

Actualización sobre prevención y manejo de la infección perinatal por estreptococo del grupo B.

Introducción

Streptococcus agalactiae, o estreptococo del grupo B (EGB), es un organismo gram positivo facultativo que se encuentra comúnmente en el microbioma gastrointestinal y genitourinario adulto.⁽¹⁾ En Estados Unidos, entre el 10% y el 30% de todas las mujeres **embarazadas** están colonizadas con EGB, con tasas de colonización vaginal-rectal que varían según la edad, la raza y la ubicación geográfica.⁽²⁾

El EGB sigue siendo identificado como la causa más común de **sepsis neonatal** de inicio temprano (SIT; infección confirmada por cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo que ocurre desde el nacimiento hasta los 6 días de vida) entre los bebés nacidos a término (? 37 semanas de gestación), representando aproximadamente el 45% al 50% de todos los casos de SIT confirmada por cultivo.

El EGB también se aísla en aproximadamente 15% a 25% de todos los casos de SIT confirmados por cultivo de lactantes prematuros.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Aproximadamente el 50% de todos los recién nacidos de mujeres con EGB serán colonizados durante el parto en ausencia de medidas preventivas, y de ellos, del 1% al 2% desarrollará una enfermedad invasiva.⁽²⁾

La incidencia de enfermedad de **inicio precoz** (EIP) por EGB ha disminuido con el uso de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) de 1,8 casos por cada 1.000 nacidos vivos en 1990 a 0,25 casos por cada 1.000 nacidos vivos en 2018.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La enfermedad de **inicio tardío** por EGB (EIT; infección que ocurre entre los 7 y los 89 días de vida) no se ha visto afectada por la PAI, con una incidencia nacional media de 0,31 casos por cada 1.000 nacidos vivos según el programa de vigilancia nacional de 2006-2015.⁽⁷⁾

Los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) publicaron por primera vez las guías de consenso para la prevención de la enfermedad perinatal por EGB en 1996, recomendando 1) la detección universal en mujeres embarazadas de la colonización por EGB entre las 35 y 37 semanas de gestación y la administración de PAI en las mujeres con resultados positivos, o 2) el uso de factores de riesgo clínicos para enfermedad perinatal por EGB para determinar la indicación de PAI.⁽⁶⁾

Los CDC revisaron estas directrices en 2002 en base a una vigilancia activa que demostró que el enfoque de detección prenatal fue más eficaz para prevenir la EIP por GBS en comparación

con el enfoque basado en factores de riesgo. Se reafirmó la superioridad de la PAI basada en el cribado prenatal en las directrices revisadas de 2010. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

En 2017, los funcionarios de los CDC indicaron su deseo de realizar una transición adicional en el liderazgo de la prevención perinatal del EGB al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (CAOG) y a la Academia Americana de Pediatría (AAP). Estas organizaciones profesionales colaboraron y publicaron directrices actualizadas en junio y julio de 2019, con revisiones adicionales del CAOG en abril de 2020, reflejando los cambios en los estándares de práctica basados en la evolución de la epidemiología y la evidencia recientemente publicada. ⁽²⁾⁽³⁾

Esta revisión proporciona datos epidemiológicos actualizados sobre la enfermedad neonatal por SGB y resume las recomendaciones revisadas, destacando las actualizaciones con importantes implicaciones para la práctica para obstetras y neonatólogos.

Enfermedad por EGB

> Enfermedad de inicio precoz por EGB

La EIP por EGB se define como el aislamiento de EGB en sangre, líquido cefalorraquídeo u otros sitios normalmente estériles en un recién nacido desde el nacimiento hasta los 6 días de vida. ⁽³⁾

Entre los neonatos de término, la patogenia más común de EIP por EGB es la transmisión vertical a partir de una mujer embarazada colonizada, principalmente durante el trabajo de parto o después de la rotura de membranas (RM). ⁽²⁾

La transmisión vertical se produce por colonización ascendente del compartimento uterino, y posterior colonización e infección del feto y/o aspiración fetal de líquido amniótico infectado. ⁽¹¹⁾ La patogenia de la EIP por EGB y el momento de la transmisión es menos seguro entre neonatos prematuros; aunque puede ocurrir transmisión vertical de manera similar, la colonización materna por EGB y la infección intraamniótica pueden contribuir a la patogenia del parto prematuro. ⁽¹²⁾

La mayoría de los casos de EIP por EGB se presentan clínicamente como bacteriemia sin foco, con el organismo aislado en sangre en el 99% de los casos. Se identifica meningitis clínica en aproximadamente el 10% de los casos, con aislamiento bacteriano del líquido cefalorraquídeo en aproximadamente el 4% de los recién nacidos afectados. ⁽⁷⁾

Los estudios de inmunidad protectora humana a la infección por EGB se han centrado en el rol de los anticuerpos específicos de serotipos dirigidos al polisacárido capsular; el riesgo de infección neonatal disminuye en presencia de anticuerpos tipo específicos derivados de la madre, adquiridos por vía transplacentaria. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Se han identificado diez polisacáridos capsulares antigénicamente distintos, pero los tipos Ia, Ib y II-V juntos actualmente representan el 99,3% de los casos de EIP neonatal en los Estados Unidos, con el tipo Ia y el tipo III cada uno representando aproximadamente el 25% de los casos.⁽⁷⁾

> Enfermedad de inicio tardío por EGB

La EIT por EGB se define como el aislamiento de *Streptococcus* del grupo B de un sitio normalmente estéril entre los 7 y los 89 días después del nacimiento.⁽³⁾ La patogenia de la EIT por EGB es debatida, pero generalmente se piensa que se debe a la invasión de sitios normalmente estériles que está precedida por la colonización faríngea o gastrointestinal del lactante.

La colonización neonatal puede deberse a transmisión vertical y horizontal materna así como a transmisión horizontal desde fuentes no maternas. No está claro si la leche materna es una fuente potencial de transmisión horizontal al bebé o simplemente un marcador de altos niveles de colonización nasofaríngea neonatal por EGB.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

El EGB se aísla de hemocultivos en el 93% de los casos de EIT, y se observa afectación adicional de órganos con más frecuencia en comparación con los casos de EIP.

Se diagnostica meningitis en un 30% de los casos, con EGB aislado del líquido cefalorraquídeo en el 20% de los casos de EIT.⁽⁷⁾ Además, la EIT por EGB puede involucrar la infección de huesos, articulaciones o tejidos blandos.^{(7) (12)} Los serotipos Ia, Ib y II-V representan el 99,7% de los casos de EIT por EGB en los Estados Unidos, mientras que el serotipo III solo representa el 56% de los casos.⁽⁷⁾

> Disparidades en la enfermedad neonatal por EGB

Tanto la EIP como la EIT por EGB afectan de manera desproporcionada a lactantes prematuros y bebés nacidos de mujeres negras en los Estados Unidos. Entre los casos identificados en los estudios de vigilancia de los CDC de 2006-2015, una cuarta parte de los casos de EIP y el 40% de los casos de EIT por EGB ocurrieron en bebés nacidos con menos de 37 semanas de gestación.

La incidencia absoluta por 1.000 nacidos vivos para la EIP es aproximadamente 3 veces mayor entre los niños prematuros vs. nacidos a término, y la incidencia de EIT es 6 veces mayor entre los prematuros vs. los nacidos a término.⁽⁷⁾

La mortalidad es también desproporcionadamente mayor entre los nacidos prematuros: la

letalidad por EIP fue del 2,1% entre los recién nacidos a término y del 19,2% entre los neonatos prematuros, mientras que la letalidad por EIT fue del 3,4% y del 7,8% entre los neonatos de término y prematuros, respectivamente.⁽⁷⁾

Los estudios en Estados Unidos también identifican disparidades en la EIP por EGB, con tasas 1,5 a 3 veces más altas entre los neonatos de raza negra vs. otras razas, tanto en recién nacidos a término como en prematuros nacidos antes de las 37 semanas de gestación.⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Estas diferencias no han sido explicadas por variaciones en la detección prenatal o la administración de PAI.⁽¹⁹⁾ Las tasas de EIT por EGB también fueron aproximadamente 3 veces más altas entre lactantes negros vs. otras razas en el estudio de vigilancia de 2006-2015, pero este hallazgo no se ajustó a la edad gestacional al nacer.

Guía obstétrica actualizada

> Antecedentes

La administración de antibióticos a mujeres en trabajo de parto puede disminuir la aparición de EIP por EGB. Se hipotetiza que la PAI previene la EIP por EGB mediante 3 mecanismos:

- 1) Disminución temporal de la carga de colonización materna por EGB.
- 2) Prevención de la colonización fetal o neonatal de superficies y membranas mucosas.
- 3) Alcance de niveles en sangre por encima de la concentración mínima inhibitoria para EGB en recién nacidos.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

La farmacocinética y farmacodinamia de esta observación se han abordado en varios estudios usando ampicilina y penicilina. Menos estudios han abordado las acciones de cefazolina, clindamicina y vancomicina, pero en total, dichos estudios sugieren múltiples modos de acción para la prevención de la enfermedad neonatal.

La PAI con estos 5 antibióticos puede disminuir rápidamente los recuentos de colonias vaginales de EGB maternos. Ampicilina, penicilina y cefazolina pueden atravesar rápidamente la placenta y posteriormente se excretan por el riñón fetal, lo que resulta en niveles de antibióticos en líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y sangre neonatal por encima de la concentración inhibitoria mínima necesaria para matar al EGB dentro de 1 a 2 horas después de la administración materna.⁽²⁾⁽³⁾

También se cree que la PAI deriva de una combinación de disminución de la exposición al EGB durante el trabajo de parto y el parto y disminución de la colonización del feto y del neonato, así como alguna eficacia potencial para eliminar la bacteriemia fetal de bajo nivel.

Estudios que abordan el impacto en la colonización de la superficie neonatal con EGB después del nacimiento, así como análisis epidemiológicos de eficacia, sugieren que se logra un beneficio óptimo cuando se administran penicilina, ampicilina o cefazolina al menos 4 horas antes del parto.

Solo del 10% al 30% de las mujeres estadounidenses están colonizadas con EGB durante el embarazo,⁽²²⁾ y la PAI dirigida a estas mujeres debe proporcionar un equilibrio óptimo de riesgo-beneficio con la exposición antibiótica durante el parto. La PAI se conceptualiza como profilaxis (interrumpiendo la patogenia de la EIP por EGB) y debe diferenciarse de la administración de antibióticos intraparto como tratamiento materno y fetal cuando se sospecha o se confirma una infección intra-amniótica.

Estudios que comparan la eficacia de administrar PAI para EGB en base a los resultados del cultivo prenatal vs. la administración de PAI solo cuando se desarrollan factores de riesgo de infección durante el trabajo de parto, han establecido que la PAI basada en la detección prenatal es la estrategia más eficaz.⁽⁹⁾

La administración profiláctica de PAI en base a los resultados del cultivo vaginal-rectal prenatal ha formado el núcleo de la prevención perinatal del EGB desde que se publicaron las directrices de los CDC del 2002.

Esta recomendación básica no se modificó en la guía del CAOG del 2020.⁽²⁾ La Tabla 1 resume la elementos clave actuales de la guía de prevención perinatal del CAOG del 2020. La Tabla 2 destaca las diferencias entre la guía de 2020 y la guía anterior de los CDC de 2010. En las siguientes secciones, se amplían algunas de las actualizaciones claves del CAOG.

> Momento del cultivo prenatal

La colonización de la flora digestiva y genitourinaria materna por EGB es transitoria y cambiante. La correlación entre los resultados del cultivo vaginal-rectal prenatal para EGB y el estado de colonización al momento de la presentación para el parto es mejor cuanto más cerca está realizado el cultivo prenatal en relación a la fecha de parto.

Además, independientemente del momento del cultivo prenatal, la correlación disminuye con el paso del tiempo de manera que los resultados de cultivo negativos se consideran poco confiables si éste se realiza más de 5 semanas antes del parto. Estos problemas están contrapesados por la incertidumbre en torno al momento del nacimiento cuando una mujer se acerca a su fecha estimada de parto.

Dado que la PAI para EGB se recomienda en todas las mujeres con inicio de trabajo de parto prematuro (antes de las 37 0/7 semanas de gestación), la nueva recomendación del CAOG es que el cribado prenatal de rutina se sincronice óptimamente entre las 36 0/7 y 37 6/7 semanas de gestación en lugar de comenzar a las 35 0/7 semanas.

Este nuevo marco de tiempo proporciona una período de ventana de 5 semanas para obtener resultados de cultivo válidos que incluyan a los nacimientos ocurridos hasta las 41 0/7 semanas de gestación.

Este cambio aborda la observación epidemiológica de que en una era de buen cumplimiento de la detección y la administración de PAI prenatales, la mayoría de los casos de EIP por EGB persistente se observarán en neonatos a término nacidos de mujeres con cultivo de detección prenatal negativo.⁽¹⁹⁾⁽²³⁾

La prueba de amplificación de ácidos nucleicos (*Nucleic acid amplification test*, NAAT) se encuentra actualmente disponible para detectar EGB, y su rendimiento está validado en numerosos estudios publicados.⁽²⁴⁾ Es equivalente a la detección basada en cultivo para EGB si la muestra ha sido incubada en un caldo de enriquecimiento por 18 a 24 horas.

La sensibilidad de NAAT sin este paso es subóptima. En alineación con las recomendaciones de CDC del 2010, CAOG 2020 continúa respaldando el uso de NAAT en muestras que primero son sometidas a incubación en caldo de enriquecimiento, para maximizar la detección, así como para permitir la posterior prueba de sensibilidad a antibióticos en mujeres alérgicas a la penicilina. Cuando está disponible, CAOG 2020 respalda el uso rápido de NAAT en el lugar de atención para el cuidado de mujeres que se presentan en trabajo de parto con estado de EGB desconocido.

> Indicaciones de PAI

ACOG 2020 respalda las mismas indicaciones básicas de PAI para EGB (Tabla 2) con 1 adición. Aunque la colonización por EGB es transitoria, una revisión sistemática y un meta-análisis de 2016 demostraron que las mujeres con colonización por EGB durante el embarazo tienen un riesgo estimado de colonización del 50% en un embarazo posterior.⁽²⁵⁾

En base a esto, ACOG 2020 recomienda que se considere la PAI en aquellas mujeres que se presentan en trabajo de parto con un estado actual de EGB desconocido si se sabe que han tenido colonización por EGB en un embarazo previo, antes del desarrollo de factores de riesgo intraparto para infección.

> Prueba de alergia a la penicilina

Hasta el 10% de las mujeres embarazadas informan antecedentes de alergia a la penicilina, pero la verdadera hipersensibilidad mediada por IgE puede descartarse en más del 90% de los casos si se realizan pruebas cutáneas formales de alergia.⁽²⁶⁾

La oportunidad de "desetiquetar" a una mujer embarazada con antecedente de alergia a la penicilina proporciona ventajas a largo plazo en el manejo de la atención médica más allá de la oportunidad de administrar PAI a base de β -lactámicos. ACOG 2020 confirma la seguridad de las pruebas cutáneas durante el embarazo y respalda su uso para todas las mujeres embarazadas con un historial de alergias. ACOG 2020 también proporciona una nueva guía para la determinación clínica basada en la historia de bajo y alto riesgo para anafilaxia por penicilina, así como para la identificación de historias que sugieran reacciones graves pero raras no mediadas por IgE (como el síndrome de Stevens-Johnson).

> Administración de vancomicina

La vancomicina es el antibiótico de último recurso para mujeres con alergia a la penicilina de alto riesgo confirmada o no confirmada si están colonizadas por EGB resistente a clindamicina. La vancomicina también se recomienda si las susceptibilidades son desconocidas, debido a que hasta el 47% de los casos de EGB en los Estados Unidos son resistentes a la clindamicina.

Sin embargo, como se resume en CAOG 2020, la farmacocinética transplacentaria y la farmacodinamia de la vancomicina han sido informadas mediante datos contradictorios. CAOG 2020 recomienda cambios en la administración de vancomicina a mujeres embarazadas, incluyendo el uso de dosis basadas en el peso administradas a intervalos más cortos para optimizar la transferencia transplacentaria del fármaco.

> Procedimientos obstétricos y EGB

CAOG 2020 aborda directamente la colonización por EGB y las intervenciones obstétricas como barrido de membranas o maduración cervical mecánica para iniciar el trabajo de parto; ruptura de membranas artificial para aumentar la progresión del trabajo de parto; exámenes vaginales y monitoreo intrauterino para evaluar la progresión del trabajo de parto; e inmersión en agua durante el parto.

CAOG 2020 señala que en general los datos específicos que informan los riesgos relativos de estos procedimientos en mujeres EGB-positivas (vs. EGB-negativas) son limitados, y aconseja que cada uno de ellos se lleve a cabo según lo indicado clínicamente, con la administración de PAI.

Guía neonatal actualizada

> Antecedentes

Han pasado más de 60 años desde las primeras descripciones clínicas y patológicas de la infección bacteriana neonatal de aparición temprana centradas en la identificación de factores de riesgo de esta complicación potencialmente fatal del nacimiento.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Dichos factores derivan de la comprensión de la patogénesis de la SIT como resultado principalmente de la colonización ascendente del compartimento uterino y del feto con la flora genitourinaria y gastrointestinal materna, con colonización e infección patológica del feto y del recién nacido. Una multitud de publicaciones abordan los factores que pueden ser utilizados para identificar a los recién nacidos con un riesgo suficientemente alto de contraer infección temprana por EGB como para justificar la investigación de laboratorio y el tratamiento antibiótico empírico.

La edad materna, la raza materna, las intervenciones obstétricas durante el trabajo de parto, la infección intrauterina (incluyendo el diagnóstico obstétrico de corioamnionitis, líquido amniótico "maloliente", fiebre materna intraparto y taquicardia materna y fetal), la duración de la RDM, la presencia de líquido meconial, la colonización por EGB, la edad gestacional al nacimiento, la gestación gemelar y la inestabilidad neonatal al nacer todos han sido asociados con un mayor riesgo, aunque muchos de estos factores no son predictores independientes de infección neonatal.⁽²⁹⁾

Las recomendaciones para la evaluación del recién nacido contenidas en los documentos de prevención de EGB de los CDC de 1996, 2002 y 2010 se centraron en el uso categórico de factores de riesgo específicos y no distinguieron entre neonatos de término y prematuros.

Aunque motivados por el objetivo de prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la sepsis, estos enfoques asociaron con altas tasas de pruebas de laboratorio y administración empírica de antibióticos a lactantes de término en comparación con la incidencia actual de casos confirmados de enfermedad y administración de antibióticos en la mayoría de los neonatos prematuros.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾

La guía sobre EGB de la AAP de 2019 está dirigida a bebés nacidos a las 34 6/7 semanas o menos y 35 0/7 semanas o más de gestación por separado, en línea con la guía emitida por la AAP en 2018 con respecto a todas las causas bacterianas de SIT. La Tabla 3 resume los elementos clave actuales de la guía neonatal de la AAP de 2019. La Tabla 2 destaca las diferencias entre la guía de la AAP de 2019 y las directrices anteriores de los CDC de 2010. En las siguientes secciones, se amplían algunas de las actualizaciones clave de la AAP.

> Corioamnionitis como factor de riesgo de EIP por EGB

Los lactantes nacidos de mujeres diagnosticadas con corioamnionitis tienen un riesgo elevado de SIT. Sin embargo, la naturaleza subjetiva de este diagnóstico ha presentado dificultades para obstetras y neonatólogos, particularmente entre las mujeres en trabajo de parto con gestación a término. El CAOG optó recientemente por hacer la transición del uso del término corioamnionitis a "infección intraamniótica".⁽³⁴⁾

Además, el CAOG destaca la incertidumbre sobre este diagnóstico y actualmente proporciona clasificaciones para la sospecha y la definición de infección intraamniótica. Un diagnóstico definitivo de infección intraamniótica se hace con análisis y/o cultivo de líquido amniótico, o con examen histopatológico placentario.

Se sospecha **infección intraamniótica** en base a una única temperatura materna intraparto mayor de 102,2°F (39,0°C), o en casos de temperatura materna de 100,4°F a 102,0°F (38,0°C – 38,9°C) en combinación con leucocitosis, secreción cervical purulenta, o taquicardia fetal. La fiebre materna aislada se define como temperatura materna de 100,4°F a 102,0°F (38,0°C – 38,9°C) sin signos asociados y también puede indicar infección intraamniótica.

El CAOG recomienda la administración de antibióticos intraparto cuando hay preocupación por una infección intraamniótica sospechada o confirmada o fiebre materna aislada. La AAP 2019 utiliza la temperatura materna intraparto más alta en algoritmos recomendados de evaluación de riesgo entre lactantes nacidos a las 35 0/7 semanas o más de gestación, en lugar del diagnóstico clínico obstétrico más subjetivo.

Entre los nacidos con \geq 34 6/7 semanas de gestación, la AAP 2019 aplica el término "cualquier preocupación por infección intraamniótica" ya que los signos y síntomas pueden ser sutiles y complejos entre las mujeres en riesgo de parto prematuro.

> Estrategias para la evaluación del riesgo de EIP por EGB en lactantes nacidos con \geq 35 semanas de gestación

La guía de los CDC de 2010 proporcionó una estrategia única para la evaluación del riesgo de EIP por EGB, en base a la presencia o ausencia categórica de factores de riesgo individuales

específicos, así como a la adecuación de la PAI para EGB indicada.

Estudios que abordan el uso clínico de la guía de los CDC 2010 muestran que aproximadamente del 5% al 10% de los lactantes nacidos entre las 35 y 36 semanas de gestación recibieron antibióticos empíricos utilizando este enfoque.

La AAP 2019 sigue la guía revisada del 2018 sobre el cuidado de los lactantes en situación de riesgo para SIT de causa totalmente bacteriana y ofrece 3 enfoques posibles.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ Como se detalla en la AAP 2019, cada enfoque tiene sus ventajas e inconvenientes, y se aconseja a los centros adoptar uno de los enfoques adaptados a las estructuras locales de cuidado y aceptación del riesgo.

- **Evaluación de riesgo categórico.** En base a las directrices de los CDC 2010, el algoritmo revisado elimina la dependencia del diagnóstico obstétrico de "corioamnionitis" y utiliza un punto de corte de la temperatura materna intraparto alineado con las recomendaciones del CAOG 2017 sobre infección intraamniótica.⁽³⁴⁾

Los factores de riesgo incluidos en el algoritmo se proporcionan en la Tabla 3. Recomienda hemocultivos y antibioticoterapia empírica para los lactantes que están clínicamente enfermos y para aquellos nacidos de madres con una temperatura intraparto elevada. También recomienda la observación clínica durante 36 a 48 horas después del nacimiento para bebés nacidos con PAI materna inadecuada; este tiempo se redujo de 48 horas completas para permitir la discreción local al momento del alta.

Una ventaja de este enfoque es que es familiar para la mayoría de los obstetras y neonatólogos y ha sido estudiado extensamente. Está limitado por la pobre discriminación y el uso más amplio de antibióticos empíricos en comparación con otros enfoques.

- **Evaluación de riesgo multivariado.** La calculadora de sepsis neonatal de inicio temprano está disponible como una herramienta en línea en la web (<https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org>). Esta "calculadora" es una combinación de 2 modelos predictivos multivariados desarrollados para estimar el riesgo de todas las causas bacterianas de SIT, no solo de EIP por EGB, con recomendaciones clínicas para observación, hemocultivo y antibióticos empíricos proporcionadas en base a niveles específicos de riesgo estimado.

La calculadora proporciona estimaciones individualizadas de la probabilidad de infección inicial utilizando variables conocidas al nacer (Tabla 3).⁽³⁷⁾ El estado clínico del recién nacido durante las primeras 6 a 12 horas después del nacimiento puede utilizarse para obtener estimaciones de riesgo actualizadas; los criterios clínicos para enfermedad se proporcionan en el sitio web de la calculadora. Cortesía: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=99121>