

ARTÍCULO
ORIGINAL

Jesús Reyna - Figueroa,
Federico Javier Ortiz - Ibarra,
Magdalena Beltrán - Zúñiga,
Graciela Villeda - Gabriel,
Ana Elena Limón -Rojas.

Riesgo de infección neonatal temprana en recién nacidos hijos de mujeres embarazadas colonizadas con *Streptococcus agalactiae* serotipo III.

Departamento de Infectología e
Inmunología Perinatal
Instituto Nacional de Perina-
tología
Montes Urales 800, Colonia
Lomas Virreyes, Delegación
Miguel Hidalgo
México D.F. CP 11000, México.

RESUMEN

Objetivo. Establecer la fuerza de asociación entre la colonización genital de mujeres embarazadas con el serotipo III de SGB e infección neonatal temprana, en comparación con serotipos de SGB diferentes al III.

Material y métodos. Serotipificamos cepas de *Streptococcus agalactiae* correspondientes a mujeres embarazadas. Después se revisaron los expedientes clínicos de los productos de las madres a las que correspondía el aislamiento. Se definieron 2 grupos: Expuestos, recién nacidos hijos de madres a quienes se les documentó *S. agalactiae* serotipo III en cultivo de muestra cervical o urinaria y, no expuestos a recién nacidos en cuyas madres se documentaron serotipos Ia, Ib, II, IV, V ó VI.

El tamaño de la muestra se obtuvo calculando diferencia de proporciones, con una relación de 1 a 2. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación entre grupos se realizó a través de la prueba t de student y la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, dependiendo de las variables y de los valores esperados en las tablas de 2 x 2. Se estimó la fuerza de asociación.

Resultados: Serotipificamos un total de 134 cepas de SGB. En los expuestos se incluyeron 42 productos de mujeres embarazadas colonizadas con SGB serotipo III, mientras que en los no expuestos se incluyeron 92 productos de embarazadas colonizadas con serotipos diferentes al III.

Mediante el análisis bivariado se encontró que la presencia de SGB serotipo III, tiene un RR de 5.5 (2.0 - 14, IC 95%) $p < 0.05$, en comparación con el resto de los serotipos. Ningún otro factor de riesgo a excepción de la presencia de RPM, influyó en la infección neonatal.

Conclusiones: Los recién nacidos hijos de madres colonizadas con SGB serotipo III tienen riesgo 5.5 veces mayor, de presentar sepsis neonatal temprana.

Palabras Clave: sepsis neonatal, *Streptococcus* del grupo B, Recién nacido.

ABSTRACT

Objective: To establish the index of association between the genital colonization with Group B Strep (GBS) serotype III from pregnancy women and early neonatal sepsis.

Material and methods: We studied, stocks of GBS corresponding to pregnant women. Later the clinical files of mothers' products were reviewed. We defined 2 groups: Exposed, new born from mothers with GBS serotype III infection documented, in cervical or urinary culture, and not exposed: newborns from mothers with serotypes Ia, Ib, II, IV, V or VI infection documented.

The sample size was obtained calculating difference of proportions, with a relation from 1 to 2. The statistical analysis was made by means of measures of central tendency and dispersion. The comparison between groups was made through Students T and Chi square or exact Fisher tests, depending on the variables and the expected values in the 2 tables of 2 x 2. The association force was considered.

Results: We serotype a total of 134 stocks of SGB. In the exposed group we included 42 NB of pregnant women colonized with SGB serotype III, whereas in not exposed group 92 products of pregnant women colonized with serotypes different from III.

By means of the bivariad analysis was that the SGB presence serotype III, has a RR of 5.5 (2.0 - 14, IC 95%) $p < 0.05$

Key Words: Neonatal sepsis, Group B Strep, Newborn

INTRODUCCIÓN

Streptococcus agalactiae es la designación específica para el *Streptococcus del grupo B* de Lancefield (SGB). Es un coco grampositivo, que ha sido aislado del aparato genital y/o del aparato gastrointestinal bajo, en mujeres embarazadas en un rango de 5 a 40%, aproximadamente 30% de ellas tienen infección asintomática. Es el agente causal de infecciones maternas en cerca de 50 000 casos por año, con transmisión vertical al recién nacido del 29 al 72%.^(1,2)

Sin embargo las explicaciones que fundamenten por qué la colonización con SGB en vagina y recto de embarazadas en ocasiones causa alteraciones perinatales y en otras no, son variadas y no concluyentes.⁽³⁾

Los reportes coinciden en mencionar que el serotipo III es el que presenta mayor virulencia^(23,24,25) y al que se le reconoce como causante de infección neonatal hasta en 90% de los casos, en comparación del resto de serotipos cuya participación es, en conjunto, del 10%⁽⁴⁾

En nuestro país se ha identificado al serotipo III, como el principal causante de infección neonatal invasiva, coincidiendo con la literatura internacional, en que este serotipo es el que tiene las mayores características de virulencia y que el porcentaje de aislamiento es mayor al que inicialmente se reportaba.⁽⁵⁾

MATERIAL Y MÉTODOS.

Objetivo. Establecer la fuerza de asociación entre la colonización genital de mujeres embarazadas con el serotipo III de SGB y el resultado neonatal adverso en comparación con serotipos (en su conjunto) de SGB diferentes al III.

Universo y muestra. Se estudiaron las cepas de SGB colecciónadas en el cepario del laboratorio de microbiología del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), a partir del año 1990 a julio del 2003, que correspondieran a mujeres embarazadas, las cuales se serotipificaron

por medio del método de Lancefield y Eagon⁽⁸⁾. Se utilizaron antisueros obtenidos de conejos, elaborados por el STATENS SERUM INSTITUM, Dinamarca para los serotipos Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII, para crear los grupos de estudio. Posteriormente mediante la revisión de los registros del laboratorio, se obtuvo el nombre, número de registro médico, fecha y sitio del aislamiento del SGB; para seleccionar los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Grupos de estudio. Se incluyeron a los productos de mujeres embarazadas con aislamiento SGB de cultivo vaginal o urocultivo, realizados durante el embarazo, con expediente clínico en archivo. Se excluyeron a pacientes con antecedentes de intervención quirúrgica cervical, diagnóstico prenatal de malformaciones fetales o que se hubiesen utilizado antimicrobianos, al menos 30 días antes de la resolución del embarazo.

Se definieron dos grupos, el de los expuestos en los que se consideraron a neonatos en cuyas madres se documentó aislamiento de SGB serotipo III y el de los no expuestos que fueron neonatos productos de mujeres embarazadas en las que se documentó SGB de cualquiera de los siguientes serotipos: Ia, Ib, II, IV, V y VI.

El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las diferentes variables epidemiológicas. La comparación entre grupos de variables continuas, se realizó a través de la prueba t de student.

En el caso de variables categóricas, la comparación se realizó a través de la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, dependiendo de los valores esperados en las tablas de 2 x 2.

Para estimar la fuerza de asociación se obtuvo el riesgo relativo con intervalos de confianza al 95% y Chi cuadrada con corrección de Yates.

Consideraciones éticas. El protocolo de investigación fue aprobado y avalado por los comités de investigación y de ética del Instituto Nacional de Perinatología.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 550 cultivos de SGB en el cepario del laboratorio de microbiología, de las cuales 276 (65%) de ellas correspondieron a bacterias aisladas de muestras clínicas obtenidas de mujeres embarazadas. Un total de 134 (41.6%) pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

Las muestras obtenidas fueron: 104 (77.6%) cultivos vaginales; 26 (19.4%) cultivos urinarios; y 4 (2.9%) tuvieron aislamiento en ambas muestras.

La distribución de los serotipos encontrados mostró las siguientes cifras: No tipificables 2 (1.5%); 51 (38.1%); Ib 20 (14.9%); II 8 (6%); III 43 (32.1%); IV 1 (0.7%); V 4 (3%); VI 5 (3.7%) no se encontraron cepas de los serotipos VII y VIII.

El promedio de edad materna fue de 25.7 años, con rango de 14 a 40 años; 68 de ellas (50.7%) fueron primigestas, 35 (25.4%) secundigestas, y 32 (23.8%) con tres gestas ó más.

En el grupo I un total de 26 pacientes (61.9%) se documentó RPM, mientras que en el grupo II, en 33 pacientes (35.8%) se documentó RPM.

Únicamente a 25 (18.6%) se les administró ampicilina como quimioprofilaxis intraparto,

CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS

Un total de 42 niños, nacidos de madres consideradas en el grupo I (25 del sexo femenino y 17 del sexo masculino) y 91 (48 del sexo femenino y 43 del sexo masculino) en el grupo II

La media en la edad gestacional de los recién nacidos fue de $35.9 \text{ SDG} \pm 0.7 \text{ SDG}$. En cuanto a la talla la media fue de 45.88 ± 0.84 ; el peso presentó una media de 2649 ± 84 gr.

Del total, 95 (70.8%) se consideraron de término y 39 (29.1%) pretérmino (tabla 1)

En cuanto al resultado de los cultivos del RN se dividieron de la siguiente manera: en el grupo de expuestos a 35 neonatos hijos de madres colonizadas no se le solicitaron o los cultivos resultaron negativos, 2 tuvieron el cultivo de sangre positivo y 5 tuvieron, tanto hemocultivo como cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo.

En el grupo de no expuestos a 88 pacientes no se les realizaron cultivos o fueron negativos, en 4 pacientes el hemocultivo fue positivo: no hubo líquidos cefalorraquídeos positivos.

Las cepas de SGB de los recién nacidos no fueron serotipificadas. En la tabla 2 se considera las

Tabla 1. Características del recién nacido

Característica	Grupo I	Grupo II
Edad gestacional	32.5 + 1.7	37.4 + 0.4
Peso (gr.)	2 197 + 175	2 885 + 86
Talla	41.8 + 2.2	47.7 + 0.6
Apgar 1		
0-6	09 (21.5%)	09 (09.7%)
7-10	33 (78.5%)	83 (90.3%)
Apgar 5		
0-6	05 (11.9%)	05 (05.4%)
7-10	37 (88.3%)	87 (94.6%)
Condición RN		
Sano	18 (52.4%)	65 (70.7%)
Sepsis	09 (21.4%)	05 (05.4%)
Otra	10 (23.8%)	16 (17.4%)
Muerte neonatal	01 (02.4%)	05 (05.4%)
Aborto	04 (09.5%)	01 (01.1%)

Tabla 2. Distribución del resultado neonatal, con respecto a los serotipos maternos

Sanos	2	40	14	4	18	1	1	3
Sepsis	0	2	1	0	09	0	2	0
Otra*	0	6	4	3	10	0	1	2
Muerte neonatal	0	3	1	1	01	0	0	0
Aborto	0	1	0	0	04	0	0	0
Total	2	52	20	8	42	1	4	5

*Enfermedades propias del recién nacido de índole no Infeccioso.

condiciones del neonato al nacimiento en relación con el serotipo materno encontrado.

Mediante el análisis bivariado se encontró que enfermedades concomitantes, el uso de antibióticos en la mujer colonizada o la presencia de otros microorganismos aislados, no influyeron en el desarrollo de la sepsis temprana, únicamente la presencia de SGB serotipo III y RPM (tabla 3)

DISCUSIÓN

En la actualidad la clasificación del SGB por medio de tipos capsulares ha desprendido nuevos serotipos que están siendo reconocidos a nivel mundial, es así como serotipos como el VI, VII y VIII, se han aislado de muestras clínicas de pacientes, dando así un cambio epidemiológico, en lo que hasta hace algunos años no se conocía. En nuestro país reportes de serotipificación realizadas ubican al serotipo Ia, como el más frecuente, aunque las cifras de

serotipo III han sido variable de un estudio a otro independientemente de la forma de extraer el antígeno capsular.⁽⁵⁻⁸⁾

Los nuevos serotipos comenzaron a describirse en diferentes regiones geográficas, el serotipo IV en Europa, el V en Estados Unidos y el VI, VII y VIII en Japón.⁽³²⁾ Particularmente en la muestra estudiada por nosotros, encontramos serotipos Ia, Ib, II, III, IV, V y VI, no encontramos por su parte serotipos VII y VIII. La novedad en este caso es el aislamiento del serotipo V y VI, que no habían sido descritos en nuestro país.

Los antecedentes de serotipificación en México, incluso en el mismo Instituto Nacional de Perinatología, donde Solórzano y colaboradores reportan haber encontrado serotipos Ia, Ia/c, Ib/c, II, raramente serotipo III, y hasta un 18.2% de cepas no tipificables. Explicando la diferencia de los aislamientos con otras regiones por la baja frecuencia de infección causada por este microorga-

Tabla 3. Riesgo relativo de los factores de riesgo encontrados en la muestra con relación a sepsis

sepsis			
Factor	RR	IC	p
Edad materna			
>35 años	0.9	0.2- 3.9	0.6
Serotipo III	5.5	2.0- 14	0.003
Otros Microorganismos	0.4	0.1 -1.5	0.1
No dar Tx vs SGB.	0.7	0.3- 1.92	0.5
Enfermedades maternas	1.1	0.4 - 3.0	0.7
RPM	4.2	1.47-12.5	0.003

nismo en nuestro país ⁵⁻⁸. En estos estudios llama la atención el alto porcentaje de cepas no tipificables, ya que en estudios como el de Walsch ⁽⁹⁾ lo reporta en 1%.

En nuestra muestra aunque no es representativa para considerarla en forma epidemiológica, por no ser el objetivo del estudio, el porcentaje de cepas no tipificables fue del 1.5%, similar al estudio referido con anterioridad.

Nuestro objetivo principal, fue encontrar el riesgo que tiene un recién nacido producto de madre colonizada con el serotipo III de SGB, de padecer infección sistémica, en comparación con las que están colonizadas por un serotipo diferente al III. En la actualidad se reconoce a este serotipo como el principal agente de sepsis neonatal temprana en varios países, y se reconoce como el serotipo con mayor capacidad de virulencia en comparación con el resto de los serotipos.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Nuestros hallazgos en particular, apoyan este argumento y el riesgo de sepsis por SGB serotipo III es mayor que el del resto de los serotipos, independientemente de coinfección o patología materna asociada.

La asociación entre *S. agalactiae* y el resultado neonatal adverso ha sido considerada desde los años 60's. En particular el parto pretérmino se ha señalado como una de las consecuencias de la infección por esta bacteria en la mujer embarazada.⁽²⁾

Las cifras de sepsis neonatal encontradas en 11 pacientes (8.5% de los casos), contrastan con las cifras bajas de uso de antibiótico quimioprofiláctico en estas pacientes; en la mayoría de ellas a pesar del aislamiento, no se consideró dicha acción.

El uso de tratamiento al momento de obtener el resultado del cultivo, sin uso posterior de quimioprofilaxis intraparto, no es en la actualidad la indicación recomendada por los organismos de salud, que dictan las normas a seguir.^(12,14)

CONCLUSIONES

1. En nuestro país puede hablarse de la existencia del serotipo V y VI, que no habían sido descritos con anterioridad.
2. No se encontraron en nuestra muestra cepas de los serotipos VII y VIII
3. El riesgo de infección temprana en hijos de madres colonizadas por el serotipo III de SGB, es mayor que la del resto de los serotipos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Baker CJ, and Edwards MS. 1995. Group B streptococcal infections, p. 980-1054. In J S Remington and J O Klein (ed.), *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa.
2. Baker C. Infecciones por Estreptococo del grupo B. *Clin Perinatol*, 1997; 1: 59-71
3. Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984; 14; 2: 69-70
4. Helming R, Uldbjerg, Borins J, Kilian M. Clonal analysis of *Streptococcus agalactiae* Isolated from Infants with Neonatal Sepsis or Meningitis and their Mothers and from Healthy Pregnant Women. *JID* 1993; 168: 904-909
5. Solórzano SF, Echaniz AG, Conde GC, Calderón JE, Arredondo GJ, Beltrán ZM. Cervicovaginal infection with Group B Streptococci among Pregnant Mexican women. *J infect Dis* 1989; 159: 1003-4
6. Solórzano SF, Diaz RR, Arredondo G J. Diseases caused by group B Streptococcus in México. *Ped Infect Dis J* 1990; 9: 66
7. Palacios CG, Eskew KE, Solórzano SF, Mattingly JS. Decreased Capacity for Type -Specific-Antigen Synthesis Accounts for High Prevalence of Nontypeable Strains of Group B Streptococci in Mexico. *J Clin Microbiol*. 1997; 35; 2923-2926
8. Narcio RM, Solórzano SF, Arredondo GJ, Calderón JE, Beltrán ZM. Etiología de la Infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas. *Ginec Obst Mex* 1989; 57: 41-46.
9. Walsh AJ, Hutchins S. Group B streptococcal disease: its importance in the developing world and prospect for prevention with vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 271-276.
10. Feng YC, Clemens DJ, Azimi HP, Regan JA. Capsular polysaccharide Types of Group B Streptococcal Isolates from neonates with Early-Onset Systemic infection. *JID* 1998; 177: 790-2
11. Reyna FJ 2004 Infección por *Streptococcus agalactiae*, p. 233-245. En Casanova R G, Ortiz IFJ, Reyna FJ (ed.), *Infecciones de Transmisión Sexual*, 1ra ed. Alfil, México DF.
12. Carrasco MI, Reyna FJ, Beltrán ZM, Segura CE, Ortiz IFJ, Figueroa DR. Perfil clínico y demográfico de pacientes Gineco-obstétricas colonizadas por *Streptococcus agalactiae*. *Ginec Obstet Mex* 2002; 70: 521-526.
13. Ortiz IFJ, Reyna FJ, Casanova RG, Villegas MMI. *Streptococcus agalactiae* importancia de la quimioprofilaxis en la prevención de la infección perinatal. *Enf Infec y Micro* 2004; 24 (4): 120-124.
14. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, Revised Guidelines from CDC. 2002; 51: RR11.