incumplimiento en la administración de quimioprofilaxis intraparto en gestantes en las que está indicada, evidenciamos cómo 10 casos de entre los 21 recién nacidos de madres colonizadas por EGB que no recibieron profilaxis intraparto, pertenecen al grupo 2. Esto significa que en el 47,6% de los casos se trataba de gestantes con cultivos para EGB tomados anteparto con resultado negativo y positivo al ingreso, y por tanto se desconocía el estado de portadora de EGB de la gestante durante la fase activa del parto. Y es que, según autores como De la Rosa en 1992 (47) y De Cueto en 1995 (143), la identificación del 95% de las muestras como positivas para EGB ocurre después de las 18 horas de su procesamiento. De ahí la importancia de plantear el empleo de un método de cribado para EGB, un test de detección rápida de EGB, como el empleo de PCR a tiempo real (151) que permita conocer el estado de portadora de dicha bacteria en todas las gestantes en el momento del parto, y en consecuencia la administración de quimioprofilaxis intraparto de forma correcta.

Otras posibles causas que explicarían que el 52,4 % restante de las gestantes colonizadas por EGB no recibieran profilaxis antibiótica intraparto son el desconocimiento del resultado positivo para EGB anteparto de las gestantes que ingresan en el momento del parto, bien por error en la coordinación de información entre los centros de atención primaria y el centro hospitalario de referencia, o por fallos en la correcta obtención de la

muestra. Aunque no era objeto de este estudio el análisis de la adecuación en la toma de muestra vaginorrectal por parte del personal sanitario o de la propia gestante, se presuponen errores en la obtención de la misma, de acuerdo a las referencias publicadas en la literatura acerca de este aspecto. Mercer y cols en 1995 (182) realizan una evaluación del impacto del cribado para EGB realizado anteparto en EEUU a todas las gestantes entre las semanas 35 y 37 sobre la realización de la profilaxis antibiótica intraparto. Destacan la falta de uniformidad en el sitio de obtención de la muestra por parte del personal responsable, ya que aunque se describe una cobertura del 70,5% en la toma de la misma, el 53,9% de ellas pertenecen a cérvix, el 40% a la zona proximal de vagina y el 4,3% a uretra. Sólo el 64,2% se tomaron de la zona distal de vagina y el 38,5% anorrectales, por lo que la administración de quimioprofilaxis intraparto sólo se llevó a cabo en el 60,3% de las gestantes. Con ello los autores demuestran la inconsistencia por parte del personal sanitario en la realización del cribado rutinario para EGB recomendado por parte de las principales sociedades científicas y subrayan la importancia de su cumplimiento por su impacto sobre la realización de una adecuada profilaxis antibiótica intraparto.

En nuestros datos destaca el hecho de que 42 de las 52 gestantes pertenecen al grupo 2, es decir, aquellas con cultivo negativo anteparto y que mostraron positividad intraparto, y que recibieron profilaxis antibiótica de forma completa o incompleta. Entre las causas que justifican la administración de antibiótico intraparto se encuentran situaciones como los resultados positivos para EGB en orina procedentes de los urocultivos realizados durante el seguimiento del embarazo, los cultivos tomados al ingreso por pródromos de parto que permiten la obtención del resultado de

la muestra realizada previa o durante la fase activa del parto, y las motivadas por fiebre intraparto, ya que no hubo ningún caso de sepsis neonatal en hijo previo, y otros factores de riesgo como prematuridad o bolsa rota de más de 18 horas que motivaran la indicación de profilaxis antibiótica.

## **II. CONCORDANCIA DEL CULTIVO PARA EGB TOMADO ANTEPARTO E INTRAPARTO**

### **II.1. Relación entre los resultados del cultivo tomado anteparto e intraparto para la detección de portadoras de EGB**

Como ya hemos mencionado, el *Estreptococo* del grupo B es la principal causa de infección bacteriana grave del recién nacido (183). Durante décadas se han diseñado distintas estrategias de prevención de la sepsis neonatal precoz centradas fundamentalmente en dos aspectos. En primer lugar en la realización de un cultivo vaginorrectal para EGB a todas las gestantes como método de cribado universal entre las semanas 35-37 de gestación (93), con el fin de administrar profilaxis antibiótica intraparto a todas las embarazadas detectadas como portadoras de dicha bacteria. En segundo lugar, con la realización de quimioprofilaxis intraparto a todas las gestantes con factores de riesgo de transmisión vertical de EGB (fiebre intraparto, bolsa rota durante más de 18 horas, sepsis neonatal en hijo previo, edad gestacional inferior a 37 semanas o urocultivo positivo para EGB en el embarazo actual) aunque se desconozca el resultado del cultivo tomado entre las semanas 35-37 de gestación (100). El objetivo fundamental de ambas estrategias es ofrecer la máxima cobertura antibiótica intraparto a aquellas gestantes susceptibles

de transmisión vertical de EGB al recién nacido y con riesgo por tanto de desarrollo de sepsis neonatal precoz.

Puesto que este estudio centra uno de los objetivos principales en la validez del cultivo tomado anteparto como predictor de la colonización vaginal en el momento del parto, no se evalúa la importancia de la presencia de factores de riesgo de transmisión vertical de EGB para la realización de quimioprofilaxis intraparto, analizando esta indicación sólo en aquellas gestantes identificadas como portadoras de EGB anteparto o intraparto.

Aunque los CDC recomiendan la realización del cribado anteparto para detección de EGB a todas las gestantes entre las semanas 35-37 de gestación, asumiendo que los cultivos efectuados en este momento tienen la máxima sensibilidad y especificidad para predecir el estado de portadora en el momento del parto, existen pocos estudios que determinen con exactitud este hecho.

El principal estudio en el que se fundamentan estas recomendaciones es el realizado por Yancey y cols en 1996 (74). Se trata de un estudio de cohortes prospectivo en el que se comparan los resultados de los cultivos tomados para EGB a 826 gestantes anteparto y en el momento del parto, de forma similar a lo que se plantea en el presente trabajo, con el fin de determinar, en función de la concordancia entre ambos resultados, la exactitud del cultivo anteparto en predecir el estado de portadora para EGB intraparto. Obtienen, para una prevalencia de colonización del 26,5%, una sensibilidad y especificidad del medio de cultivo selectivo empleado para la detección de EGB del 87% y 96% respectivamente, con un valor predictivo positivo del

86% y un valor predictivo negativo del 97%. Además describen una tasa de falsos positivos y negativos del 12,9% y 4,1% respectivamente.

Otra publicación que incide sobre este tema es la llevada a cabo por Regan y cols en 1996 (26) donde demuestra la incapacidad de los cultivos tomadas de forma muy temprana de predecir la colonización genital en el momento del parto, ya que para una incidencia de colonización en las gestantes estudiadas del 21%, describe como los cultivos tomados entre las semanas 23-26 de gestación tienen un valor predictivo positivo del 53% y negativo del 87% para la identificación de portadoras de EGB intraparto. Del mismo modo cuando los cultivos son tomados entre las semanas 31-36 los valores predictivos positivos y negativos obtenidos alcanzan el 69% y 91% respectivamente.

Con el afán de corroborar la trascendencia del momento de la realización del cribado para EGB para predecir el estado de portadoras de las gestantes en el momento del parto, surgen otros trabajos, entre los que destaca el realizado por Goodman y col en 1997 (184). En él se desarrolla un seguimiento a lo largo del embarazo a 973 gestantes, consistente en la toma de cultivos para EGB empleando un medio selectivo, en el primer trimestre, entre las semanas 26-28, en la semana 37 y en el momento del parto. La prevalencia de colonización media fue del 13,1%. Al igual que en trabajos previos, los valores predictivos positivos y negativos de los cultivos anteparto experimentan un mayor aumento conforme se realiza más próximo al momento del parto. Así mientras en el primer trimestre estos valores son del 45,5% y 92,9 % respectivamente, los obtenidos para la semana 37 de gestación son del 61,3% y 95% respectivamente, muy similares a los

descritos por Regan en 1996 (26). A pesar de que estos resultados coinciden con los obtenidos en los estudios previos mencionados, ya que ponen de manifiesto la importancia del momento de la realización de las tomas vaginorrectales para EGB próximas al parto para la obtención de valores predictivos elevados, las cifras resultantes son inferiores a las obtenidas en el estudio de referencia de Yancey en 1996 (74), fundamentalmente para los cultivos tomados a las gestantes en la semana 37. Los autores explican estos datos por la baja prevalencia de colonización de EGB en la población estudiada, del 13,1%, en comparación con la descrita por Yancey en 1996, del 26,5%, así como por la heterogeneidad de la población de estudio que hace más dificultosa la correcta obtención de la muestra.

Entre las últimas publicaciones que evalúan la concordancia de resultados entre los cultivos vaginorrectales para EGB tomados a las gestantes anteparto e intraparto destaca el realizado por Asrat y col en 2006 (185). En este caso los autores incluyen en su estudio a 1283 gestantes a las que se les realiza un cultivo para EGB entre las semanas 35-37 de gestación y otro en el momento del parto. La prevalencia de colonización de esta bacteria es del 17,6%, y la sensibilidad y especificidad de los cultivos realizados alcanzan el 65 % y 90% respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo obtenidos son del 52% y 94% respectivamente. Además encuentran un 34,6% de falsos positivos, es decir, de cultivos anteparto positivos que resultan negativos en el momento del parto y un 9,9% de falsos negativos, esto es, de cultivos negativos para EGB entre las semanas 35-37 en gestantes portadoras de dicha bacteria intraparto. La trascendencia de estos datos será comentada más adelante.

De forma más reciente El Helali y col en 2009 (153) realizan un estudio de cohortes prospectivo con 968 gestantes a las que se les toma cultivo para EGB entre las semanas 35-37 así como intraparto, empleando un medio de cultivo selectivo, y además obtienen una muestra en el momento del parto para la realización de un test molecular de detección de EGB, PCR en tiempo real, con el fin de comparar dichos resultados entre sí y definir el método más preciso para la identificación de portadoras de EGB intraparto. La prevalencia de colonización definida es del 12,3% y los valores predictivos positivo y negativo resultantes del cultivo realizado anteparto son del 58,3% y 92,1%. De nuevo se pone de manifiesto como la baja prevalencia deriva en valores predictivos pobres. En este caso fundamentalmente a expensas de un bajo valor predictivo positivo, que está directamente en relación con una tasa de falsos positivos del 41,7%. Este hecho se traduce en la administración de profilaxis antibiótica intraparto a un grupo de gestantes con bajo riesgo de transmisión de EGB. Sin embargo el dato más trascendente es la obtención de una tasa de falsos negativos del 7,1%, ya que aunque la cifra es inferior al estudio presentado anteriormente, en estos casos obviamos la administración de quimioprofilaxis en el momento del parto a gestantes portadoras de EGB, pero que no han sido identificadas como tal.

Después de analizar los principales estudios descritos en la literatura que evalúan la fiabilidad del cribado tomado anteparto a todas las gestantes para predecir la colonización en el momento del parto, se puede observar como los resultados obtenidos en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo alcanzados entre las semanas 35 y 37, no experimentan una mejoría sustancial a lo largo del tiempo desde la publicación de Yancey en 1996 (74) como para considerarlo un método

ideal, a día de hoy, en la estrategia de prevención de sepsis neonatal por EGB. Ésto puede deberse al empleo con el paso del tiempo de medios de cultivo selectivos para la identificación de EGB de características similares, cuya sensibilidad en la detección de esta bacteria no supera el 86% (44, 138, 139), y por tanto la prevalencia de portadoras de EGB resultante sea baja.

Sin embargo no existen en la literatura estudios previos con el mismo planteamiento utilizando como método de cribado el cultivo para EGB en medio Granada (47), considerado el más extendido en España. Por ello, puesto que los resultados más aceptables fueron obtenidos por Yancey en 1996 (74), y es el estudio tomado como referencia por los CDC desde 1996 (93) para recomendar la realización del cribado para EGB a todas las gestantes cinco semanas previas al parto, en este estudio se reproducen los mismos planteamientos pero con el empleo del cultivo utilizado en la actualidad. Es decir, se pretende evaluar la fiabilidad del método de cribado para la detección de portadoras de EGB intraparto que recomiendan los CDC, utilizando como medio de cultivo para esta bacteria el empleado actualmente en la práctica clínica diaria.

Para una prevalencia de colonización por EGB en la población de estudio del 21%, los resultados obtenidos en este trabajo al comparar los cultivos anteparto e intraparto para EGB en 1897 gestantes se asemejan en gran medida de los comentados en el estudio de Yancey (74), ya que con el medio Granada se alcanza una sensibilidad y especificidad del 82,32% y 97,35% respectivamente, con un valor predictivo positivo del 85,91% y negativo del 96,56%. A pesar de ello, estos valores son inferiores a los descritos en el trabajo de De la Rosa y cols en 1992 (47) en el que presentaron el Nuevo



medio Granada, y describían una sensibilidad y especificidad del medio de cultivo de 97 y 100% respectivamente para la detección de EGB. Las causas de esta discordancia obviamente no eran esperadas ni objeto de este estudio, por lo que no se pueden detallar con exactitud, aunque pueden estar ocasionadas por errores que van desde el origen inadecuado de la toma de la muestra, fallos en su conservación y transporte a laboratorio hasta errores en el procesamiento o lectura de la misma.

Aunque estos resultados son considerados como aceptables por las principales sociedades científicas como la SEGO 2003 (134), podemos cuestionar esta estrategia de cribado universal pues arroja discordancias entre los resultados de los cultivos obtenidos anteparto e intraparto. Así, como refleja la tabla II.1, para un total de 1897 gestantes a las que se les tomó cultivo para EGB, hubo un total de 42 pacientes (2,2%) colonizadas por EGB anteparto y con resultado negativo para dicha bacteria en el momento del parto, obteniendo así una tasa de falsos positivos del 14,1%. En esta proporción de gestantes, por tanto, se administró quimioprofilaxis de forma innecesaria, asumiendo como principal inconveniente el riesgo de reacciones alérgicas, descritas entre un 0,7-4% de todos los tratamientos realizados (186) y que fundamentalmente consisten en un rash maculopapular.

Aunque el espectro de acción antimicrobiana de la penicilina es reducido y por tanto es poco probable el desarrollo de resistencias por parte de los microorganismos, Edwards y cols en 2002 (187) desarrollan un ensayo clínico en el que describen una asociación entre la administración de penicilina y ampicilina intravenosa intraparto con la presencia de microorganismos gram-negativos ampicilin-resistentes en cultivos vaginales y perineales

tomados postparto. Sin embargo otros trabajos notifican una estabilización o descenso en la incidencia de sepsis neonatal producida por otros gérmenes distintos al EGB, incluido E.coli como segunda causa de muerte por sepsis neonatal después de EGB, a pesar del incremento en la administración de profilaxis antibiótica intraparto en los últimos tiempos (179, 188). Los únicos estudios que documentan un incremento en la incidencia de sepsis neonatal provocada por gérmenes gram-negativos B-lactámico resistentes es en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacimiento (189, 190).

Sin embargo, a pesar de la importancia de administrar de manera innecesaria profilaxis antibiótica intraparto a una proporción determinada de gestantes, el dato más relevante de nuestra investigación tiene que ver con 55 gestantes (2,9% del total) en las que el resultado del cultivo anteparto para EGB fue negativo, pero eran portadoras según los cultivos realizados durante su ingreso para parto, datos que suponen una tasa de falsos negativos del 3,4%. La trascendencia de este error del cultivo anteparto en la predicción del estado de portadoras para EGB intraparto radica fundamentalmente en este grupo de pacientes, puesto que tienen el potencial de transmisión de EGB a los recién nacidos en el momento del parto y no son identificadas como candidatas a la administración de profilaxis antibiótica intraparto frente a EGB. De ahí la importancia de estudiar la capacidad de este método de cribado para predecir la colonización de las gestantes por EGB intraparto, o en su defecto propugnar otras alternativas más actuales que ofrezcan mayor sensibilidad para dicho fin, a pesar de arrojar las cifras más bajas en cuanto a tasas de falsos positivos y negativos descritas en la literatura.

Más concretamente, y como se ha descrito con anterioridad, existen distintas publicaciones (151-153) que avalan el desarrollo de una técnica alternativa al cribado anteparto, que es la realización de PCR a tiempo real para la detección intraparto de EGB en menos de 75 minutos, con una sensibilidad en torno al 92%, y que alcanza el 100% con el uso de medios de enriquecimiento previamente a la obtención de resultados. Sin embargo su implementación en los hospitales como método alternativo al cribado universal anteparto que se realiza actualmente es inviable por distintos motivos, entre los que se encuentran la necesidad de personal entrenado en la técnica y equipamiento específico para el mismo, así como por la similitud en cuanto a sensibilidad para la detección de EGB que el medio Granada en ausencia de medios de enriquecimiento de las muestras.

Aunque recientemente se están realizando ensayos clínicos para la obtención de vacunas conjugadas de antígenos capsulares de tipo con capacidad de inducir potentes respuestas de anticuerpos protectores frente a EGB (173-175) y resultan muy prometedoras, actualmente la realización del cribado entre las semanas 35-37 de gestación de forma universal es la única estrategia reconocida como útil en la prevención de la sepsis neonatal precoz en el recién nacido (166), puesto que en ausencia de intervención el 1-2% de los recién nacidos de madres colonizadas por EGB desarrollan sepsis neonatal (93).

II.2. Influencia del intervalo entre la realización del cultivo anteparto e intraparto en la frecuencia de cambios en el estado de portadoras de EGB en las gestantes en las que el resultado en ambas pruebas fue diferente

Dada la trascendencia descrita para la discordancia entre los resultados obtenidos de los cultivos anteparto e intraparto, se evaluó la frecuencia de cambios en el estado de portadoras para EGB para cada semana desde las seis semanas o más anteriores al parto en estos grupos de pacientes, con el fin de determinar el momento más adecuado para la realización de la toma del cultivo para EGB. Al evaluar esta distribución, encontramos un incremento tanto de falsos positivos como de falsos negativos cuando la realización del cultivo anteparto se llevaba a cabo al menos cuatro semanas previas al parto, no obstante de forma no significativa. Sin embargo, aunque lo esperable es que este aumento en la proporción de falsos positivos y negativos se acentuase en las semanas más alejadas del parto, tal y como propugnan los CDC desde 1996 (93), a partir de la quinta semana se observó de nuevo un descenso en estas cifras, sin alcanzar significación estadística. Estos resultados son explicables únicamente por la escasez de muestra disponible para la realización de un estudio comparativo adecuado de la prevalencia de gestantes en las que los resultados de los cultivos anteparto e intraparto fueron diferentes para estas semanas, es decir, de la proporción de falsos positivos y negativos a partir de la quinta semana.

Este mismo planteamiento fue elaborado por Yancey en 1996 (74), en el estudio mencionado en el apartado anterior. En él se evalúa la correlación entre los cultivos anteparto tomados semana a semana desde 6 semanas o más previas al parto y en el momento del parto, estimando un mayor valor

predictivo positivo y negativo en la identificación de gestantes colonizadas por EGB intraparto en las semanas más próximas al parto, del 100% y 98% respectivamente si la toma se realiza una semana previa al parto, manteniéndose estable y alrededor del 90 y 95% hasta la semana cinco, frente al 43% y 80% respectivamente para los cultivos realizados seis semanas o más previas al parto. La obtención de estos resultados y la caída en los valores predictivos positivos y negativos para la detección de portadoras de EGB intraparto a partir de la quinta semana previa al mismo, fueron tomados como referencia por los CDC para considerar adecuada la realización del cultivo para EGB anteparto cinco semanas antes del mismo como método predictor de la colonización intraparto de las gestantes portadoras, ya que no se han publicado otros estudios que evalúen la discordancia entre cultivos anteparto e intraparto con tanto exactitud semana a semana ni obtengan los valores predictivos en la detección de EGB intraparto para cada una de ellas.

Una explicación para la falta de correlación entre los resultados de los cultivos tomados anteparto e intraparto es el carácter intermitente de colonización del EGB a nivel del tracto genital de la embarazada, asociado a la cronicidad en la colonización en el tracto intestinal, ya descrito por varios autores en la literatura (53, 56, 58).

Aunque, según lo expuesto en los estudios de Yancey y Regan en 1996 (26, 74), y Goodman en 1997(184), sabemos que el momento de la realización del cultivo anteparto para EGB alcanza un mayor valor predictivo positivo y negativo conforme más se aproxima al momento del parto, estos autores evalúan además la persistencia o intermitencia en el estado de colonización por EGB de las gestantes a lo largo del embarazo. Goodman en 1997 (184)

destaca como la persistencia de colonización por EGB en los cultivos realizados en el primer trimestre, entre las semanas 26-28, en la semana 37 e intraparto sólo se describió en el 3,8% de los casos, en dos o tres cultivos de los cuatro realizados aconteció en el 11,7%, mientras que la identificación de la bacteria en uno sólo de los cultivos ocurrió en el 7,8% de las gestantes, resaltando así la arbitrariedad en los resultados de los cultivos tomados para EGB durante el embarazo.

Hansen y col en 2004 (191), realizaron un estudio de cohortes prospectivo con 77 gestantes a las que se les realizó un cultivo vaginorrectal para EGB empleando un medio de cultivo selectivo desde la semana 16 con una periodicidad de 3 semanas hasta la semana 41 de gestación, con el fin de observar la dinámica de colonización de esta bacteria a lo largo del embarazo. El tiempo entre el cultivo realizado inicialmente y el último fue en todos los casos de al menos 12 semanas. Encontraron un 58% de no portadoras de forma permanente, un 19 % de portadoras intermitentes, de las cuales en más de la mitad de los casos se obtuvo un cultivo positivo para EGB en una ocasión solamente, y un 28 % de portadoras de forma persistente o crónica.

Posteriormente evaluaron el estado de colonización tras 16 meses de media postparto. De las no portadoras solo el 12,5% presentaron colonización por EGB tras un año, mientras que de las portadoras crónicas o persistentes durante el embarazo el 14,1% permanecieron en este estado tras un año, y tan sólo lo hicieron el 4,1% de las portadoras intermitentes. Encuentran en estos resultados una estabilidad en el estado de colonización a lo largo del embarazo y tras el parto en la mayoría de las no portadoras y

portadoras crónicas. Sin embargo, sus datos si revelan discordancias a lo largo del tiempo para el estado de colonización en el caso de las gestantes consideradas como portadoras intermitentes, y describen unos valores predictivos positivos y negativos para el cultivo anteparto realizado entre 3 y 8 semanas antes del parto del 84% y 89% respectivamente, con una caída de hasta el 76% y 86% en estas cifras si el periodo de la toma se extiende al menos 17 semanas previas al parto. En un intento de explicar estos hallazgos, describen una mayor frecuencia de colonización vaginal y rectal en el caso de portadoras crónicas con respecto a portadoras intermitentes, aunque no encuentran diferencias significativas en la densidad de colonización por EGB a nivel vaginal y rectal entre ambos grupos.

Como dato destacado estos autores subrayan que de los 1564 clones de EGB que describieron mediante técnicas moleculares, del total de portadores, ya sea persistentes o intermitentes, el 86% estaban colonizadas por un solo clon en todas las muestras realizadas y en el 14% de los casos la colonización estaba producida por dos clones al mismo tiempo.

Estos datos ponen de manifiesto que la relación entre la intensidad de colonización y el desarrollo de enfermedad en los neonatos es conocido de forma incompleta, en términos de densidad de colonización, de diversidad de virulencia de algunos clones de EGB y de ciertos mecanismos de susceptibilidad para el desarrollo de infección de algunos individuos. Además, de ellos se desprende que junto a un posible factor que promueve el incremento en la proporción de EGB encontrado a nivel intestinal y facilita la colonización en el tracto genital, destaca el hecho de que la mitad de las gestantes del estudio permanezcan como no portadoras durante el embarazo

y tras un año después del parto. Y es que, al igual que determinados clones permanecen estables y no son eliminados por el sistema inmune persistiendo en estado de comensalismo con el huésped, la adquisición de un nuevo clon de EGB después de la colonización inicial tras el nacimiento es un hecho poco frecuente.

Es evidente que la proporción de especies individuales muestran fluctuaciones temporales, y que en la detección de una determinada bacteria influyen cambios del microambiente. Además, el hecho de que algunas gestantes presenten colonización intermitente por el mismo clon en dos ó más ocasiones a lo largo del embarazo, intercaladas con períodos en los que no se detecta colonización por esta bacteria, hace suponer que la sensibilidad del medio de cultivo empleado en la detección de EGB es un parámetro relevante. Por ello, parece obvio que la verdadera frecuencia de colonización por EGB es mayor que la demostrada hasta ahora por los medios de cultivo descritos por el momento como más sensibles y específicos y aceptados por las principales sociedades científicas como aptos para el cribado por EGB. De ahí que el primer paso sea obtener un método de detección lo suficientemente sensible como para identificar de forma representativa el mayor número de clones de EGB, y poder contestar así a todas estas cuestiones, con el fin de facilitar la aparición de mecanismos de prevención de la infección por EGB basados tanto en el cribado anteparto o intraparto como en la inmunización.



### III. RELACION ENTRE LA REALIZACION DE PROFILAXIS INTRAPARTO Y LA COLONIZACION NEONATAL

III.1. Colonización neonatal en función de la profilaxis y del número de dosis de antibiótico intraparto administradas a las gestantes portadoras de EGB

En nuestro estudio se realizó profilaxis antibiótica intraparto en 283 gestantes colonizadas por EGB de los 304 casos recogidos, (93,1%), de entre las cuales sólo resultaron colonizados 36 neonatos (12,7%). En las 21 gestantes colonizadas en las que no se realizó profilaxis intraparto (6,9%) se identificó colonización neonatal por EGB en 4 neonatos (19,1 % de los casos). No hubo ningún caso de sepsis neonatal ni se presentaron reacciones adversas al antibiótico entre las gestantes colonizadas a las que se les administró profilaxis intraparto.

Se consideró profilaxis incompleta cuando las gestantes recibieron una única dosis de antibiótico intraparto, que ocurrió en 145 de las 283 gestantes a las que se les administró quimioprofilaxis (51,2%). Por otra parte, consideramos profilaxis completa cuando el número de dosis fue dos ó más, separadas entre ellas 4 horas, en 138 de un total de 283 (48,8%). Según los datos obtenidos, comprobamos como la proporción de recién nacidos colonizados se redujo a la mitad de forma significativa cuando las gestantes portadoras de EGB recibieron profilaxis completa respecto a incompleta.

La similitud establecida en lo que se refiere a aplicación de profilaxis antibiótica y sus características de inclusión entre el grupo de recién nacidos

colonizados y no colonizados es fundamental para la interpretación de los resultados, puesto que como se ha comentado previamente, aunque hay evidencias de que el tratamiento antibiótico intraparto disminuye la tasa de transmisión vertical en las pacientes portadoras de EGB, la existencia de diferencias en el número de pacientes bajo este tratamiento entre ambos grupos podría suponer un sesgo importante, y por tanto invalidar los resultados obtenidos.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Pylipow en 1994 (192), en un estudio de cohortes prospectivo donde evalúan la relación entre la duración de la profilaxis antibiótica con ampicilina administrada a mujeres con al menos un factor de riesgo, separadas en intervalos horarios de cuatro horas desde el inicio de la profilaxis antibiótica, y el porcentaje de neonatos colonizados por EGB. Los autores encuentran una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de colonización neonatal pasadas cuatro horas desde el inicio de la profilaxis antibiótica intraparto, es decir, una vez suministrada la segunda dosis de antibiótico y completada por tanto la quimioprofilaxis, respecto a la realización de profilaxis incompleta.

Al intentar establecer la relación entre la administración de antibiótico intraparto y la transmisión vertical al neonato, desglosando la realización de quimioprofilaxis en función del número de dosis administradas, se observa igualmente una disminución en la incidencia de recién nacidos colonizados del 16,6% al 9,4% cuando las gestantes recibieron dos dosis de antibiótico con respecto a cuando recibieron una única dosis, y de hasta el 5,9% con la tercera dosis aunque sin alcanzar significación estadística. Sin embargo la administración de dosis sucesivas de antibiótico, concretamente a partir de la

cuarta dosis, cuando la fase activa de parto se prolonga en el tiempo, supone un incremento en la proporción de neonatos colonizados, de forma no significativa. En este sentido, Illuzi y cols (193) realizan una revisión sistemática en 2006 de las principales publicaciones encontradas en la literatura sobre las pautas de administración de antibiótico intraparto para la prevención de sepsis neonatal. Tras analizar la proporción de recién nacidos colonizados en función del número de dosis de antibiótico y en relación con la concentración del mismo en cordón umbilical una vez administrado a la madre, llegan a la conclusión de que la realización de profilaxis antibiótica de forma prolongada o el inicio de la misma en fase latente de parto no supone una reducción mayor en el número de neonatos colonizados con respecto a la administración de la primera dosis de fármaco dos horas antes del parto.

Al evaluar la influencia del tipo de profilaxis antibiótica administrada a gestantes portadores de EGB con recién nacidos colonizados para las características obstétricas más relevantes, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la administración o no de profilaxis intraparto para la colonización neonatal en función de la edad de las gestantes, días de gestación en el momento de realización del cultivo para EGB anteparto y al ingreso, o peso al nacimiento del recién nacido. Por el contrario, y como era presumible esperar, si encontramos diferencias estadísticamente significativas para la transmisión vertical de EGB al comparar las horas de bolsa rota y el número de tactos realizados intraparto en el caso de realización o no de quimioprofilaxis. Como es obvio las pacientes a las que se les administra profilaxis completa cuentan con una fase activa de parto más prolongada y por tanto las horas de bolsa rota y el número de tactos realizados es superior al de las gestantes no sometidas a

profilaxis o aquellas a las que se les administra profilaxis incompleta por producirse el expulsivo antes de 4 horas desde el inicio de la quimioprofilaxis. Sin embargo la proporción de neonatos colonizados es significativamente inferior en el grupo de los recién nacidos de madres con profilaxis completa, por lo que estos datos resaltan la importancia de la realización de profilaxis intraparto para la reducción de la transmisión vertical de EGB a los neonatos.

### III.2. Colonización neonatal por EGB en función del tiempo transcurrido desde la primera dosis de antibiótica y el parto

Para determinar la influencia del tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de antibiótico y el parto sobre la colonización neonatal y comprobar, si el umbral de cuatro horas como recomiendan los CDC (100) para una correcta realización de profilaxis es necesario, se evaluó la colonización neonatal para intervalos horarios de menos de una hora, entre una y dos horas, entre dos y cuatro horas y más de cuatro horas. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de neonatos colonizados y no colonizados, aunque si una disminución del 19,6% al 11,3% en los recién nacidos colonizados tras dos horas desde el inicio de la profilaxis antibiótica intraparto. Sin embargo, ante la sospecha de que la falta de significación era debida a una disgregación de la población de estudio en múltiples estratos que provocaba una disminución del tamaño muestral para cada grupo, se realizó un estudio similar, pero dividiendo al grupo de estudio en función de la colonización neonatal tan solo para dos intervalos horarios, de menos y más de dos horas de diferencia entre la administración de la primera dosis de antibiótico y el parto. En esta ocasión si se obtuvo una

reducción significativa en la proporción de recién nacidos de madres portadoras de EGB colonizados por dicha bacteria cuando la administración de la quimioprofilaxis se iniciaba al menos dos horas antes del parto.

Este resultado cuestionaría lo propugnado por los CDC desde 1996 (93) con respecto al régimen de administración de profilaxis antibiótica intraparto, ya que mientras que el algoritmo recomendado contempla la administración de antibiótico 4 horas antes del parto como medida clave para la prevención de sepsis neonatal precoz, según los datos de este estudio a partir de dos horas previas al parto existe una reducción significativa en esta incidencia.

En la revisión sistemática Illuzzi y cols (193) ya comentada, en la que examinan los principales estudios sobre la relación entre la duración de la profilaxis intraparto y sepsis neonatal por EGB publicados, es manifiesto que se afirman los resultados obtenidos en el presente estudio. La primera publicación revisada es un estudio de cohortes prospectivo realizado por Boyer y cols en 1983 (73), en el que tras la administración de profilaxis antibiótica con ampicilina a 120 gestantes portadoras de EGB al inicio de la fase activa del parto, se evalúa la duración de la profilaxis antibiótica dividida en intervalos horarios de menos de una hora, entre una y dos horas, entre dos y cuatro horas y más de cuatro horas, similar a lo planteado en este estudio, y su relación con la colonización neonatal. Encuentra una reducción significativa en el porcentaje de recién nacidos colonizados, del 30,8% al 4,3%, cuando el parto se produce al menos una hora después del inicio de la quimioprofilaxis. Con posterioridad De Cueto y cols en 1998 (165) formulan un estudio de cohortes prospectivo con el mismo planteamiento que el

presentado anteriormente, aunque iniciando la quimioprofilaxis intraparto con ampicilina a aquellas gestantes con resultado positivo conocido para EGB en el cultivo tomado intraparto en Medio Granada, es decir tras doce horas de haberse iniciado la fase activa del parto. En este caso notifican una reducción significativa en la colonización neonatal, del 28,6% al 2,9%, tras dos horas desde la primera dosis de antibiótico y el parto. Por último Illuzi y cols analizan un tercer estudio de casos y controles retrospectivo realizado por Lin y cols en 2001 (188) en el que se examina la duración de la profilaxis antibiótica intraparto con ampicilina en aquellas gestantes que presentan al menos un factor de riesgo de sepsis neonatal, dividiendo los intervalos horarios en menos o más de dos horas desde el inicio de la quimioprofilaxis y el parto, y su relación con la incidencia de sepsis neonatal. En este último estudio se evidencia una reducción en la probabilidad de desarrollar sepsis neonatal en aquellos recién nacidos de madres en las que se inicia la profilaxis antibiótica al menos dos horas antes del parto. A pesar de que en este último estudio Lin y cols (194) no valoran estos resultados en gestantes portadoras de EGB sin factores de riesgo, Illuzi y cols (193) consideran que sus conclusiones podrían ser extrapolables a éstas. Además añaden que, aunque este estudio al ser de casos y controles retrospectivo no tiene el rigor científico de un estudio de cohortes prospectivo, la ausencia de ningún otro estudio en la literatura que relacione la duración de la profilaxis antibiótica intraparto con la incidencia de sepsis neonatal en gestantes con factores de riesgo, hace que los resultados obtenidos en el mismo adquieran importancia para soportar dichas conclusiones.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, avalados por las principales publicaciones de la literatura, como se acaba de poner de manifiesto, tienen

su soporte en la farmacocinética de los antibióticos empleados en la profilaxis intraparto. Ya en 1966 Bray y cols (195) obtienen niveles bactericidas de ampicilina en líquido amniótico por encima de la concentración mínima inhibitoria a las dos horas de la administración de 500 mg vía intravenosa, y continúa incrementada hasta ocho horas tras su infusión. Resultados parecidos fueron mostrados por Hirsch y col en 1974 (196), que detectan niveles superiores a la concentración mínima inhibitoria en líquido amniótico una hora después de la infusión de 1-2 gr de ampicilina intravenosa.

Bloom y cols en 1996 (197) administran dos gramos de ampicilina intravenosa, previamente a la realización de una cesárea y miden los niveles de antibiótico en suero materno, sangre de cordón umbilical y líquido amniótico, detectando concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria en el 85% de las muestras a los cinco minutos de la infusión de ampicilina en el 85% de los casos. Resultados similares han sido obtenidos por Colombo y cols en 2006 (198), describiendo niveles bactericidas de ampicilina en sangre de cordón a las 30 minutos de infundirla a la madre, que se mantienen tras 5-6 horas de administrar la dosis de antibiótico, con un aclaramiento ralentizado en el suero de los neonatos en comparación con el materno.

El primer estudio que analizó la farmacocinética de la penicilina G en el embarazo fue publicado por Johnson y cols en 2001 (199), demostrando niveles superiores a la concentración mínima inhibitoria en suero materno pasados cinco minutos de la administración intravenosa de un millón de unidades de este antibiótico, y que se mantenían a las cuatro horas en orina materna. De forma más precisa Barber y cols en una publicación realizada en

2008 (200) determinan estos niveles en sangre de cordón umbilical tras la administración de 5 millones penicilina G intravenosa seguidos de 2,5 millones cada 4 horas a todas las gestantes portadoras de EGB en el momento del parto, encontrando un incremento rápido en la primera hora después de la infusión del fármaco con una caída brusca durante las siguientes horas, de forma que se alcanzan los niveles basales cada 4 horas.

Estos hallazgos ponen en duda la designación de fetos con riesgo de sepsis neonatal, según el algoritmo de profilaxis antibiótica intraparto recomendado por los CDC desde 1996 (93), a aquellos con una exposición al fármaco durante menos de 4 horas aún en ausencia de factores de riesgo, puesto que, las dosis mantenidas de antibiótico no son acumulables en cordón umbilical y según los resultados obtenidos, los fetos expuestos al fármaco durante menos de cuatro horas alcanzan de forma significativa niveles superiores del mismo en cordón umbilical que aquellos que las exceden.

Por tanto estos estudios como los anteriormente citados no encuentran ninguna evidencia de que la duración prolongada de profilaxis antibiótica, ya sea con ampicilina o penicilina G, antes del parto o el inicio de la misma en fase latente de parto tenga ningún efecto sobre reducción en la incidencia de sepsis neonatal. Además cuestionan la necesidad de someter a estos neonatos, que han recibido profilaxis incompleta, al ingreso en la Unidad de Cuidados Mínimos, a la administración de una dosis profiláctica de antibiótico y realización de despistaje de infección amniótica mediante un hemograma, PCR y hemocultivo en las primeras 12-24 horas de vida, puesto que no estaría justificada. Por ello, en las últimas recomendaciones sobre la



prevención de sepsis neonatal precoz por EGB de los CDC publicadas en 2010 (166), se contempla un nuevo protocolo de actuación en estos casos que propugna la observación de los recién nacidos durante 48 horas, tiempo que permanecen al cuidado de la madre, y la realización de hemograma, PCR y hemocultivo ante la sospecha de infección junto al inicio de tratamiento antibiótico. En caso de que no aparezcan signos de infección, se permite el alta a las primeras 24 horas y la observación domiciliaria posteriormente, siempre que el familiar a cargo del recién nacido comprenda las instrucciones precisas de cuidado y los signos que alertarían sobre el desarrollo de sepsis para su traslado al hospital.

#### **IV. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA ADMINISTRADA A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL**

Una vez observada una disminución significativa en la proporción de recién nacidos colonizados al aplicar una profilaxis completa a las gestantes portadoras de EGB intraparto con respecto a cuando ésta es incompleta, que oscila entre el 16,6% y el 8,7%, se estableció una relación entre el tipo de profilaxis antibiótica y el número de localizaciones donde los cultivos tomados a los neonatos en la sala de partos resultaron positivos para EGB, como reflejo de lo que podría ser la intensidad de colonización neonatal. Los resultados obtenidos mostraron un aumento en la proporción de recién nacidos no colonizados por EGB cuando se aplicó profilaxis completa respecto a la realización de profilaxis incompleta, que fue del 83,4% al 91,3%. Además se observó una ausencia de recién nacidos colonizados en dos localizaciones y una reducción de forma estadísticamente significativa en el

porcentaje de neonatos con cultivos positivos para EGB a nivel ótico, faríngeo y umbilical, que alcanzó el 0,7% cuando se administró profilaxis completa. Estos resultados no sólo coinciden con los hallazgos descritos por Yow en 1980 (58) y Boyer y Gottoff en 1986 (125), comentados anteriormente, donde demuestran una disminución en la tasa de transmisión vertical con la administración de quimioprofilaxis intraparto, sino que además concuerdan con los hallazgos descritos en el trabajo realizado por Carrillo y cols en 1999 (201) donde, tras evaluar la transmisión vertical en gestantes a las que se les administró profilaxis antibiótica intraparto en función de la densidad de colonización vaginal, concluyen que aunque la tasa de transmisión vertical es significativamente superior en las madres con colonización vaginal elevada en comparación con las que presentan densidad baja, si durante el trabajo de parto se administra profilaxis antibiótica correcta, las tasas de transmisión no se ven influenciadas por una mayor o menor densidad de colonización, produciéndose en ambos casos una importante disminución en la tasa de transmisión vertical.

A pesar de que en nuestro trabajo no se cuantificó el inóculo bacteriano vaginal, para clasificar a las gestantes en función de la densidad de colonización vaginal en alta o baja, el hecho de que no se desarrollara ninguna infección neonatal entre los recién nacidos de madres portadoras de EGB sometidas o no a quimioprofilaxis intraparto y colonizados por dicha bacteria, junto con la baja proporción de neonatos con colonización múltiple, sugiere que la tasa de gestantes con alta densidad de colonización fue escasa.

Existen en la literatura diversas investigaciones que valoran la correlación entre una alta o baja cuantificación de colonización vaginal con el riesgo de

infección neonatal. Ya en 1977 Ferrieri y cols (72) demostraron que la intensidad de inóculo bacteriano materno influye en el número de cultivos positivos en el neonato, y que la densidad de colonización materna está implicada no solo en la tasa de transmisión vertical sino también con el desarrollo de infección estreptocócica sintomática. Boyer y cols en 1983 (73) describen en su estudio como la tasa de transmisión vertical fue significativamente superior en las madres con colonización vaginal elevada en comparación con las que presentaron una densidad baja (65% vs 17%), así como que los recién nacidos de estas pacientes presentaron en mayor medida colonización múltiple y un número mayor de sintomatología de inicio precoz. Otros autores como Lim y cols en 1986 (202), Itakura y cols en 1996 (203) y Andreu y cols en 1997 (204) han aportado resultados equiparables a los comentados anteriormente.

Posteriormente se analizaron las localizaciones anatómicas donde se obtuvieron los cultivos positivos en los recién nacidos colonizados por EGB, y su relación con el tipo de profilaxis administrada. La localización ótica fue la más frecuente (4,1%) seguida de la umbilical (2,8%) en el caso de realizar profilaxis antibiótica incompleta respecto a completa, además de observarse una reducción en el porcentaje de recién nacidos colonizados en dos y tres localizaciones similar a los hallazgos comentados con anterioridad aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ferrieri y cols en 1977 (72), que tras la realización de cultivos a nivel ótico, nasal y umbilical a 31 recién nacidos de madres portadoras de EGB, encuentran que 8 de cada 10 cultivos positivos para EGB en una sola localización lo hacen a nivel ótico, y de los 21 restantes en los que se aísla EGB en dos o tres localizaciones todos tienen cultivos

positivos a nivel ótico. Los autores justifican estos resultados por el hecho de que, durante la realización del estudio, las tomas de cultivos no se realizaron de forma equitativa ya que las realizadas a nivel ótico supusieron el 45% del total con respecto a su realización en las otras dos localizaciones.

## **V. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE DOSIS DE ANTIBIÓTICO ADMINISTRADAS A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL**

Aunque se observó una reducción significativa en el número de localizaciones de colonización neonatal al administrar profilaxis completa intraparto a las gestantes portadoras de EGB, se planteó la influencia del número de dosis de antibiótico sobre la posibilidad de colonización múltiple en los recién nacidos de estas embarazadas. Los resultados, como hemos subrayado, mostraron una ausencia de recién nacidos colonizados en dos y tres localizaciones, así como una reducción en el porcentaje de neonatos en los que se obtuvo cultivo positivo para EGB en una localización, que fue del 8,3% al 5,9%, a partir de la segunda dosis de antibiótico administrada. Esta estratificación de la población en función del número de dosis de antibiótico provocó una distribución desigual de la población, viéndose reducida a partir de la segunda dosis, hecho que pudo justificar la falta de significación estadística para cada una de las comparaciones. Destaca la ausencia de cambios en la proporción de neonatos colonizados en las distintas localizaciones a partir de la tercera dosis, lo que coincide con los resultados descritos anteriormente, donde se pone de manifiesto que las dosis de antibiótico mantenidas en el tiempo no se acumulan en sangre de cordón y vuelven a niveles basales cada 4 horas, por lo que la administración de forma

repetida de antibiótico una vez realizada la quimioprofilaxis correctamente no supone una reducción mayor en la tasa de transmisión vertical.

Un estudio que apoya estas conclusiones es el realizado por Barber y cols en 2008 (200), en el que estudiaron la asociación entre los niveles de penicilina G en sangre de cordón umbilical tras la administración de 5 millones, seguidos de 2,5 millones cada 4 horas a todas las gestantes portadoras de EGB en el momento del parto y el número de dosis administradas. Encontraron niveles similares de antibiótico en las gestantes que recibieron dos dosis y en aquellas que sobrepasaron las seis dosis, concluyendo que los niveles de penicilina G séricos no son acumulables después de la administración de dosis repetidas de antibiótico.

## **VI. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE APLICACIÓN DEL ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO A LAS GESTANTES PORTADORAS DE EGB Y EL NÚMERO DE LOCALIZACIONES DE COLONIZACIÓN NEONATAL**

Una vez conocida la reducción de forma significativa en la tasa de recién nacidos colonizados pasadas dos horas desde la aplicación de la primera dosis de antibiótico intraparto, se evaluó la relación entre el tiempo de aplicación del mismo, expresado en horas, y el número de localizaciones de colonización neonatal. Los resultados obtenidos reflejaron una disminución en el número de cultivos positivos para EGB tomados a todos los neonatos de madres portadoras a nivel ótico, faríngeo y umbilical, que se acentuó transcurridas dos horas desde la administración de la primera dosis de antibiótico a las gestantes y se hicieron indetectables en dos y tres

localizaciones a partir de las cuatro horas, aunque esta reducción no fue significativa. En este sentido, estos resultados apoyan las conclusiones publicadas por Boyer en 1983 (73), De Cueto en 1998 (165) y Lin en 2001 (194), citadas más arriba, en las que se considera como correcta la realización de una profilaxis para EGB a aquella que se inicia al menos dos horas antes del parto por presentar una reducción en la incidencia de transmisión vertical de forma significativa. De hecho, la incidencia de recién nacidos colonizados en una sola localización no sólo no experimentó cambios a partir de 4 horas, sino que observó un ligero aumento con respecto a los valores obtenidos entre dos y cuatro horas, de acuerdo con lo reflejado en los estudios de Johnson en 2001 (199) y Barber en 2008 (200) sobre la farmacocinética de la penicilina G, destacando nuevamente la localización ótica. Sin embargo el predominio de prevalencia de neonatos con colonización en esta localización, lejos de trascender a la práctica clínica, puede tener su interpretación en su mayor accesibilidad para la correcta realización de la toma de muestra con respecto a las otras, ya que no hay ningún estudio que avale la relación entre el predominio en la colonización neonatal por EGB en una mucosa determinada en el momento del nacimiento y el desarrollo de sepsis neonatal precoz por EGB.

**CONCLUSIONES**

1. El método de cribado para EGB realizado anteparto, empleando el medio de cultivo Granada puede considerarse un método válido por presentar una alta tasa de detección de portadoras de EGB, que se traduce a su vez en unos valores predictivos para detección de portadoras de EGB intraparto óptimos.

2. El tipo de profilaxis antibiótica administrada a la embarazada intraparto, completa o incompleta, determina de forma significativa la frecuencia de transmisión maternofetal de EGB.

3. La frecuencia de resultados que cambian en los cultivos para EGB anteparto e intraparto tomados con una diferencia de cinco semanas previas al parto, presentan una distribución similar para cada una de las semanas, no evidenciando diferencias estadísticamente significativas.

4. La realización de profilaxis completa frente a EGB en el momento del parto supone una reducción significativa en el número de localizaciones de colonización neonatal por EGB frente a la administración de profilaxis incompleta.

5. La administración de forma repetida de dosis de antibiótico frente al EGB en el momento del parto no reduce de forma significativa la transmisión vertical al recién nacido ni el número de localizaciones de colonización neonatal.

6. El momento de inicio de la quimioprofilaxis intraparto frente a EGB determina la frecuencia de colonización en el recién nacido, de forma que



cuando la profilaxis antibiótica se inicia con 2 horas o más de antelación al momento del parto se reduce de forma significativa la transmisión materno fetal.

7. El tiempo transcurrido entre la aplicación de la primera dosis de antibiótico como profilaxis frente a EGB y el momento del parto tiene una tendencia a relacionarse con la frecuencia de colonización múltiple en el recién nacido, aunque sin alcanzar significación estadística.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hardie JM. Genus *Streptococcus*. In: Sneat PHA, Mair NS, Sharpe NE and Holt JG (Eds). *Bergey's Manual of Systematic of Bacteriology*, vol 2. Baltimore (USA): The Williams and Wilkins Co; 1986. p.1043-71.
2. Lancefield RC. A serological differentiation of human and others groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 57: 571-95.
3. Ross PW. Group B *Streptococcus*: Profile of an organism. *J Med Microbiol* 1984; 18: 139-66.
4. McCarty M. Streptococi. En : Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS editors. *Microbiology*. New York: Harper & Row, 1980: 608-22.
5. Henrichsen J. The bacteriology of GBS. *Antibiotic Chemother* 1985; 35: 53-6. .
6. Lancefield RC. A serological differentiation of specific types of bovine haemolytic streptococci. (Group B). *J Exp Med* 1934; 57:571-95.
7. Christensen KK, Christesen P. The R proteins. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 114-8.
8. Wessels MR, Benedi WJ, Jennings HJ, Michon F, DiFabio JL, Kasper DL. Isolation and characterization of type IV group B *Streptococcus* capsular polysaccharide. *Infect Immun* 1989; 57: 1089-94.

9. Wessels MR, Di Fabio JL, Benedi VJ, Kasper DL, Michon F, Brisson JR et al. Structural determination and immunochemical characterization of the type V group B *Streptococcus* capsular polysaccharide. *J Biol Chem* 1991; 266: 6714-9.
10. Von Hunolstein C, Dáscenzi S, Wagner B, Jelinkova J, Alfarone G, Recchia S, et al. Immunochemistry of capsular type polysaccharide and virulence properties of types VI *Streptococcus Agalactie* (Group B *Streptococcus*). *Infect Immun* 1993; 61: 1272-80.
11. Kogan G, Brisson JR, Kasper DL, Von Hunolstein C, Orefici G, Jennings HJ. Structural elucidation of the novel type VII group B *Streptococcus* capsular polysaccharide by high resolution NMR spectroscopy. *Carbohydr Res* 1995; 277: 1-9.
12. Kogan G, Uhrin D, Brisson JR, Paoletti LC, Blodgett AE, Kasper DL et al. Structural and immunochemical characterization of the type VIII group B *Streptococcus* capsular polysaccharide. *J Biol Chem* 1996; 271: 8786-90.
13. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Glibert GL. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus Agalactie* serotype. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2929-36.
14. Fry RM. Fatal infections by haemolytic *Streptococcus* group B. *Lancet* 1938; 1:809-18.

15. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta-haemolytic *Streptococcus* group B associated with problems of perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 809-16.
16. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AL. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964; 271:1221-28.
17. Baker CJ. Summary of the workshop of perinatal infections due to group B *Streptococcus*. *J Infect Dis* 1977; 136: 137-52.
18. Dillon HC Jr, Khae S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: A 6 year prospective study. *J Pediatr* 1987; 110: 31-6.
19. Anthony BF, Okada DM. The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Ann Rev Med* 1977; 26: 355-69.
20. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973; 82: 707-18.
21. Ledger WJ, Norman M, Gee C. Bacteriemia on an obstetric-gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 205-12.
22. Bayer AS, Chow AW, Anthony BF, Guze L. Serious infections in adults due to group B streptococci. *Br Am J Med* 1976; 61: 498-503.
23. Faro S. Group B  $\beta$  hemolytic streptococci and puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 686-9.

24. De Cueto M. Aspectos epidemiológicos y microbiología de la infección por *Streptococcus agalactiae* en adultos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 1989.
25. Woods CR, Edwards MS. Renal abscess caused by Group B *Streptococcus*. Clin Infect Dis 1994; 18: 662-3.
26. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Yu Lou M, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1354-60.
27. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.
28. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editores. Principles and practice of infectious diseases. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2010: Chapter 202.
29. 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.
30. López Sastre J, Fernández Colomer B, Gil D, Coto Cotallo D. Neonatal sepsis of vertical transmission. An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". Early Human Development 2009; 85: S100.



38. Vanberg C, Lutnaes BF, Langsrud T, Nes IF, Holo H. . *Propionibacterium jensenii* produces the Polyene Pigment Granadaene and has Hemolytic Properties Similar to Those of *Streptococcus agalactiae* . Appl Environ Microbiol 2007; 73 (17); 5501-06.
39. Lancefield RC, McCarty M, Everly WN. Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci. J Exp Med 1975; 142: 165-79.
40. Kasper DL, Baker CJ, Jennings HJ. Cell structure and antigenic composition of GBS. Antibiotic Chemother 1985; 35: 90-100.
41. Ferrieri P. Surface-localized protein antigens of group B streptococci. Rev Infect Dis 1988; 10: 363-6.
42. Milligan TW, Doran RI, Straus DC, Mattingly SJ. Growth and amino acid requirements of various strains of group B streptococci. J Clin Microbiol 1978; 7: 28-33.
43. Baker CJ, Clark DJ, Barret FF. Selective broth medium for isolation of group B streptococci. Appl Microbiol 1973; 26: 884-5.
44. Fenton LJ, Harper MH. Evaluation of colistin and nalidixic acid in Todd-Hewitt broth for selective isolation of group B streptococci. J Clin Microbiol 1979; 9: 167-9.



45. Easmon CSF, Hastings MJG, Blowers A, Bloxham B, Deeley J, Marwood R, et al. Epidemiology of group B streptococci: one year's experience in an obstetric and special care baby unit. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 241-6.
46. De la Rosa M, Villareal R, Vega D, Miranda C, Martínez-Brocal A. Granada medium for detection and identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 779-85.
47. De la Rosa M, Pérez M, Carazo C, Pareja L, Peis JI, Hernández F. New Granada medium for detection and identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1019-21.
48. Rosa M, Rodríguez J, Cueto M, Sampedro A, Biel E, Haro JM, et al. Use of Granada Medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37(8): 2674-2677.
49. Baker CJ, Goroff DK, Alpert S, Crockett VA, Zinnerr SH, Evrard JR, et al. Vaginal colonization with group B *Streptococcus*: A study in college women. *J Infect Dis* 1977; 135: 392-7.
50. Anthony BF. Gastrointestinal carriage of group B streptococci. Reply *J Infect Dis* 1983; 148: 361-2.
51. Anthony BF. Epidemiology of GBS in man. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 10-6.

52. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC. Rectal colonization with group B *Streptococcus*: Relation to vaginal colonization of pregnant women. J Infect Dis 1977; 135: 308-12.
53. Dillon HC, Gray E, Pass MA. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1982; 145: 794-9.
54. Herruzo A, Miranda C, Hita F, Robles R, Moltó L, De la Rosa M. *Streptococcus Agalactiae* en vagina en el parto. Enf Infec 1983; 1: 68-9.
55. Persson k, Bjerre B, Elfstrom L. Longitudinal study of group B streptococcal carriage during late pregnancy. Scand J Infect Dis 1987; 19: 325-9.
56. Anthony BF. Carriage of group B streptococci during pregnancy: A puzzler. J Infect Dis 1982; 145: 789-93.
57. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus Agalactiae* (group B *Streptococcus*). En: Mandell GL, Benett JE, Dollin R editores. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>a</sup> ed. Nueva york: Churchill Livingstone; 1995: 1835-45.
58. Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO, Clark DJ, Beachler CW. The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant women and her offspring. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 34-8.
59. Easmon CSF, Hasting MJG. GBS colonization in mothers and babies. Antibiot Chemother 1985; 35: 28-39.

60. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1062-5.
61. Allardice JG, Baskett TF, Seshia MM. Perinatal Group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:617-20.
62. Bliss SG, Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, et al. Group B *Streptococcus* Colonization in Male and Nonpregnancy Female University Students: a Cross-sectional Prevalence Study. *Clin Infect Dis* 2002;15:184-90.
63. Anthony BF, Eisenstadt RT, Carter J. Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1981; 143: 761-6.
64. Katz VL. Tratamiento de la infección por *Estreptococo* del grupo durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* 1993; 36: 832-42.
65. Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; 83: 919-25.
66. Mason EO; Wong P, Barrett FF. Evaluation of four methods for detection of group B streptococcal colonization. *J Clin Microbiol* 1976; 4: 429-31.
67. Wallin J, Forsgren A. Group B Streptococci in venereal disease clinic patients. *Br J Vener Dis* 1975; 51: 401-4.

68. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B *Streptococcus*: Longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137: 524-30.
69. De la Rosa M, Pérez M, Carazo C, Orts A, González J, Hernández F. et al. Datos epidemiológicos de la colonización por *Streptococcus agalactiae* en mujeres no gestantes. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1992; 19: 376-9.
70. Sani S; Agostiniani R, Rossetti R, Onorari M, Cantini F, Innocenti C et al. Epidemiología della colonizzazione da *Streptococco* beta-hemolítico gruppo B (GBS) in Perinatologia. *Minerva Pediatr* 1989; 41: 353-8.
71. Regan JA, Klebanoff Ma, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 604-10.
72. Ferrieri P, Cleary PP, Seeds AE. Epidemiology of group B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants. *J Med Microbiol* 1977; 10: 103-6.
73. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983; 148: 795-801.
74. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 811-815.

75. Aber RC, Allen N, Howell JT, Willinson HW, Facklam RR. Nosocomial transmission of group B streptococci. *Pediatrics* 1976; 58: 346-9.
76. Embil JA, Martin TR, Hansen NH, McDonald SW, Manuel FR. Group B  $\beta$  haemolytic streptococci in female genital tract: A study of four clinic populations. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 783-6.
77. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections: Perinatal impact and prevention methods. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 549: 193-202.
78. Bollgren I, Vaclavinkova V, Hurvell B. Periurethral aerobic microflora of pregnant and non-pregnant women. *Br Med J* 1978; 1: 1314-7.
79. Christensen KK, Dykes AK, Christensen P. Relation between use of tampons and urogenital carriage of group B streptococci. *Br Med J* 1984; 289: 731-2.
80. Farrag OA, Gawad AA, Antar S. Group B beta-haemolytic streptococcal colonization in women using intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 1985; 31: 595-602.
81. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of the group B *Streptococcus*: Maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *Pediatrics* 1979; 95: 431-6.

- 82.Matorras R, Garcia-Perea A, Usandizaga JA. Rectovaginal colonization and urinary tract infection by group B *Streptococcus* in the pregnant diabetic patient. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 617-620.
- 83.Christensen KK, Ripa T, Agrup G. Group B streptococci in human urethral and cervical specimens. *Scand J Infect Dis* 1976; 8: 74-8.
- 84.Desai DJ, Trevenen CL. Intrauterine infections with group B  $\beta$  haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 237-9.
- 85.Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. En: Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus & newborn infant*. WB Saunders 1995: 980-1054.
- 86.Paredes A, Wong P, Yow MD. Failure of penicillin to eradicate the carries state of group B *Streptococcus* in infants. *J Pediatr* 1976; 89: 191-3.
- 87.Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979; 95: 437-43.
- 88.Katz V, Bowes WA. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. *J Reprod Med* 1988; 33: 445-9.
- 89.Band JD, Clegg HW, Hayes PS. Transmission of group B streptococci. *Am J Dis Child* 1981; 135: 355-8.

- 90.Matorras R, Garcia-Perea A, Usandizaga JA. Natural transmission of group B *Streptococcus* during delivery. Int J Gynecol Obstet 1989; 30: 99-103.
- 91.Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. J Med Microbiol 1980; 13: 273-80.
- 92.AAP. Committee on infectious diseases and Committee on fetus and newborn. Guidelines for prevention of group B (GBS) streptococcal infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992; 90: 775-8.
- 93.Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996; 45 (No RR-7): 1-24.
- 94.ACOG. Group B streptococcal infections in pregnancy. ACOG Technical Bulletin n° 173. Int J Obstet Gynecol 1996; 54:197-205.
- 95.Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Horn Frentzen B. Risk factors for neonatal sepsis. Obstet Gynecol 1996; 87: 188-94.
- 96.Newton ER, Clark M. Group B *Streptococcus* and preterm rupture of membranes. Obstet Gynecol 1988; 71: 198-202.
- 97.Borrelli AL, Tolotti M, Berlingieri P, Lettieri C. Ruolo delle infezioni cervicali nella genesi della rottura prematura delle membrane. Minerva Ginecol 1994; 46: 391-3.

98. Davis JP, Gutman LT, Higin MV. Nasal colonization with group B *Streptococcus* associated with intrauterine pressure transducers. *J Infect Dis* 1978; 138: 804-10.
99. Adams WG, Kinney JS, Schuchat A, Collier CL, Papasian CJ, Kilbride HW, et al. Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 565-70.
100. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51(No RR-11): 1-22.
101. Steele AC, Aber RC, Warrford LLR, Murphy KE, Feeley JC, Hayes PS, et al. Possible nosocomial transmission of group B streptococci in a newborn nursery. *J Pediatr* 1975; 87: 784-7.
102. Noya FJD, Rench MA, Metzger TG, Colman G, Naidoo J, Baker CJ. Unusual occurrence of an epidemic type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1987; 155: 1135-44.
103. Pass MA, Gray BM, Dillon HC Jr. Puerperal and perinatal infections with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 243: 147-52.
104. Edwards MS, Nizet V. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein, JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (eds) *Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (5<sup>ed</sup>). Elsevier, Philadelphia 2011; 419-469.



105. Fischer G, Horton RE, Edelman R. Summary of the National Institute of Health Workshop on group B streptococcal infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 163-6.
106. Pass MA, Khare S, Dillon HC. Twin pregnancies: Incidence of group B streptococcal colonization and disease. *J Pediatr* 1980; 97: 635-7.
107. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299: 2056-65.
108. Ferrieri P. GBS infections in the newborn infant. Diagnosis and treatment. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 211-4.
109. Baker CJ. Group B streptococcal infections in neonates. *Clin Perinatol* 1997; 24: 59-70.
110. Howard JB, McCracken GH. The spectrum of group B streptococcal infections in infancy. *Am J Dis Child* 1974; 128: 815-8.
111. Ammari LK, Offit PA, Campbell AB. Unusual presentation of group B *Streptococcus* osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1066-7.
112. Feder HM, Pae K. Group B streptococcal cellulitis-adenitis in a previously normal child. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 768-90.

113. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010;37:375-92.
114. Lazarus JM, Sellers DP, Marine WM. Meningitis due to the group B beta haemolytic *Streptococcus*. *N Engl J Med* 1965; 272: 146-7.
115. John JF, Cook FV. Endocarditis associated with disseminated group B streptococcal infection. *Am J Med Sci* 1977; 274: 197-201.
116. Gibbs RS, Blanco ID. Streptococcal infections in pregnancy; a study of 48 bacteriemias. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 405-11.
117. Aharoni A, Potasman I, Levitan Z, Golan D, Sharf M. Postpartum maternal group B streptococcal meningitis. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 273-6.
118. Newton ER, Prihoda TJ, Gibas RS. A clinical and microbiologic analysis of risk factors for puerperal endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 402-6.
119. Miranda JA, Fontes J, Miranda C, Barranco M, Mozas J. Sepsis puerperal por *Streptococcus Agalactie* grupo B. *Clin Invest Gin Obst* 1997; 24: 29-30.
120. Moller M, Borch K, Thompsen AC, Dinesen K, Zdravkonic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984; 1: 69-70.

121. Bobbit JR, Damato JD, Sakakini JR. Perinatal complications in group B streptococcal carriers: A longitudinal study of prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 151: 711-7.
122. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Cromblehome W, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 965-72.
123. Silver HM, Gibbs RS, Gray BM, Dillon HC. Risk factors for perinatal group B streptococcal disease after amniotic fluid colonization. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 19-25.
124. Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 184-6.
125. 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.
126. McLaren RA, Chauhan SP, Gross TL. Intrapartum factors in early-onset group B streptococcal sepsis in term neonates: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1934-40.

127. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sirtori M, King Y, Hobbins JC. Is there an association between colonization with group B *Streptococcus* and prematurity?. *J Reprod Med* 1989; 34: 797-801.
128. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1390-2.
129. Polsky B, Gols JWM, Whimbey E, Dryjanski J, Brown AE, Schiffan et al. Bacterial pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 38-41.
130. Bey M, Pastorek II JG, Miller JMJ. Group B streptococcal colonization in the diabetic gravida patient. *Am J Perinatol* 1992; 9: 425-7.
131. Connellan M, Wallace EM. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: screening practice in public hospitals in Victoria. *MJA* 2000; 172: 317-320.
132. Kovavisarach E, Sa-adying W, Kanjanahareutai S. Comparison of combined vaginal-anorectal, vaginal and anorectal cultures in detecting of group streptococci in pregnant women in labor. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2007; 1710-4.
133. ACOG. Comité opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405-1412.

134. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por *Streptococo* de Grupo B. Recomendaciones revisadas. *Enf Infec Microbiol Clin* 2003; 21: 417-423.
135. Mercer BM, Taylor MC, Fricke JL, Baselski VS, Sibai BM. The accuracy and patient preference for self-collected group B *Streptococcus* cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1325-1328.
136. Arya A, Cryan B, O'Sullivan K, Greene RA, Higgins JR. Self-collected versus health professional-collected genital swabs to identify the prevalence of group B *Streptococcus*: a comparison of patient preference and efficacy. *Eur J Obstet, Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 43-5.
137. Williamson M, Fraser SH, Tilse M. Failure of the urinary group B streptococcal antigen test as a screen for neonatal sepsis. *Arch Dis Child* 1995; 73: 109-11.
138. Baker CJ, Clark DJ, Barret FF. Selective broth medium of isolation of group B streptococci. *Appl Microbiol* 1973; 26: 884-85.
139. Gray BM, Pass MA, Dillon HC. Laboratory and field evaluation of selective media for isolation of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 466-470.

140. Kunin C. Urinary tract infection in adults. In: Kunin CM (ed). Urinary tract infection: detection, prevention and management (5<sup>ed</sup>). Williams&Wilkins, Baltimore 1997; 128-164.
141. Islam AK. Rapid recognition of group B streptococci. Lancet 1977;1: 256-257.
142. Waitkins SA. A selective and differential medium for group B streptococci. Med Lab Sci 1982; 39:185-188.
143. De Cueto M, Sánchez MJ, Moltó L, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz Bravo A, et al. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. EUR J CLIN Microbiol Infect Dis 1995; 14: 810-12.
144. Martinho F, Prieto E, Pinto D, Castro RM, Morais AM, Salgado L, et al. Evaluation of liquid biphasic Granada medium and instant liquid biphasic Granada medium for group B *Streptococcus* detection. Enferm Infec Microbiol Clin 2008; 26:69-71.
145. Yancey MK, Clark P, Armer T, Duff P. Use of DNA probe for the rapid detection of group B streptococci in obstetric patients. Obstet Gynecol 1993; 81: 635-640.
146. Kircher SM, Meyer MP, Jordan JA. Comparison of a modified DNA Hybridization assay with standard culture enrichment for detecting group B streptococci in obstetric patients. J Clin Microbiol 1996; 34: 342-44.

147. Bourbeau PP, Heiter BJ, Figdore M. Use of Gen Probe AccuProbe group B *Streptococcus* test to detect group B streptococci in broth cultures of vaginal ano-rectal specimens from pregnant women. Comparison with traditional culture method. J Clin Microbiol 1997; 35: 144-47.
148. Artz LA, Kempf VA, Autenrieth IB. Rapid screening for *Streptococcus Agalactie* in vaginal specimens of pregnant women by fluorescent in situ Hybridization. J Clin Microbiol 2003; 41: 2170-73.
149. Bergeron MG, Ke D. New DNA-based approach for rapid real-time detection and prevention of group B streptococcal infections in newborns and pregnant women. Experts Rev in Molecular Medicine 2001: 1-14.
150. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR Genome Res 1996; 6: 986-94.
151. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. Clin Infect Dis 2004; 39:1129-35.
152. Gavino M, Wang E. A comparison of a new rapid real-time polymerase chain reaction system to traditional culture in determining group B *Streptococcus* colonization. Am J Obstet Gynecol 2007;388.

153. El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangradi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B *Streptococcus* screening. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3):417-23.
154. Intrapartum Group B *Streptococcus* detection by rapid polymerase chain reaction assay for the prevention of neonatal sepsis. de Tejada BM, Pfister RE, Renzi G, François P, Irion O, Boulvain M, et al. *Clin Microbiol Infect* 2011 17:1786-91.
155. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B *Streptococcus*. Alfa MJ, Sephiri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GK. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(9):3095-9.
156. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early onset sepsis in extremely low birth weight. *Infect Control Hosp Epidemiol* Sep 2003; 24: 662-6.
157. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 932-42.
158. Larsen JW, JL Sever. Group B *Streptococcus* and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 440-50.
159. Vergnano S, Embleton N, Collinson A, Menson E, Russell AB, Heath P. Missed opportunities for preventing GBS infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95: 72- 73. 159.



160. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early-onset group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999;103: 78.
161. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network, CDC. 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.
162. Garland SM, Fliegner JR. Group B *Streptococcus* (GBS) and neonatal infections: the chase for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1991; 31: 119-22.
163. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 1659-65.
164. Cueto M, Sánchez 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: 112-14.
165. Berardi A, Rossi C, Biasini A, Minniti S, Venturelli C, Ferrari F, Facchinetti F. Efficacy of intrapartum chemoprophylaxis less than 4 hours duration. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 24:619-25.

166. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2010; 59(No RR-10): 1-32.
167. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990; 162: 672-7.
168. Burman LG, Christensen P, Christensen K. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labor. *Lancet* 1992; 340: 65-9.
169. Bakr AF, Karkour T. Effect of predelivery vaginal antiseptics on maternal and neonatal morbidity and mortality in Egypt. *J Women's Health* 2005; 14:496-501.
170. Hennequin Y, Tecco L, Vokaer A. Use of chlorhexidine during labor: how effective against neonatal group B streptococci colonization?. *Acta Obstet gynecol Scand* 1995; 74: 168.
171. Saleem S, Rouse D, McClure EM, Zaidi A, Reza T, Yahya Y, et al. Chlorhexidine vaginal and infant wipes to reduce perinatal mortality and morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1225-32.
172. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294:753-756.

173. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Review of Vaccines* 2005; 4:207-18.
174. Hillier S, Ferris D, Fine D, Ferrieri P, et al. Women receiving group B *Streptococcus* serotype III tetanus toxoid (GBS III-TT) vaccine have reduced vaginal and rectal acquisition of SGB type III [Presentation]. Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, Pennsylvania; October 20-November 1, 2009.
175. Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Human Vaccines* 2008; 4: 444-8.
176. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to Group B *Streptococcus*. *Obstet Gynecol* 2004;104:1062-76.
177. DEVANI. Vaccine against neonatal infections [http://www.devaniproject.org/] Accessed 28 December 2011.
178. Afshar B, Broughton K, Creti R, Decheva A, Hufnagel M, Kriz P, et al. International external quality assurance for laboratory identification and typing of *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococci). *J Clin Microbiol* 2011; 49(4):1475-82.
179. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001; 108: 1094-8.

180. Matorras R, García-Perea A, Omeñaca F, Díez-Enciso M, Madera R, Usandizaga JA. Intrapartum chemoprophylaxis of early onset group B streptococcal disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:57-60.
181. Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, Rivera RPA, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 633-5.
182. Mercer B, Ramsey R, Sibai M. Prenatal screening for group B *Streptococcus*. Impact of antepartum screening and prophylaxis on neonatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(3): 842-46.
183. Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infections diseases of the fetus and newborns infant*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 2001: 1091-156.
184. Goodman JR, Berg RL, Gribble RK, Meir PR, Fee SC, Mitchell PD. Longitudinal study of group B *Streptococcus* carriage in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5: 237-43.
185. Asrat T, Rumney P, Towers C, Preslicka C. The accuracy of late third trimester antenatal screening for group B *Streptococcus* in predicting GBS colonization at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: S40.
186. Petri W. Penicillins, cephalosporins, and others B-lactam antibiotics. In: Bruton L, Lazo J, Parker K, eds. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 11<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.

187. Edwards RK, Clark P, Siström CL, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 534-9. ©
188. Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B *Streptococcus* or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet. Gynecol* 2001; 185: 854-858.
189. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, A. Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110: 690-695.
190. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. 2002. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:240-247.
191. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004;42:83-9.
192. Pylipow M, Gaddis M, Kinney JS. Selective intrapartum prophylaxis for group B *Streptococcus* colonization: management and outcome of newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 631-5.
193. Illuzi J, Bracken B. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2006;108(5): 1254-65.

194. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1204-10.
195. Bray RE, Boe RW, Johnson WL. Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:938-42.
196. Hirsch HA, Dreher E, Perrochet A, Schmid E. Transfer of ampicillin to the fetus and amniotic fluid during continuous infusion (steady state) and by repeated single intravenous injections to the mothers. *Infection* 1974;2:207-12.
197. Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, Gilstrap LC. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 974-6.
198. Colombo DF, Lew JL, Pedersen CA, Johnson JR, Fan-Havard P. Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of group B *Streptococcus*. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:466-70.
199. Johnson JR, Colombo DF, Gardner D, Cho E, Fan-Havard P, Shellhaas CS. Optimal dosing of penicillin G in the third trimester of pregnancy for prophylaxis against group B *Streptococcus*. *Am J Obstet and Gynecol* 2001;185:850-3.

- 200.Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of ppenicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (2 Pt 1):265-70.
- 201.Carrillo MP, De Cueto M, De la Rosa M, Rodriguez AJ, Miranda JA. Influencia de la densidad de colonización neonatal por *Streptococo* del grupo B en la transmisión materno-fetal. *Prog Obstet Ginecol* 1999; 42(4): 289-94.
- 202.Lim D, Morales W, Walsh A, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 489-92.
- 203.Itakura A, Kurauchi O, Morikawa S, Matsuzawa K, Mizutani S, Tomoda Y. Variability of peripartum vaginal group B streptococcal colonization. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55: 19-22.
- 204.Andreu A, Salcedo S, Heredia F, Gonzalez J, Bartolomé RM, Cabero L. Characteristics of group B *Streptococcus* vertical transmission. *An Esp Pediatr* 1997;46(4):383-8.