



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO

SERVICIOS DE FARMACIA, NEONATOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN PERINATAL

Implicaciones en el ámbito hospitalario



Iria Blanco Barca

TESIS DOCTORAL

Santiago de Compostela, 2007



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO

SERVICIOS DE FARMACIA, NEONATOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN PERINATAL

Implicaciones en el ámbito hospitalario

Memoria presentada por:

Iria Blanco Barca

Para optar al grado de

Doctor por la Universidad

de Santiago de Compostela

Santiago de Compostela, Septiembre 2007

DRA. DÑA. M^a ISABEL CADAVID TORRES, Catedrática de Farmacología, directora; DR. D. JOSE RAMÓN FERNÁNDEZ LORENZO, Especialista en Neonatología y DRA. DÑA. CARMEN MARÍA CADARSO-SUÁREZ, Catedrática de BioEstadística como codirectores.

Hacemos constar que la presente Memoria Titulada “ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN PERINATAL”, que presenta la Graduada en Farmacia IRIA BLANCO BARCA para optar al grado de Doctora, ha sido realizada con nuestra colaboración y dirección y, a su juicio, reúne los requisitos exigidos por la normativa vigente para la elaboración y presentación de Tesis Doctorales.

Y para que así conste, firman el presente informe en Santiago de Compostela, a 13 de Septiembre de 2007.

M^a I. Cadavid Torres

J. R. Fernández Lorenzo

C. M^a Cadarso Suárez

A mi hijo David
y a mis padres

Agradecimientos:

El trabajo expuesto es el resultado de la investigación realizada en colaboración entre el Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela y el Servicio de Farmacia, Neonatología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, bajo la dirección de la Dra. M^a Isabel Cadavid Torres, el Dr. Fernández Lorenzo y la Dra. Cadarso Suárez, a quienes deseo agradecer la oportunidad que me ofrecieron para iniciarme en la investigación, apoyándome con los medios técnicos y materiales, pero sobre todo con su amistad y confianza a lo largo de estos años.

Igualmente importante ha sido el apoyo, consejo y amistad de los especialistas en Neonatología Dr. Manuel Blanco García y Dra. Concheiro Guisán y del Obstetra Dr. Couceiro Naveira que de tantos apuros me han sacado en las muchas conversaciones que han mantenido conmigo sobre la infección perinatal, ofreciéndome sus amplios conocimientos y su tiempo siempre que se lo he pedido.

Especialmente quiero dar las gracias al catalizador estímulo y a la confianza del Dr. Isaac Arias Santos y la Dra. Mercedes González, que potencian, invirtiendo mucha energía, el afán investigador de todo el equipo.

A Manuela Fontanillo por su ayuda con la estadística, a Alberto González- Carreró y al Dr. Álvarez por los datos facilitados y por su buen talante para colaborar.

Agradezco también la ayuda inestimable de todos mis compañeros del Servicio de Farmacia y de los que fueron mis compañeros en la primera etapa de esta travesía, el equipo del Departamento de Farmacología de la USC,, en especial de Montse, Fernando, Pepo y Jose Manuel; y del personal de Archivos y de Codificación del

Complejo Hospitalario de Vigo, sobre todo de Susi y de Ana M^a Soto por su colaboración desinteresada. También la buena voluntad de muchos celadores del hospital que sin pedírselo me subían las historias clínicas con el fin de hacerme más fácil esta etapa tan dura de recogida de datos.

A todos aquellos amigos que hacen que la vida sea más hermosa y que me han dado ánimos los días en que se me hacía cuesta arriba: Manolo y Ana (mis padres), Oscar y Roberto (mis hermanos), Jose Manuel, Jose María, Sonsoles, Manena, Fini y Mingos, Pepe Carbalho, Adriana, Clara, Trini y Bea.

Por último a mi hijo David por su constante apoyo, alegría, paciencia... y por su amor.

ABREVIATURAS:

RN- Recién nacido

EGB- Estreptococo grupo B

VIH- Virus de la inmunodeficiencia humana

CAA- Corioamnionitis aguda

CPa-. Cumplimiento protocolo actual

CPp-. Cumplimiento protocolo previo

SF- Sufrimiento fetal

RPM- Rotura Prematura, Primaria ò Prolongada de las membranas

ROM- Rotura de membranas

PPROM- Rotura prematura de membranas

PROM- Rotura primaria ò prolongada de membranas

Ac- Anticuerpo

Ig- Inmunoglobulina

IF- Interferón

CDC- Centro de Control y prevención de enfermedades

CSD- Condición social desfavorable

APGAR- Test de valoración del recién nacido

SERGAS- Servicio Galego de Saúde

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos

Pa-. Protocolo actual

PCR-. Proteína C reactiva

Pp-. Protocolo previo

ÍNDICE

ABREVIATURAS:	I
ÍNDICE	II
1. Introducción	2
1.1. Infecciones perinatales	5
1.1.1. La infección neonatal	6
1.1.2. Septicemia neonatal (sepsis neonatal).....	10
1.1.2.1. Introducción.....	10
1.1.2.2. Epidemiología.....	11
1.1.2.3. Manifestaciones clínicas.....	13
1.1.2.4. Etiología	14
1.1.2.5. Tratamiento antimicrobiano	16
1.1.3. Infecciones perinatales (intranatales)	17
1.1.3.1. Criterios de inclusión de sepsis de transmisión vertical.....	19
1.1.3.2. Factores de riesgo de infección perinatal	20
1.1.3.3. Base inmunológica de la infección neonatal	32
1.1.3.4. Profilaxis.....	35
1.1.3.5. Características de la enfermedad neonatal por EGB	40
1.1.3.6. Cuestiones abiertas en la infección perinatal por EGB	41
2. Justificación, Hipótesis y Objetivos.	60
2.1. Justificación	60
2.2. Hipótesis	62
2.3. Objetivo general	63
2.4. Objetivos específicos	63
3. Material y métodos	67
3.1. Protocolos de actuación	67
3.1.1. Protocolo previo	68
3.1.2. Protocolo actual	70
3.2. Selección de la población	74
3.2.1. Protocolo previo	74
3.2.2. Protocolo actual	75
3.3. Procedimiento	75
3.3.1. Estudio epidemiológico	75
3.3.1.1. El estado de portadora de Estreptococo del grupo B, en mujeres parturientas que han sido atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde enero del año 2002 a diciembre del 2006, clasificado por tipo de parto. Comparativa con otros Hospitales públicos dependientes del Sergas.	75
3.3.1.2. Los resultados de los hemocultivos realizados a los neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que cumplen los criterios de selección del presente estudio, desde enero del año 1999 a diciembre del 2006.	76

3.3.2. Estudio Protocolos.....	76
3.3.2.1. Protocolo previo	78
3.3.2.2. Protocolo actual	80
3.4. Análisis de los datos.....	84
3.4.1. Análisis epidemiológico	84
3.4.1.1. El estado de portadora de Estreptococo del grupo B, en mujeres parturientas que han sido atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde enero del año 2002 a diciembre del 2006, clasificado por tipo de parto. Comparativa con otros Hospitales públicos dependientes del Sergas.	84
3.4.1.2. Los resultados de los hemocultivos realizados a los neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que cumplen los criterios de selección del presente estudio, desde enero del año 1999 a diciembre del 2006.	84
3.4.2. Análisis del seguimiento del protocolo y clasificación de los neonatos	85
3.4.2.1. Protocolo previo	85
3.4.2.2. Protocolo actual	86
3.4.2.3. Análisis de concordancia.....	98
3.4.3. Análisis de la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto.	98
3.4.3.1. Protocolo previo	98
3.4.3.2. Protocolo actual	98
3.4.4. Análisis de los casos de neonatos con hemocultivo positivo	99
3.4.4.1. Protocolo previo	99
3.4.4.2. Protocolo actual	99
3.4.5. Análisis de la influencia, en los neonatos tratados de la colonización materna, los factores de riesgo y la profilaxis materna intraparto.....	99
3.4.5.1. Protocolo previo	99
3.4.6. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo para dilucidar los menos discriminantes en la decisión de tratamiento de los neonatos.....	99
3.4.6.1. Protocolo previo	100
3.4.7. Análisis de la influencia de la colonización y de los factores de riesgo en la profilaxis materna.	100
3.4.7.1. Protocolo previo	100
3.4.7.2. Protocolo actual	101
3.4.8. Análisis en el caso de colonización materna positiva de la influencia de la profilaxis en la decisión de tratamiento de los neonatos. Análisis desglosando según el tipo de tratamiento de la madre durante el embarazo.....	101
3.4.8.1. Protocolo previo	101
3.4.8.2. Protocolo actual	101
3.4.9. Relación entre la colonización materna por EGB en el tercer trimestre y diversos factores	102
3.4.9.1. Protocolo previo	102
3.4.9.2. Protocolo actual	102
3.4.10. Duración del tratamiento con antibióticos en el grupo de neonatos que no siguen el protocolo.	102
3.4.10.1. Protocolo previo	102
3.4.10.2. Protocolo actual	102

3.4.11. Análisis del valor predictivo de la PCR como marcador de sepsis neonatal.	102
3.4.11.1. Protocolo previo	102
3.4.11.2. Protocolo actual	103
3.5. Tratamiento estadístico	103
4. Resultados y discusión	106
4.1. Análisis epidemiológico	106
4.1.1. Colonización Materna por EGB	106
4.1.2. Neonatal	107
4.2. Análisis del seguimiento del protocolo y clasificación de los neonatos	109
4.2.1. Protocolo previo	109
4.2.1.1. Análisis de cumplimiento de la antibioterapia	109
4.2.1.2. Análisis de cumplimiento del ingreso en la Unidad Neonatal	114
4.2.1.3. Análisis de cumplimiento de la realización de un hemograma y hemocultivo	114
4.2.2. Protocolo actual	115
4.2.2.1. Análisis de cumplimiento de la antibioterapia	115
4.2.2.2. Análisis de cumplimiento del ingreso en la Unidad Neonatal	122
4.2.2.3. Análisis de cumplimiento de la realización de un hemograma y hemocultivo	123
4.2.3. Análisis de concordancia	124
4.3. Análisis de la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto	125
4.3.1. Protocolo previo	125
4.3.2. Protocolo actual	125
4.4. Análisis de los casos de neonatos con hemocultivo positivo	126
4.4.1. Protocolo previo	126
4.4.2. Protocolo actual	128
4.5. Análisis comparativo en el grupo de neonatos tratados	129
4.5.1. Protocolo previo	129
4.6. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo en el tratamiento de los neonatos	134
4.6.1. Protocolo previo	134
4.6.1.1. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo menores	135
4.6.1.2. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo mayores	139
4.6.1.3. Análisis mediante regresión logística	141
4.7. Análisis de la influencia de la colonización y de los factores de riesgo en la profilaxis materna	142
4.7.1. Protocolo previo	142
4.7.1.1. Influencia de la colonización materna	142
4.7.1.2. Influencia de los factores de riesgo	145

4.8. Análisis en el caso de colonización materna positiva de la influencia de la profilaxis en la decisión de tratamiento de los neonatos. Análisis desglosando según el tipo de tratamiento de la madre durante el embarazo.....	147
4.8.1. Protocolo previo	147
4.9. Análisis de la colonización materna.....	150
4.9.1. Cálculo del porcentaje de la colonización materna por EGB en el tercer trimestre:.....	150
4.9.1.1. Protocolo previo	150
4.9.1.2. Protocolo actual	150
4.9.2. Relación entre colonización y diversos factores:	151
4.9.2.1. Relación entre colonización y diabetes:	151
4.9.2.2 Relación entre colonización y CSD (condición social desfavorable): .	152
4.9.2.3. Relación entre colonización y edad de la madre:	154
4.9.2.4. Relación entre colonización y número de hijos (paridad):.....	157
4.9.2.5. Relación entre colonización y edad gestacional (semanas de embarazo):	158
4.9.2.6. Relación entre colonización y RPM (rotura prolongada de membranas):	159
4.9.2.7. Relación entre colonización por EGB y colonización por otras bacterias.	161
4.9.2.8. Relación entre colonización y peso del neonato:	165
4.10. Duración del tratamiento con antibióticos en el grupo de neonatos que no siguen el protocolo.	166
4.9.10.1. Protocolo previo	166
4.9.10.2. Protocolo actual	167
4.11. Análisis del valor predictivo de la PCR como marcador de sepsis	168
4.9.11.1. Protocolo previo	168
4.9.11.2. Protocolo actual	168
5. Conclusiones	172
Bibliografía	175
Anexo	192

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

El estudio de las infecciones sistémicas en el periodo neonatal sigue constituyendo uno de los campos de la medicina actual que ofrece más dificultades diagnósticas y es de gran interés, ya que en los Servicios de Neonatología continúan siendo frecuentes y son causa de importante mortalidad neonatal (López Sastre JB et al., 1994).

Existen muchos temas sometidos a debate en relación con la sepsis neonatal y consideramos de indudable actualidad el análisis de los protocolos de profilaxis antibiótica materna intraparto y de tratamiento empírico del recién nacido.

En la etiología de las infecciones perinatales se han observado modificaciones a través de la historia, probablemente secundarias a los cambios en la ecología microbiana del canal del parto. En las últimas dos décadas predominan como agentes etiológicos las bacterias grampositivas (sobre todo *Streptococo* beta-hemolítico del grupo B: *Streptococcus agalactiae*, EGB) y dentro de los gramnegativos *Escherichia coli*. En los últimos años parece observarse un tímido resurgimiento del neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) y la aparición de gérmenes poco habituales en el espectro etiológico de la infección neonatal como *Haemophilus influenzae*.

Por el contrario, ha desaparecido casi por completo una de las bacterias que con más frecuencia provocaba formas graves de infección neonatal en los años setenta, *Listeria monocytogenes*.

Una amplia gama de factores predisponen a este tipo de infecciones tales como: el estado de salud de la madre, la situación nutricional del feto, la integridad de las membranas fetales y su grado de madurez en el momento del parto etc.

Aunque la incidencia de infección bacteriana demostrada es baja (0,5-5/1.000 RN vivos), un porcentaje elevado de todos los RN (4-10%) es

ingresado en una unidad neonatal y evaluado para descartar un posible proceso infeccioso.

Los antibióticos son prescritos en aproximadamente el 60% de los neonatos admitidos en las Unidades Neonatales. Este desfase entre infecciones “reales” y uso de antibióticos es consecuencia de los diagnósticos de “riesgo y/o sospecha de infección”. Diríamos que es la respuesta del Pediatra ó Neonatólogo al desafío con exigencia de respuesta inmediata que supone enfrentarse en la labor diaria al neonato enfermo. La exigencia de respuesta armada –en este caso generalmente con antibióticos- se basa en el sentimiento-conocimiento de que en el caso de infección cierta, si no se inicia el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad, incluso antes de disponer del hemocultivo, la evolución de la infección aguda es muy rápida y muy severa ya que durante el período fetal y neonatal el crecimiento celular y la diferenciación orgánica alcanzan ritmos muy elevados, haciendo que el neonato pueda sufrir lesiones permanentes (riesgo de secuelas entre un 20 y un 30%) provocando trastornos devastadores que pondrían en peligro la vida del recién nacido, con una mortalidad que en la década de 1970 alcanzaba el 50% y que se ha reducido al 4-5% como resultado de los avances en neonatología (Edwards et al., 2001; Andreu A et al., 2003; Juncosa T et al., 1998; López Sastre JB et al., 2000; Schrag SJ et al., 2000.)

Ante este bagaje se ha impuesto la costumbre de “tratar precozmente” y esta actitud puede ser considerada prudente, aunque implica actuar en el borde del abuso.

La infección perinatal producida por el Estreptococo grupo B (EGB) representa una de las principales causas de morbimortalidad neonatal, en forma de sepsis, neumonía y meningitis. Existen dos formas de presentación de la enfermedad por EGB en neonatos: la enfermedad de inicio precoz (primera semana de vida) y la enfermedad de inicio tardío (de la segunda semana hasta los tres meses de vida). La primera se relaciona con la transmisión vertical de EGB de la madre colonizada, pudiendo adquirirla el feto/recién nacido durante el proceso del parto ó poco antes de éste. El germen

responsable de la misma se encuentra localizado en el canal del parto con reservorio en el recto y, como en muchas ocasiones no provoca sintomatología clínica en la embarazada ni en los primeros momentos de la vida del feto, a veces resulta difícil prever el riesgo al que va a estar sometido el neonato.

Por todo ello, para prevenirlo es necesario tanto realizar una buena profilaxis intraparto de la madre (CDC, 1997; Boyer et al., 1983), como actuar lo más rápidamente posible en los casos de riesgo y/o sospecha de infección perinatal (Lannering et al., 1983). Para que este tratamiento sea adecuado y pertinente es indispensable usar bien los antibióticos, es decir, utilizarlos en aquellos casos en los que resulte imprescindible, para no caer en el abuso que a veces se suele hacer de estos medicamentos.

En 1996 el "Center for Diseases Control-CDC" americano promocionó y coordinó una política de consenso para la prevención de la enfermedad perinatal (CDC, 1996), en la que participaron el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y otras organizaciones profesionales. Realizaron un protocolo de actuación, en el que se plasma la estrategia a seguir para estandarizar la actuación de los ginecólogos y neonatólogos en la prevención de este proceso infeccioso. En 1998 surgió en España un documento de consenso entre la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y de Neonatología, avalado por las Sociedades Españolas de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de Quimioterapia, "Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por Estreptococo grupo B" (Prog Obstet Gynecol 1998; 41: 431-435), donde aparecen recogidas unas pautas para prevenir la infección perinatal. Son normas de aplicación nacional y se basan en los datos epidemiológicos de España, muy parecidos a los de EEUU, y en la frecuencia con que se presenta la enfermedad. Estas normas son, con algunas modificaciones, semejantes a las de la CDC americana. Estas recomendaciones supusieron un cambio importante en la práctica obstétrica para la prevención de esta infección en España y han producido una caída en su incidencia.

A pesar de que las recomendaciones del documento continúan siendo válidas, las sociedades participantes, han considerado posteriormente realizar actualizaciones de estas recomendaciones, el "Center for Diseases Control-CDC" en el año 2002 (CDC, 2002) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y de Neonatología junto con la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, en el año 2003.

Este estudio se ha centrado en el seguimiento de dos protocolos diferentes, que se han utilizado en la Unidad de Obstetricia y Neonatología del Hospital Xeral de Vigo (SERGAS), donde se ha realizado el presente trabajo.

El primero (protocolo previo) era una síntesis elaborada con las recomendaciones del Manual de Cuidados Neonatales Cloherty y con las recomendaciones de la CDC 1996. El nuevo protocolo basado en las recomendaciones de la SEGO 2003 fue implantado como consecuencia de la detección del abuso e inadecuación de la antibioterapia que se venía realizando en el tratamiento empírico antibiótico al RN y con el objetivo de adecuar una praxis que incluyera las nuevas propuestas nacionales.

La generalización del uso de estas pautas o la utilización no adecuada de las mismas, puede generar un aumento de infecciones por gérmenes resistentes a determinados antibióticos, fundamentalmente si se tiene en cuenta la variabilidad de la tendencia etiológica de esta enfermedad. Sin embargo el buen seguimiento de un protocolo apropiado evitaría el abuso de antibióticos.

1.1. Infecciones perinatales

Antes de analizar las infecciones perinatales, las cuales están directamente implicadas en este estudio, se describirán de forma general la

infección neonatal (S. Salcedo Abizanda, 2001) y la sepsis neonatal, que es una forma de afectación sistémica de la infección neonatal.

1.1.1. La infección neonatal

Cuando se produce la infección del feto y/o recién nacido, su espectro clínico es variable y oscila entre lesiones localizadas (el ejemplo más conocido es la oftalmía neonatorum por gonococo) hasta formas de afectación sistémica generalizada (infecciones congénitas, septicemias bacterianas perinatales)

La clínica de las infecciones neonatales es con frecuencia inespecífica y, en ocasiones, casi inaparente, lo que exige al médico que valora a un recién nacido enfermo que, salvo que la etiología del cuadro que aflige al neonato sea clara, sospeche siempre la posibilidad de que éste sea secundario a una infección. Los diferentes aspectos (clínicos, etiológicos, diagnósticos ó terapéuticos) de la enfermedad infecciosa neonatal dependerán en gran parte del tipo de septicemia al que nos estemos refiriendo.

Existen diversos criterios de clasificación que hacen referencia fundamentalmente a:

- La vía de adquisición de la infección
- El momento en el que se produce el contagio
- La edad pre/posnatal en que se manifiesta la enfermedad
- El agente etiológico de la infección

VIA DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

- **Transmisión vertical.** Comprende todas aquellas infecciones que transmite la madre al feto/recién nacido durante los procesos inherentes a la maternidad (embarazo, parto y lactancia) por lo que no se deben excluir algunas infecciones que se transmiten después de haber terminado el parto (por ej, VIH durante la lactancia). Algunas infecciones transmitidas verticalmente pre, intra ó perinatalmente pueden manifestarse clínicamente mucho más tarde de la finalización del período neonatal (28 días de vida). Recordemos a este respecto las formas tardías (meningitis, osteoartritis) de las infecciones perinatales provocadas por algunas de las bacterias transmitidas desde el canal del parto (Estreptococo beta-hemolítico del grupo B, Escherichia coli)
- **Transmisión horizontal.** Comprende todas aquellas infecciones que el recién nacido desarrolla tras el nacimiento por contagio a partir de personas u objetos de su entorno (excepto las adquiridas de su madre durante las actividades inherentes a la maternidad: lactancia).

Dentro de ellas ocupan un lugar fundamental las infecciones nosocomiales.

MOMENTO DEL CONTAGIO

- **Infecciones prenatales.** Son las que padeciéndolas la madre (clínica o subclínicamente) durante el embarazo, se transmiten al embrión ó al feto por vía transplacentaria. La gran mayoría de las infecciones que presenta la gestante afectan a los tractos respiratorios superiores ó gastrointestinales y se autolimitan espontáneamente ó son rápidamente controladas con un tratamiento adecuado.

Sin embargo, en otras ocasiones (y dependiendo fundamentalmente del agente etiológico), el germen invade el torrente sanguíneo y, si la respuesta inmunológica de la madre no

lo impide, puede provocar la infección embrionaria ó fetal. Evidentemente todas las infecciones prenatales entran en el epígrafe de infección por transmisión vertical.

- **Infecciones perinatales o intranatales.** Son las que adquiere el feto/ recién nacido tras contagiarse durante el proceso del parto ó poco antes de éste. No es infrecuente que al mismo tiempo existan situaciones clínicas que, complicando el embarazo, favorezcan el desarrollo de la infección fetal/neonatal (corioamnionitis materna, rotura prolongada de membranas ovulares, infección urinaria materna). Los gérmenes responsables de estas infecciones se encuentran en el canal del parto, donde llegan desde el recto (verdadero reservorio de las bacterias de transmisión vertical perinatal) ó desde la sangre y las secreciones genitales maternas (VIH, virus de hepatitis B,..). En la mayoría de las ocasiones la presencia del germen en el canal del parto no provoca lesiones ni sintomatología clínica en la embarazada que anuncien el riesgo al que va a estar sometido el feto/recién nacido.

- **Infecciones posnatales.** Son las adquiridas durante el período neonatal, excepcionalmente por transmisión vertical (lactancia) y casi siempre horizontal a partir del entorno del paciente.

EDAD EN LA QUE SE PONE DE MANIFIESTO LA CLÍNICA

- **En infecciones prenatales.** Pueden ser diagnosticadas prenatalmente si provocan signos clínicos que se puedan detectar (lesiones viscerales, retraso en el crecimiento intrauterino, etc...)

Aunque lo más frecuente es que las manifestaciones clínicas se detecten durante el período neonatal, e incluso, que puedan pasar inadvertidas durante éste y manifestarse posteriormente (a veces años después del nacimiento).

- **En infecciones perinatales.** Se distinguen:
 - **Formas de inicio muy precoz.** Corresponden a las formas más graves de infección perinatal, de inicio casi siempre intrauterino.
 - **Formas de inicio precoz.** Se presentan durante los tres primeros días de vida, aunque algunos autores catalogan dentro de este grupo las que se inician durante la primera semana de vida posnatal.
 - **Formas de inicio tardío.** Lo hacen después de los 4-7 días de vida.
- **En infecciones posnatales.** Son siempre de inicio tardío (más de 3 días de vida) y pueden corresponder a infecciones de transmisión vertical (lactancia) u horizontal (adquiridas en la comunidad ó nosocomiales).

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NEONATALES

- **Etiología de las infecciones prenatales, congénitas.** Se ha asistido a la casi desaparición, al menos en los países desarrollados, de algunos gérmenes y ello ha sido consecuencia de la implantación sistemática de nuevos métodos de detección (estudio sistemático pre y/o posconcepcional de las gestantes), de pautas de inmunización de la población en general y de tratamiento eficaz de algunas infecciones de transmisión vertical prenatal.
- **Etiología de las infecciones perinatales.** Se han observado modificaciones a través de la historia, probablemente secundarias a los cambios en la ecología microbiana del canal del parto. En la década de 1930 a 1940 el microorganismo etiológico predominante fue el *Streptococo beta-hemolítico*, reemplazado en la década de 1950 por el *Staphylococcus aureus* de grupo I. En las últimas décadas (López Sastre JB et al., 1997) predominan como

agentes etiológicos las bacterias grampositivas (sobre todo el Estreptococo beta-hemolítico del grupo B: Streptococcus agalactiae, EGB) y dentro de los gramnegativos Escherichia coli. En los últimos años parece observarse un tímido resurgimiento del neumococo (Streptococcus pneumoniae) (Alba Romero et al., 2001) y la aparición de gérmenes poco habituales en el espectro etiológico de la infección neonatal como Haemophilus influenzae (Kinney JS et al., 1993). Por el contrario ha desaparecido casi por completo una de las bacterias que con más frecuencia provocaba formas graves de infección neonatal en los años setenta, Listeria monocytogenes.

Los índices de prevalencia de un patógeno bacteriano específico varían de una sala de lactantes a otra, y pueden volver a cambiar de forma abrupta en cualquier unidad.

- **Etiología de las infecciones posnatales.** La mayor supervivencia de los pacientes más inmaduros junto con una mayor agresividad e invasividad de las técnicas de monitorización y terapéutica han comportado una mayor incidencia de infecciones en el área de hospitalización sobre todo en las zonas de cuidados intensivos. Los gérmenes responsables dependerán de cada centro (patología atendida, antibiótico terapia utilizada, etc.) pero fundamentalmente son grampositivos (Staphylococcus aureus y epidermidis), gramnegativos (Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas, etc.) y hongos (Candida sp.)

1.1.2. Septicemia neonatal (sepsis neonatal)

1.1.2.1. Introducción

Los términos sepsis y septicemia se usan indiferentemente y no están muy bien definidos. A diferencia de la bacteriemia (BTA)- presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, sin considerar enfermedad asociada- la

septicemia es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas sistémicos de infección, acompañado por BTA. La BTA puede progresar a septicemia dependiendo de las manifestaciones fisiopatológicas y clínicas. Sin embargo la septicemia (el síndrome clínico), también llamado sepsis clínica puede existir igualmente sin BTA: por ejemplo, la sepsis con cultivos negativos asociada a pielonefritis ó neumonía, secundaria a endotoxemia.

La sepsis es la infección neonatal grave más frecuente, se desarrolla en lactantes menores de un mes de vida que muestran enfermedad clínica y tienen generalmente hemocultivos positivos. La presencia de manifestaciones clínicas distingue este trastorno de la bacteriemia transitoria observada en algunos recién nacidos sanos. En la actualidad los criterios de sepsis neonatal deben consistir en la demostración de una infección en un recién nacido acompañada de un cuadro generalizado grave en el que se descarta o es poco probable una explicación no infecciosa para las alteraciones fisiopatológicas existentes.

La incidencia de sepsis neonatal está entre 1 y 4 casos por 1.000 nacidos vivos (Siegel et al., 1981), para los lactantes a término y prematuros, respectivamente. Entre los lactantes de muy bajo peso al nacer que sufren una hospitalización prolongada, la incidencia aumenta espectacularmente a 300 por cada 1.000 lactantes. Estas cifras de incidencia varían entre las diferentes salas de neonatología y dependen de las condiciones que predispongan al niño a la infección.

1.1.2.2. Epidemiología

La susceptibilidad del huésped, los factores socioeconómicos, los cuidados obstétricos, la sala de RNs, la salud y la alimentación de la madre, se consideran importantes en la patogenia de la sepsis neonatal. La mayor parte de estos factores, son vagos y difíciles de definir en términos que pueden ser fácilmente medidos. Por otra parte, otros estudios han demostrado que los neonatos que desarrollan sepsis, particularmente la de comienzo temprano,

normalmente tienen una historia de uno ó más factores de riesgo importantes asociados con el embarazo y el parto.

Existen muchos factores que predisponen a las enfermedades bacterianas neonatales (Mc Cracken et al., 1966; Overall et al., 1970; Bergqvist et al., 1979), y son: edad y paridad de la madre, cuidado prenatal, sexo del lactante, edad gestacional (Kagan et al., 1949), bajo peso al nacer, hipoxia fetal, anomalías congénitas y defectos inmunitarios (Bradley et al., 1985; Gladstone et al., 1990; Hervás et al., 1993; Linder et al., 1995; Stoll et al., 1996)... Las complicaciones perinatales maternas como infecciones en el momento del parto, parto traumático ó séptico, rotura de placenta, placenta previa, toxemia materna, rotura prematura de las membranas, rotura prolongada de membranas y corioamnionitis incrementan la incidencia de septicemia neonatal. Las anomalías congénitas que producen una rotura de las barreras anatómicas ó alteraciones del sistema inmunológico predisponen a la infección.

La septicemia parece ser más frecuente en los lactantes varones (Ziai M and Haggerty R.J., 1958; Dyggve H., 1963; Yu et al., 1963) pero no entre los infectados intraútero. Washburn y cols. estudiaron las infecciones del feto y del RN (Washburn et al., 1965). La incidencia de infección intrauterina, era aproximadamente igual en ambos sexos. En contraste, la sepsis bacteriana y la meningitis durante el parto ó en las Unidades Neonatales (UN) eran significativamente más comunes en varones. El usual predominio masculino ha sugerido la posibilidad de un factor vinculado al sexo en la susceptibilidad del huésped. Una hipótesis para explicar esta diferencia es un gen localizado en el cromosoma X e involucrado con la función del timo, que codifica los factores que regulan la síntesis de inmunoglobulina; por tanto, la presencia de dos cromosomas X produce mayor diversidad genética a las defensas inmunológicas femeninas, facilitándose así una mayor resistencia a la infección. La base inmunológica para la mayor supervivencia de las niñas fue revisada por Purtillo y Sullivan (Purtillo et al., 1979).

En los últimos años, el equipo de ventilación y los aparatos de control del neonato han hecho posible tratar a los lactantes graves con más eficacia. Sin embargo, estos aparatos han actuado como fómites de microorganismos relativamente no patógenos, que pueden ocasionar una infección nosocomial. La frecuencia de estas infecciones varía y suele ser esporádica. Puede resultar difícil reconocer estas infecciones oportunistas debido a la grave enfermedad subyacente que requiere tratamiento intensivo y al uso frecuente de agentes antimicrobianos en estos niños.

Las cifras considerables de mortalidad y morbilidad asociadas con la infección bacteriana del recién nacido han impulsado a múltiples investigadores a desarrollar métodos de evaluación del riesgo.

1.1.2.3. Manifestaciones clínicas

Los primeros signos y síntomas de septicemia no son específicos y suelen reconocerse únicamente por la madre ó la enfermera. El niño recién nacido responde a una gran variedad de estímulos nocivos (infecciosos, metabólicos, respiratorios, traumáticos) con un repertorio limitado de reacciones estereotipadas. Como consecuencia, muchas de las manifestaciones de la sepsis aparecen por igual en la hipoglucemia, hipocalcemia, hipoxemia y afectaciones hemolíticas. La mayor parte de las enfermedades infecciosas de los lactantes no pueden distinguirse de otras enfermedades neonatales sobre una base meramente clínica. Los síntomas y signos fundamentales de la sepsis se relacionan con desequilibrios de temperatura, con hiper ó hipotermia transitoria, taquipnea, vómitos ó diarrea y falta de ganas de comer (Smith et al., 1956; Nyhan et al., 1958; Mc Cracken et al., 1966, Dunham and E.C., 1993).

Ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia... son signos tardíos y suelen denotar un mal pronóstico.

Aunque es una tentación recomendar un tratamiento para septicemia en todos los lactantes con manifestaciones clínicas inespecíficas, esto es tan difícil como innecesario en muchos casos. Una historia completa y un examen físico,

unidos a la experiencia clínica, son las mejores guías para determinar la extensión del tratamiento. Si existen dudas, se debe obtener un cultivo.

1.1.2.4. Etiología

En las últimas décadas se ha producido un cambio en la preponderancia de los microorganismos responsables de la septicemia y meningitis neonatales (Nyhan et al., 1958; Mc Cracken et al., 1966, Gluck et al., 1966; Freedman et al., 1981; Dunham and E.C., 1993). En los decenios de 1930 y 1940, el organismo predominante era el *Estreptococo* beta-hemolítico del grupo A. En los años de 1950 éste se vio reemplazado por *Staphylococcus aureus* fagotipo I y por los organismos coliformes. Desde el final de los años 50 hasta el momento actual, *E.coli* y los *Estreptococos* beta-hemolíticos del grupo B han sido los responsables de, aproximadamente, el 60 al 70% de todas las infecciones. Los índices de prevalencia de un patógeno bacteriano específico varían de una sala de lactantes a otra, y pueden volver a cambiar de forma abrupta en cualquier unidad. El conocimiento de las bacterias más corrientemente aisladas en una sala de recién nacidos ó unidad de cuidados intensivos, junto con las susceptibilidades antimicrobianas de estos microorganismos, es inestable en el tratamiento de una sepsis neonatorum sospechada.

Tabla 1.1 - Causas bacterianas de infecciones neonatales sistémicas

BACTERIAS	COMIENZO TEMPRANO	COMIENZO TARDÍO Origen materno	COMIENZO TARDÍO Nocosomial	COMIENZO TARDÍO Adquirida en la comunidad
GRAM +				
Enterococos	+		++	
Estreptococo del Grupo B	+++	+	+	+
L.monocytogenes	+	+		
Otros Estreptococos	++			+
Staphylococcus aureus	+		++	+
Staphylococcus coagulasa –	+		+++	
Streptococcus pneumoniae	+			++
Streptococcus viridans	+		++	
GRAM –				
Bacteroides	+		+	
Campylobacter	+			
Citrobacter			+	+
Enterobacter			+	
Escherichia coli	+++		+	++
Haemophilus influenzae	+			+
Klebsiella			+	
Neisseria gonorrhoeae	+			
Neisseria meningitidis	+		+	
Proteus			+	
Pseudomonas			+	
Salmonella		+		+
Serratia			+	

Existen una serie de gérmenes que se pueden aislar en los hemocultivos del recién nacido y que en un principio no deben considerarse responsables de sepsis, sino como contaminantes, entre ellos: *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus*. (Salcedo Abizanda S y R. Gonzalo de Liria ,1996)

A raíz de la aparición de las pautas de profilaxis de la infección perinatal por EGB (en España existe un documento consenso de la Sociedad Española de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, 1998; actualizado en el año 2003) se piensa que la generalización en el uso de estas pautas puede dar como resultado un incremento de las infecciones por gérmenes resistentes a ampicilina ó penicilina. La tendencia etiológica de la sepsis vertical en nuestro país parece dirigirse al descenso de los Gram positivos e incremento de los Gram negativos, con una disminución de los EGB y un aumento de los E.coli (Coto Cotallo GD et al., 1999).

1.1.2.5. Tratamiento antimicrobiano

Una vez que se ha identificado el microorganismo y se ha establecido su sensibilidad a los antibióticos, se debe seleccionar el (los) fármaco(s) más adecuado(s). Para la mayoría de las enterobacterias gramnegativas se debe usar una cefalosporina de 3ª generación. Frente a los enterococos debe emplearse una penicilina más un aminoglucósido, ya que esta combinación ha demostrado un efecto sinérgico sobre muchas cepas. La ampicilina sólo es un tratamiento adecuado para las infecciones por *L. monocitogenes*. Para las infecciones por anaerobios puede usarse la clindamicina ó el metronidazol.

El tratamiento se prolongará durante un total de 10-14 días, ó como mínimo 5-7 días una vez que se haya obtenido una respuesta clínica en pacientes con bacteriemia no complicada. El hemocultivo realizado 24-48 horas después de comenzar el tratamiento deberá ser negativo. Si es positivo, podrá ser indicado un cambio en el tratamiento y habrá que considerar la posibilidad de un catéter infectado, un absceso oculto, unos niveles de antibióticos

subterapéuticos, ó la existencia de microorganismos resistentes. Si la sepsis está complicada por una meningitis por EGB, el tratamiento deberá prolongarse durante 14-21 días.

El médico debe decidir sobre el subsecuente curso de la terapia en los RNs que fueron tratados por sepsis presumida y cuyos resultados de cultivos bacterianos fueron negativos. Han sido propuestos varios algoritmos y criterios para responder a la necesidad de establecer orientaciones para la discontinuidad de terapia antibiótica en neonatos con infección sospechada (Squiere et al, 1982). Si el RN se encuentra bien y hay razón para creer que la infección era poco probable, el tratamiento puede ser suspendido después de un intervalo que tendría en cuenta el crecimiento bacteriano en hemocultivo. Si la condición clínica del RN permanece precaria y hay sospecha de proceso infeccioso, la terapia debería continuar como perfilada para sepsis bacteriana confirmada, a menos que se evidencie otro diagnóstico.

1.1.3. Infecciones perinatales (intranatales)

Se centrará la atención sobre este apartado, dado que el tratamiento empírico del recién nacido en espera del hemocultivo, se administra en prevención de este tipo de infección.

Durante la gestación y hasta la rotura de membranas, el niño está bien protegido de los microbios por las membranas corioamnióticas, la placenta y por factores antibacterianos poco conocidos presentes en el líquido amniótico. Es en la mayor parte de los casos durante el proceso del parto, ó antes si se rompen las cubiertas ovulares ó debido a una corioamnionitis con membranas íntegras, cuando el feto/recién nacido (RN) queda bruscamente expuesto a una gran variedad de agentes microbianos presentes en el canal del parto que son potencialmente patógenos. Este encuentro inicia la colonización de las vías respiratorias y conducto intestinal. A pesar de la relativa inmadurez de sus mecanismos inmunitarios, los recién nacidos, por lo general, superan con éxito esta prueba de fuego y los microorganismos no suelen atravesar la barrera

cutáneo-mucosa (piel, mucosa del tracto digestivo, mucosa del tracto respiratorio superior)

La mayoría de los neonatos establecen su flora microbiana sin incidentes, pero algunos lactantes desarrollan enfermedad causada por uno de estos microorganismos. Los factores que contribuyen a convertir la colonización en enfermedad no se conocen completamente.

A pesar de todos los avances experimentados en su diagnóstico y tratamiento, la patología infecciosa neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en este período de la vida (sobre todo en el recién nacido prematuro)

Aún reconociendo que la incidencia de infección bacteriana demostrada es baja (0.5-5/1.000 RN vivos) un porcentaje elevado de todos los RN (4-10%) es ingresado en una unidad neonatal y evaluado para descartar un posible proceso infeccioso. El riesgo real de infección y los tipos de gérmenes que pueden hallarse están influidos por una amplia gama de factores interactivos, que incluyen el estado de salud de la madre y la susceptibilidad frente a agentes específicos, la existencia de un estado nutricional fetal y neonatal adecuado, la integridad de las membranas fetales y el grado de madurez en el momento del parto. Además en el caso de infección cierta, si no se inicia el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad infecciosa, ésta puede progresar rápidamente debido a que el crecimiento celular y la diferenciación orgánica alcanzan sus ritmos más elevados durante el período fetal y neonatal, volviendo al huésped especialmente susceptible a sufrir lesiones permanentes en el caso de que ocurra un proceso infeccioso provocando efectos devastadores e incluso la muerte del neonato. Por ello, en la mayoría de los casos de riesgo y/o sospecha de infección perinatal, los recién nacidos suelen acabar recibiendo tratamiento antibiótico.

1.1.3.1. Criterios de inclusión de sepsis de transmisión vertical

Para considerar que la patología que afecta a un neonato se incluye en el diagnóstico de:

A) SEPSIS DEMOSTRADA.- Ha de reunir todos los requisitos siguientes:

- ≤ 72 horas de vida*
- Clínica y biología de sepsis
- Hemocultivo positivo a germen patógeno

*En RN > 72 horas para considerar SEPSIS VERTICAL han de reunir todos los requisitos siguientes:

- Factores de riesgo de infección vertical
- Clínica y biología de sepsis
- Hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical
- Ausencia de datos sugerentes de infección nosocomial

B) SEPSIS CLÍNICA.- Ha de reunir todos los requisitos siguientes:

- < 72 horas de vida
- Existencia de factores de riesgo de transmisión vertical
- Administración de antibióticos intraparto (no excluyente)
- Clínica y biología de sepsis
- Hemocultivo negativo

C) BACTERIEMIA.- Ha de reunir todos los requisitos siguientes:

- < 72 horas de vida
- Existencia de factores de riesgo de transmisión vertical
- No clínica ni biología de sepsis
- Hemocultivo positivo a germen típico de transmisión vertical

1.1.3.2. Factores de riesgo de infección perinatal

A partir del canal del parto se pueden transmitir infecciones mediadas por virus (citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis B, papovirus, virus del herpes simple) y sobre todo bacterias (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y enterococos, entre otras). El verdadero reservorio de las bacterias que colonizan el canal genital es el recto, a partir del cual alcanzan las mucosas del tracto genital. La trascendencia de la colonización no estriba sólo en que son capaces de transmitirse verticalmente al feto y/o recién nacido, sino que también son capaces de provocar complicaciones infecciosas en la madre (endometritis y sepsis posparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo (corioamnionitis, rotura de las membranas ovulares y amenaza de parto prematuro)

Todas estas situaciones se engloban en el concepto de “factores obstétricos que comportan un riesgo de infección para el feto y/o el recién nacido”.

Al abordar el tema de la epidemiología de la infección bacteriana perinatal de transmisión vertical y la importancia que en ella desempeñan los factores obstétricos de riesgo (Baker CJ, 1973; Pass MA et al., 1979; Ancona RJ et al., 1980) hay que remarcar un hecho que puede ser de capital importancia: en más de la mitad de los recién nacidos afectados de un cuadro de infección sistémica, sea cual fuere su edad gestacional, no existen antecedentes

obstétricos que favorezcan y anuncien el desarrollo del proceso séptico (S Salcedo Abizanda, 2001).

Deben entenderse como factores de riesgo de infección perinatal las circunstancias obstétricas que se asocian a una incidencia significativa de infección bacteriana en la madre, el feto y/o recién nacido. Los factores de riesgo que deben ser buscados en la anamnesis, son:

A. CRECIMIENTO EN EL CULTIVO VAGINAL DE UN GERMEN SUSCEPTIBLE DE TRANSMITIRSE VERTICALMENTE AL FETO Y/O RECIÉN NACIDO ANTES Y/O DURANTE EL PROCESO DEL PARTO.

Se refiere exclusivamente a las bacterias de transmisión vertical perinatal (fundamentalmente *Streptococcus agalactiae*= Estreptococo beta-hemolítico del grupo B= EGB y *Escherichia coli*), desconsiderando aquellos gérmenes cuya profilaxis está fuera de discusión (*Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple, virus de la hepatitis B, VIH y *Candida albicans*).

Estreptococo del grupo B

El factor predictivo más importante de la infección invasora por EGB en el recién nacido es la exposición al germen en el aparato genital femenino (Baker CJ and Barret FF, 1973; Franciosi et al., 1973; Pass SM et al., 1979; Smaill F, 1999). Parece que uno de los factores determinantes en el desarrollo de la infección neonatal es la existencia de bajos niveles séricos maternos de anticuerpos específicos frente a EGB (inferiores a 2 microg/ml) (Baker CJ and Kasper DL., 1976). El feto/ recién nacido no dispondrá de suficiente inmunidad específica adquirida por el paso transplacentario de Anticuerpos y ello facilitará el desarrollo de la infección. La madre en cuyos antecedentes existe un neonato afecto de septicemia por EGB presenta el máximo riesgo de que en un futuro hijo desarrolle una sepsis neonatal, pues tampoco desarrollará valores suficientes de Anticuerpos en el nuevo embarazo.

En los años 70, cuando los *Estreptococos* del grupo B de Lancefield adquirieron importancia como gérmenes patógenos neonatales, se observó un incremento paralelo en la bacteriemia posparto. Se calcula que las infecciones por EGB contribuyen con 10-20% de los hemocultivos positivos en mujeres que ingresan a servicios obstétricos (Ledger WJ et al, 1975; Baker CJ and Kasper DL, 1976; Anthony et al., 1977; Badri et al., 1977; Anthony et al, 1978; Faro S, 1981). El reconocer la magnitud de la carga de colonización por EGB hizo evidente que la intervención adecuada de la embarazada podría tener un impacto sustancial en la morbilidad periparto. Un aspecto a parte para la disminución de EGB es definir el grado hasta el que la colonización materna por EGB en el embarazo afecta de manera adversa su conclusión. Algunos investigadores han propuesto una relación entre colonización por EGB y resultado gestacional adverso, como bajo peso al nacer ó parto pretérmino, rotura prematura de membranas pretérmino...Este concepto no es nuevo pero la coexistencia entre ser portador de EGB y resultado del embarazo, ha sido inconsistente (McKenzie H et al., 1994). Esto se debe, en parte, a la capacidad insuficiente de muchos estudios para revisar el efecto de variables, como la densidad de colonización (inóculo bacteriano) ó la presencia de otros factores de riesgo sobre el resultado del embarazo (Romero R et al., 1989). El peso de las pruebas apoya una relación entre bacteriuria asintomática por EGB y una tasa mayor de la esperada de parto pretérmino. La identificación de bacteriuria, un marcador de la colonización genital abundante por EGB, es posiblemente un método por el cual se pueden reconocer mujeres muy colonizadas. Otros investigadores (Moller M et al., 1984) observaron que la prevalencia de parto pretérmino y rotura prematura de membranas era mucho mayor en mujeres con cultivos urinarios positivos donde se aisló EGB, que en aquellas donde no se hizo esto. Las intervenciones que modifican e inclusive logran una pequeña disminución de estos resultados adversos podrían lograr un gran decremento en la morbilidad y mortalidad perinatales (Zangwill KM, 1992).

Su principal característica es la colonización del tracto genital femenino (portadoras vaginales). Los estudios epidemiológicos han demostrado que se encuentran EGB en el aparato genitourinario y rectal de aproximadamente el

20% (intervalo 4-40%) de las embarazadas (Badri et al., 1977; Cueto et al., 1995; S Salcedo Abizanda, 2001; J. A. Miranda, 2001). La colonización puede ser transitoria, intermitente ó persistente. Son una causa importante de corioamnionitis y endometritis clínicas ó subclínicas. Los síntomas son inespecíficos, fiebre, escalofríos, hipersensibilidad uterina. La infección por EGB provoca morbilidad en parturientas y alta morbimortalidad en el RN. Es un viejo conocido en las unidades neonatales, como causante de sepsis precoz y meningitis.

La parturienta y su hijo, son asiento de 66% de las infecciones invasoras por EGB. Los lugares infantiles de mayor colonización son la piel, nasofaringe y recto. El EGB persiste en nasofaringe y recto durante semanas ó meses, mientras que la infección cutánea suele perderse a las pocas semanas de edad. Se ha estimado que de cada 100 niños colonizados con EGB, uno desarrollará la enfermedad causada por este microorganismo (Baker CJ and Kasper DL, 1976) y, en algunos casos, importantes secuelas cuando los afectados sobreviven (Edwards MS and Baker CJ, 2000; Shuchat A., 2000). Afortunadamente, la tasa de ataque para la enfermedad neonatal es baja, de 0.2-3.7 por 1.000 nacidos vivos (Zangwill KM et al., 1992). Con el uso creciente de quimioprofilaxis materna, estas tasas están disminuyendo. Entre el 0.5% y el 2% de los recién nacidos de madres colonizadas contraen infección. Los factores de riesgo de transmisión vertical son: colonización materna por EGB, bacteriuria por EGB, corioamnionitis, fiebre intraparto, prematuridad, hijo previo afectado por enfermedad de inicio precoz y RPM mayor de 18 horas. Por lo tanto, el objetivo de cualquier estrategia preventiva es reducir ó eliminar la transmisión del EGB al neonato, lo que se consigue administrando antibiótico intraparto a las madres colonizadas. Diferentes revisiones bibliográficas demuestran que la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) reduce los índices de enfermedad precoz por EGB en torno al 75%.

Escherichia coli

Es la bacteria Gram – que durante el período neonatal produce septicemia con mayor frecuencia. Alrededor del 40% de las cepas de E.coli que causan septicemia poseen el antígeno capsular K1 (Robbins J. B. et al., 1974), y cepas idénticas a las de la sangre habitualmente pueden identificarse en los cultivos de nasofaringe ó recto del paciente. Coloniza el recto en un 40-50% de las gestantes (Sarff L. D. et al., 1975). La colonización vaginal es menos frecuente y la tasa de infección sistémica en los hijos de madres colonizadas es del 0.3%. La frecuencia anual está entre 0.5-1.5 casos por 1.000 nacidos vivos (Howard J. B. et al., 1974)

Las características clínicas de la septicemia por E.coli son generalmente similares a las observadas por lactantes con enfermedad por otros agentes patógenos.

B. AMENAZA DE PARTO PREMATURO (APP) E INFECCIÓN PERINATAL

Es conocida la mayor incidencia de septicemia bacteriana perinatal en el grupo de recién nacidos prematuros y se ha llegado a afirmar que el 25% de los partos prematuros lo son secundariamente a la colonización microbiana de las cubiertas ovulares (Kenyon S and Boulvain M, 1999)

Esto es debido a la capacidad que tienen gran número de patógenos habitualmente presentes en el canal del parto para producir fosfolipasa A2, además de un lipopolisacárido. Cuando invaden las cubiertas ovulares (en la mayoría de los casos de forma clínicamente silente, sin signos clínicos de corioamnionitis), la fosfolipasa A2 puede iniciar prematuramente, a partir de los fosfolípidos de las células de la membrana amniótica, la cascada que terminará en la síntesis de prostaglandina F2alfa (responsable de la dinámica uterina) y prostaglandina E2 (responsable de la dilatación del cuello uterino). En este caso el proceso infeccioso es la causa y no la consecuencia de la rotura patológica de las membranas (RPM).

Es evidente que en esos casos el feto y/o recién nacido pueden verse afectados por el proceso infeccioso.

C. CORIOAMNIONITIS E INFECCIÓN PERINATAL

El término corioamnionitis está sustituyendo al de amnionitis ó infección del líquido amniótico, y con él se designa a un cuadro clínico febril debido a la infección de los anejos fetales entendiendo como tales la placenta, el cordón umbilical, el líquido amniótico, el amnios y también la decidua, esa estructura materna que durante el embarazo crea, más que una frontera, unos vínculos de unión entre ella y su hijo.

Se está observando que las inflamaciones de cualquiera de ellos conlleva a una patogenia y a una clínica comunes, y si bien pueden existir diferencias anatómicas e incluso clínicas, dependiendo del anejo más afectado, éstas se consideran variantes de un mismo síndrome: la corioamnionitis aguda (CAA) Este nombre se aplica a la aparición súbita de fiebre alta, de más de 38°C, bien durante la gestación, especialmente con rotura prematura de membranas; bien durante el parto, especialmente en aquellos partos tediosos con más de 6 horas de bolsa rota, ó por último, en el puerperio inmediato, antes de las 48 horas. Este límite señala el fin de la CAA y el comienzo de la infección puerperal, entidades muy afines. Pero para definir la CAA (J. Botella and J. A. Clavero Núñez, 1993), además de la fiebre, deben coexistir al menos dos de los siguientes síntomas (Tabla 1.2): taquicardia materna, dolor abdominal, útero endurecido ó con contracciones, líquido amniótico purulento, leucocitosis u otras pruebas de laboratorio positivas y taquicardia fetal. Con estas condiciones se presenta en el 0.5-1 por 100 de los embarazos y partos.

Etiología de la corioamnionitis: La corioamnionitis aguda generalmente se asienta en una corioamnionitis histológica a la que han llegado gérmenes por factores predisponentes, a través de desgarros, rotura de membranas... Se instaura así una corioamnionitis bacteriológica asintomática, que, si encuentra condiciones favorables, desencadenará la CAA.

El líquido amniótico casi siempre es estéril antes del trabajo de parto ó rotura de membranas (ROM). Cuando suceden estos dos últimos, se establece una vía para la infección ascendente y puede haber ingreso de bacterias de la porción inferior del aparato genital hacia la cavidad amniótica. Esta vía ascendente es, con mucho, la más frecuente para la aparición de infección intraamniótica. Los gérmenes de vagina pueden ascender infectando el amnios y a la vecina decidua. Desde allí pueden extenderse al resto de los anejos ovulares. Desde cualquiera de ellos van a pasar a la madre dando los síntomas de la CAA y al feto, generalmente por contacto ó aspiración del líquido amniótico infectado. La diseminación hematológica ó transplacentaria es rara, pero a veces se supone por el diagnóstico de corioamnionitis clínica en ausencia de trabajo de parto ó ROM. Se ha comunicado la presencia de *Listeria monocytogenes* y de *Streptococos* de los grupos A y B en casos de infección transplacentaria.

Existe una relación bien conocida entre Corioamnionitis y parto pretérmino, observándose que en los casos de CAA se produce en el 71% de los casos. Pero es más, estudiando los anejos fetales en los partos pretérmino, se encuentra corioamnionitis subclínica en el 50% de ellos. Y nos estamos refiriendo a gestaciones con bolsa íntegra, porque cuando existe RPM (rotura prematura de membranas) el parto es la regla, existiendo un período de latencia que se acorta con la maduración del embarazo.

Tabla 1.2 - Definición, frecuencia, etiología y vías de infección

CORIOAMNIONITIS
<p>FRECUENCIA: 0.5-1%</p> <p>SÍNTOMAS: fiebre >38° C</p> <p>Acompañada de, al menos, 2 signos de entre los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Taquicardia materna• Dolor abdominal• Útero contraído• Líquido amniótico purulento• Leucocitosis y otros signos de infección• Taquicardia fetal (y otros signos de SF) <p>ETIOLOGÍA:</p> <p>1. FACTORES PREDISPONENTES:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nivel socioeconómico bajo• Tabaquismo• Incompetencia cervical• Aumento de presión intrauterina• Coitos• Cerclaje (cirugía cervical)• Tactos vaginales <p>2. FACTORES DESNCADENANTES:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gérmenes vaginales

VÍAS DE INFECCIÓN:

ASCENDENTE: gérmenes de la vagina—amnionitis—líquido amniótico

TRANSPLACENTARIA: gérmenes de la vagina—deciduitis—placentitis—funiculitis

D. FIEBRE MATERNA INTRAPARTO

La fiebre se define como temperatura corporal anormalmente alta, el punto de corte no está claramente definido y varía en función de la vía por la que la temperatura fue tomada. Una temperatura axilar $\geq 38^{\circ}$ C debe considerarse como fiebre. La fiebre se desarrolla cuando hay algún trastorno en los mecanismos homeostáticos por los cuales el hipotálamo mantiene el equilibrio entre la producción y la pérdida de calor periférico. Entre los factores que pueden causar fiebre, en el contexto de la parturienta, se encuentran: actividad física, estrés emocional, deshidratación... Aunque la fiebre en el sentido preciso del término, se produce como resultado de una inflamación ó infección, ó de ambos. Durante los procesos infecciosos ó inflamatorios se producen en el cuerpo ciertas sustancias llamadas pirógenos. Estos pirógenos endógenos son el resultado de reacciones inflamatorias, como las que ocurren en el tejido dañado, necrosis celular, reacciones antígeno-anticuerpo... Los pirógenos exógenos son introducidos en el cuerpo cuando es invadido por bacterias, virus, hongos y otros tipos de microorganismos infecciosos.

Recientemente se ha referido la asociación entre fiebre intraparto y anestesia epidural sobre todo cuando el parto se prolonga varias horas y se sugiere en estos casos considerar patológica la temperatura materna intraparto que supere los 38° C.

En resumen, la fiebre materna intraparto puede ser secundaria a los cambios metabólicos sufridos durante el proceso del parto, estar asociada a la anestesia epidural... ó ya ser secundaria a una infección.

E. TAQUICARDIA FETAL MANTENIDA

La taquicardia fetal puede ser causada por premadurez, hipoxia, medicamentos, arritmias....Se demostró que la frecuencia cardíaca elevada de modo persistente es un indicador sensible de septicemia neonatal de inicio temprano (Graves G. R. and Rhodes P. G., 1984). Aunque estos datos son en particular orientadores de enfermedad de inicio temprano por *Estreptococos* del grupo B, se vinculan con infección causada por todos los patógenos frecuentes en el período neonatal.

F. APGAR <5 AL MINUTO Y <7 A LOS 5 MINUTOS

Se han propuesto una serie de tests que se basan en la exploración del neonato, y el que se ha aceptado internacionalmente es el de Virginia Apgar. Es un test de valoración del recién nacido, se debe realizar al primer, y quinto minutos de vida. La primera valoración orienta sobre las medidas a adoptar, la segunda sobre la eficacia de las mismas y el pronóstico vital y neurológico del niño. La obstetricia de hoy no se conforma con obtener un feto vivo, sino que debe nacer lo más vigoroso posible. A pesar de todos los cuidados, sigue habiendo un 2% de niños con parálisis cerebral; pero según un informe realizado en Estados Unidos por Nelson y otro grupo de investigadores de varios estados, la gran mayoría de estas lesiones se deben a alteraciones surgidas durante el embarazo (insuficiencia placentaria, por ejemplo) ó después del parto (infecciones, por ejemplo).

Se analizan 5 datos del feto, con facilidad y rapidez. Según los datos obtenidos, se da un valor de 0, 1 ó 2, y se suman los cinco valores obtenidos. De 7 a 10 nos indica que se trata de un recién nacido "vigoroso", con muy buen pronóstico. De 6 inclusive hasta 0, indica feto "deprimido", con tanto peor pronóstico cuanto menor sea el coeficiente obtenido. La puntuación se hace como sigue:

Latidos fetales ausentes =0; menos de 100 =1; más de 100 =2.

Respiración ausente =0; bradipnea =1; amplia ó, mejor, llanto =2.

Y así sucesivamente.

Tabla 1.3 – Test de Apgar

SIGNOS					
	Tono muscular	Respuesta a la Sonda nasal	Coloración de piel	Respiración	Frecuencia cardíaca
1	Ausente	Ninguna	Azul ó pálido	Ausente	Ausente
1	Semiflexión de miembros	Ligera	Cuerpo rosado Miembros azules	Bradipnea ó irregular	<100
2	Movimientos Activos	Tos ó estornudo	Tono rosado	Amplia ó llanto	>100

G. LÍQUIDO AMNIÓTICO MALOLIENTE

Al producirse la rotura de la bolsa de las aguas, éstas pueden ser transparentes ó estar manchadas de un tinte que va desde el verde intenso hasta el amarillo pálido. En caso de estar manchadas, según sea el color sugiere sufrimiento fetal agudo, en el primer caso se debe a la expulsión reciente de meconio, y crónico en el segundo, ya que el color pardo-amarillo indica una expulsión antigua.

Al mismo tiempo, esas aguas pueden tener un olor normal ó fétido, éste último puede ser debido a los productos metabólicos de gérmenes que puedan haber colonizado el líquido amniótico.

H. ROTURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES E INFECCIÓN PERINATAL

La rotura de la bolsa de aguas debe producirse normalmente después del inicio del trabajo de parto, a término (después de iniciada la semana 37), y la duración del intervalo hasta el expulsivo no debe ser mayor de 12 horas (para algunos autores 18 e incluso 24). Hay situaciones obstétricas en las que es frecuente que la rotura se produzca fuera de estas circunstancias óptimas (embarazo múltiple,...)

Una vez producida la rotura de las membranas ovulares, los gérmenes presentes en el canal genital son capaces, si transcurre el tiempo suficiente, de ascender y colonizar/ infectar la cavidad uterina e incluso al feto.

Existen distintas circunstancias que comportan riesgo de infección con relación al momento ó la duración de la rotura de las cubiertas ovulares. En este caso el término ROM pasa a denominarse RPM.

Rotura prematura: También denominada PPRM ó RPM. Se define como la rotura de membranas antes del inicio del trabajo del parto, ocurriendo esto antes de las 37 semanas de gestación. Complica el 1% de todos los embarazos y se relaciona con el 30% de los nacimientos pretérmino. Casi todas las complicaciones neonatales relacionadas con PPRM, son secundarias al parto pretérmino y dependen de la edad gestacional al nacer. Se ha comunicado septicemia neonatal hasta en 10% de los casos.

Rotura primaria: También denominada PROM ó RPM. Se define como la rotura de membranas antes del inicio del trabajo de parto. El periodo de latencia describe el lapso entre la rotura de membranas y el principio de las contracciones del trabajo del parto. Se informa de una incidencia de PROM entre 4 y 7% de los partos. Salvo factores que la justifiquen, sugiere fragilidad patológica de las membranas. Si bien la fragilidad patológica puede ser secundaria a un tratamiento con esteroides, con mucha mayor frecuencia se debe a infección de las cubiertas ovulares.

Rotura prolongada: También denominada PROM ó RPM. El intervalo entre la rotura de la bolsa y el expulsivo se prolonga más de 12 horas (algunos

autores alargan este plazo a 18 e incluso a 24). Evidentemente implica un riesgo de infección neonatal en caso de colonización materna.

1.1.3.3. Base inmunológica de la infección neonatal

Los factores que influyen en la conversión de colonización a infección no se conocen del todo. Se estudia la idea según la cual la unión de las bacterias a los azúcares de superficie de la célula hospedadora marca el comienzo de la infección (por ejemplo con cepas de E.coli)

El carácter peculiar de las infecciones neonatales se debe a varios factores, entre otros, el neonato puede tener menor capacidad de respuesta a las infecciones debido a uno ó varios déficit inmunitarios que pueden afectar al sistema reticuloendotelial, al complemento, a los leucocitos polimorfonucleares, a las citocinas, a los anticuerpos ó a la inmunidad celular. Se han realizado muchos estudios para comparar la función inmunitaria de los recién nacidos con la de los adultos. Con frecuencia se demuestra una disminución de los factores inmunitarios y de la función (Gotoff S. P., 1974). A pesar de estos defectos de la inmunidad en los lactantes prematuros y nacidos a término, la frecuencia de infecciones invasoras es baja mientras no existan factores de riesgo obstétrico y neonatal.

INMUNOGLOBULINAS: Según los estudios de anticuerpos IgG de tipo específico frente a los Estreptococos del grupo B, la relación de las concentraciones séricas de sangre del cordón con respecto a las maternas es 1.0 a término, 0.5 a las 32 semanas y 0.3 a las 28 semanas de gestación. Los niños con un peso menor al nacer de 1500 g presentan una hipogammaglobulinemia significativa. La presencia de anticuerpos IgG específicos en concentraciones adecuadas confiere protección al neonato frente a las infecciones en las que dicha protección es mediada por anticuerpos (p. ej., bacterias encapsuladas, como el Estreptococo del grupo B). Los anticuerpos específicos bactericidas y opsonizantes contra bacilos entéricos son predominantemente de clase IgM. En general, el recién nacido carece de

protección mediada por anticuerpos frente a *Escherichia coli* y otras enterobacterias.

COMPLEMENTO: El complemento media la actividad bactericida frente a ciertos microorganismos como *E.coli* y funciona como una opsonina junto con los anticuerpos para una fagocitosis óptima de bacterias como el *Estreptococo* del grupo B. Prácticamente no se transfiere complemento desde la circulación materna. El feto comienza a sintetizar componentes del complemento en una época tan temprana como el primer trimestre. El recién nacido a término se caracteriza por una ligera disminución de la actividad de la vía clásica del complemento, y moderada de la vía alternativa. Los prematuros tienen niveles inferiores de los componentes del complemento y menor actividad de éste que los recién nacidos a término. Estas deficiencias contribuyen a una disminución de la actividad quimiotáctica mediada por el complemento y de la capacidad de opsonizar ciertos microorganismos en ausencia de anticuerpos. En general, la opsonización de *Staphylococcus aureus* es normal en los sueros neonatales, pero se han encontrado grados variables de afectación para *Estreptococos* del grupo B y *E.coli*.

NEUTRÓFILOS: La quimiotaxis de los neutrófilos del neonato está reducida, y existe una disminución de la adherencia, la agregación y la deformabilidad, lo cual puede retrasar la respuesta a la infección. En las infecciones neonatales es mucho más probable la disminución de neutrófilos, esta disminución es el principal factor del huésped que contribuye al mal pronóstico de la sepsis bacteriana.

SISTEMA MONOCITO-MACRÓFAGO: El número de monocitos circulantes en la sangre del neonato es normal, pero la cantidad y la función de sus macrófagos del SRE parecen disminuidas, sobre todo en los prematuros.

CITOCINAS: Los interferones (IF) alfa y beta son normales, pero la síntesis de IF-gamma está disminuida.

Un factor crítico que “inclina la balanza” hacia la salud ó la enfermedad es la concentración materna de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular de la cepa colonizante de EGB. Hay pruebas abundantes que verifican la correlación de bajas cifras de anticuerpos maternos en el momento del parto con la susceptibilidad del lactante a la enfermedad invasora (Baker CJ and Kasper, 1976; Klegerman ME et al, 1983; Baker CJ, 1996). La transferencia placentaria de una concentración suficiente de anticuerpos contra el polisacárido capsular de EGB confiere protección al lactante expuesto, contrarrestando otros factores que predisponen a los lactantes a la infección invasora. Por este motivo se podría pensar que hijos de madres portadoras diabéticas, con condición social desfavorable,...y otras situaciones que puedan alterar el sistema inmunitario, podrían tener mayor predisposición de padecer infección.

“INMUNOPROFILAXIS”: Puesto que los niveles elevados de anticuerpos maternos tipospecíficos protegerían a los recién nacidos a término, la inmunización de mujeres embarazadas con vacuna de carbohidrato C grupo específico purificado es una medida racional para el control de infecciones por EGB.

Se ha demostrado que los anticuerpos frente al polisacárido tipospecífico presentan una acción protectora en los animales de experimentación, y se está intentando purificar y concentrar estos antígenos para preparar una vacuna que sea eficaz en la prevención de las infecciones neonatales (meningitis y sepsis) mediante la vacunación de las gestantes durante el tercer trimestre del embarazo, para así obtener títulos elevados en el momento del parto.

Aunque todavía no se completan los estudios de inmunogenicidad y eficacia en embarazos, varias de las vacunas son bien toleradas en voluntarias y han estimulado los anticuerpos IgG activos de modo biológico (Badri M.S. et al, 1977; DeCueninck B.J. et al., 1982; DeCueninck B.J. et al., 1983; Eisenstein T. K. et al., 1983; Kasper D. L. et al., 1983).

La vacunación parece que previene en menor grado la infección en prematuros, ya que la mayor parte de la transferencia placentaria de anticuerpos ocurre en etapas tardías del embarazo, y la vacuna no está disponible para pacientes con control prenatal inadecuado. La eficacia de la quimioprofilaxis y la inmunoprofilaxis para el control de enfermedades por EGB todavía no se demuestra en estudios controlados, y ambos métodos aún no son problemas logísticos en la práctica. La posibilidad del uso generalizado de una vacuna con polisacáridos del EGB pudiera ser eficaz, pero la relación coste-efectividad de un programa de este tipo para una enfermedad que realmente no es demasiado frecuente hace dudar de su utilidad.

1.1.3.4. Profilaxis

A.- MATERNA

La detección precoz de las gestantes portadoras y su tratamiento profiláctico durante la gestación y/o intraparto, ofrece la oportunidad de erradicación del germen de la embarazada con la consecuente eliminación del riesgo para el recién nacido. Sin embargo, estas medidas no siempre se acompañan de los resultados esperados debido a múltiples causas como falsos negativos, partos prematuros imprevistos, colonización tardía, etc.

A pesar de los numerosos intentos con diferentes estrategias, la infección por EGB neonatal continúa en auge, debido a varios factores. La detección de madres portadoras no tiene eficacia si no va seguida de tratamiento intraparto fundamentalmente en el grupo en el que inciden determinados factores de riesgo.

Según un metanálisis realizado por el equipo de Cochrane Library (Smaill F, 1999) sobre Antibióticos intraparto para la colonización por *Streptococcus* grupo B concluye que en el año 1999 no se había establecido satisfactoriamente si la profilaxis debería ser dada sólo a mujeres con factores de riesgo identificados ó a todas las mujeres colonizadas por EGB. El Centro

de control y prevención de enfermedades (CDC, 1996) promovió y coordinó una política de consenso para la prevención de esta enfermedad en la que participaron el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y otras organizaciones profesionales (Schuchat A et al., 1996). En aquel entonces la tasa de colonización vaginal y/o rectal en las embarazadas americanas oscilaba entre el 10 y el 30%, dependiendo de la población estudiada, con una incidencia global de enfermedad perinatal del 1.8 por mil. Basándose en estos datos recomendaron dos estrategias profilácticas: la primera se basa en la detección vaginal y rectal de EGB en todas las mujeres entre las 35 y 37 semanas de gestación y la administración de antibióticos intraparto a todas las portadoras de EGB y a todos los partos prematuros (< 37 semanas) y que esos antibióticos también sean dados a cualquier mujer con fiebre intraparto ó rotura de membranas prolongada si los resultados de las pruebas no son evaluables. La segunda defiende la administración de antibióticos intraparto a todas las mujeres colonizadas a menos que se reconozcan y estén presentes factores de riesgo (Rouse DJ et al., 1994; Boyer K. M. et al., 1983).

Otra cuestión es saber discernir entre aquellas mujeres que han tenido un cultivo positivo en el tercer trimestre y han sido tratadas, ya que suele darse recolonización desde el reservorio del recto volviéndose positivas al cultivo a las pocas semanas. La evaluabilidad de un test rápido de screening para detectar exactamente mujeres en parto que son colonizadas por EGB podría permitir estrategias de prevención más eficientes, pero los tests de evaluación todavía tienen características de realización escasamente aceptables debido a la elevada frecuencia de resultados falsamente negativos.

La práctica terapéutica llevada a cabo en nuestra población a estudio se ha modificado del protocolo previo al actual. En el protocolo previo estaba indicada antibioterapia oral en el momento en que el tocólogo detectara un resultado positivo en los hemocultivos de control realizados durante la gestación. Se indicaba profilaxis materna intraparto en el caso de que la madre fuese portadora en el tercer trimestre y no hubiese recibido antibioterapia y

también en el caso de no haber realizado el control durante el tercer trimestre. En el protocolo actual, no se prescribe antibioterapia oral durante la gestación para este fin y la profilaxis intraparto está basada en la primera estrategia de la CDC (1996) adoptada también por la SEGO, basada en la detección vaginal y rectal de EGB en todas las mujeres entre las 35 y 37 semanas de gestación y la administración de antibióticos intraparto a todas las portadoras de EGB y a todos los partos prematuros (< 37 semanas), a todas las embarazadas que durante la actual gestación hayan tenido una bacteriuria por EGB y a todas las gestantes que previamente hayan tenido un hijo con enfermedad perinatal por EGB, independientemente del resultado del cultivo. También defienden que esos antibióticos sean dados a cualquier mujer con fiebre intraparto ó rotura de membranas prolongada si los resultados de las pruebas no son evaluables, aunque nuestro protocolo es menos restrictivo en la indicación de administrar profilaxis intraparto en este último caso, ya que se le administra a todas las mujeres de cultivo no hecho ó desconocido, presente ó no factores de riesgo (fiebre intraparto y/ó rotura de las membranas ovulares de duración superior a 18 horas).

Independientemente del esquema elegido, el tratamiento antibiótico materno debe consistir de penicilina G intravenosa a una dosis inicial de cinco millones de unidades, seguidas por 2.5 millones de unidades cada cuatro horas hasta el parto ó (en nuestro medio) Ampicilina intravenosa, 2 g y repetir 1 g cada cuatro horas hasta su finalización. Es de importancia máxima que el inicio de la profilaxis se haga poco después del ingreso hospitalario, porque su eficacia mejora con la duración; se requieren al menos dos dosis antes del parto para máxima eficacia (Boyer KM and Gotoff SP, 1986). Otros antibióticos alternativos son por ej. Cefalosporinas de primera ó segunda generación. En caso de presentar alergia a la penicilina el antibiótico que se recomienda emplear es una de las siguientes pautas:

Eritromicina (un macrólido): 500 mg IV cada seis horas ó

Clindamicina: 900 mg IV cada 8 horas.

B.- NEONATAL

Debido a la sutileza de las manifestaciones clínicas de la sepsis, la rápida progresión y el alto índice de morbi-mortalidad, el tratamiento debe empezarse aún cuando sólo signos mínimos de sepsis estén presentes. Más que de profilaxis hablaremos de tratamiento empírico en espera de los resultados del hemocultivo. Muchos RNs son tratados por sospecha de sepsis pero, la confirmación bacteriológica con hemocultivos se logra en muy pocos.

Durante las dos últimas décadas, la combinación de una penicilina con un aminoglucósido ha sido el tratamiento más utilizado frente a la infección bacteriana invasora en el RN (Louvois et al, 1992).

Tras el uso generalizado de ampicilina y aminoglucósidos, en diversas partes del mundo se ha comunicado la existencia de cepas resistentes. Las cefalosporinas de tercera generación constituyen un arma poderosa en el tratamiento, gracias a su actividad de amplio espectro, su bajo nivel de fijación a proteínas, su amplia gama terapéutica y su buena penetración en el LCR (Tessin et al 1989). No obstante, las cefalosporinas no deben emplearse sólo como tratamiento empírico ó de forma indiscriminada, ya que tienen una actividad muy modesta frente a *S.aureus* y *L. monocytogenes*, y los enterococos son intrínsecamente resistentes. Además, si se emplean con frecuencia en la UCI Neonatal, pueden surgir rápidamente organismos resistentes.

La práctica terapéutica llevada a cabo en nuestra población a estudio se ha modificado del protocolo previo al actual. Pueden plantearse diversas situaciones clínicas, la actitud a seguir está definida en los protocolos de actuación que presento en el apartado de procedimientos (ver Tablas 3.1., 3.2., 3.3.).

En el protocolo previo, en caso de que esté indicado el tratamiento empírico, éste siempre consistía en la administración de:

- Ampicilina 150 mg/ Kg/ 12 horas
- Gentamicina 5 mg/ Kg/ 12 horas (ó 10 mg/ Kg/ 24 horas)

Mientras que con la implementación del nuevo protocolo la combinación de Ampicilina y Gentamicina se limita a las situaciones de mayor riesgo, mientras que en otras se emplea la Penicilina G IM en la primera hora de vida (50.000 UI en el Recién nacido a término ó 20.000 UI en el prematuro).

PRONÓSTICO

Antes de la llegada de la era de antibióticos casi todos los pacientes con sepsis neonatal morían (Freedman et al, 1981). La introducción de sulfamidas y penicilinas y más tarde de antibióticos de amplio espectro, tales como cloranfenicol y estreptomina disminuyó la mortalidad en casi el 60% (Freedman et al, 1981). La introducción de los aminoglucósidos en la década de los sesenta mejora el tratamiento de la sepsis debida a microorganismos gramnegativos, que eran la principal causa de sepsis en estos tiempos (Galdstone et al, 1990). Este factor junto con el mejor conocimiento de la fisiología neonatal y el apoyo de los sofisticados medios terapéuticos, permitieron el descenso de la mortalidad neonatal (Speer et al, 1985; Bennet et al 1989, Tessin et al, 1990).

La sepsis fulminante con signos de enfermedad presentes al nacimiento ó al primer día de vida, todavía tiene una alta mortalidad, variando del 20-30 % al 70% (Placzek et al, 1983; Tessin et al, 1990).

La mortalidad de sepsis es mayor para RNs prematuros en casi todos los estudios publicados (Galdstone et al, 1990; Tessin et al, 1990), pero es aproximadamente lo mismo para todos los principales patógenos (Tessin et al, 1990).

Se desarrollan secuelas significativas en el 20 al 60 % de los RNs que sobreviven a la meningitis neonatal causada por bacilos gramnegativos ó EGB.

Estas secuelas incluyen incapacidades mentales y motoras, hidrocefalia, convulsiones, trastornos de la conducta, lenguaje y sordera.

1.1.3.5. Características de la enfermedad neonatal por EGB

- Los EGB pueden subdividirse en serotipos con arreglo a los polisacáridos y antígenos proteicos de su superficie.
- Sucede meningitis en un 5-10% de los casos de inicio temprano (serotipo III) (Baker C. J. et al., 1974; Guerina Nicholas, 1999) y 30% de los de comienzo tardío.
- La enfermedad localizada en tejidos blandos, huesos y articulaciones es casi exclusiva de los de comienzo tardío.

Cambios epidemiológicos:

- Nuevo polisacárido tipo V, que produce hasta el 15% de infecciones de inicio temprano, pero con escaso tropismo por las meninges.
- Declinación proporcional de las cepas tipo II.

Tabla 1.4 – Características de la enfermedad neonatal por EGB

CARACTERÍSTICA	INICIO TEMPRANO	INICIO TARDÍO	INICIO MUY TARDÍO
Variación de edad	< 7 días	7 días-3 meses	> 3 meses
Edad promedio al inicio	Una hora	27 días	Desconocida
Complicaciones obstétricas	Frecuentes	Raras	Varían
Incidencia de pretérmino	Frecuente (30%)	Rara	Frecuente
Serotipos	Ia, Ib, II, III, V	III (90%)	Desconocidos
Tasa de mortalidad	5-20%	2-6%	Baja

1.1.3.6. Cuestiones abiertas en la infección perinatal por EGB

A) Estrategias de futuro en la profilaxis de infección perinatal por EGB

(Ver apartado 1.1.3.3. Base Inmunológica de la infección neonatal (Inmunoprofilaxis))

Si bien es cierto que la reducción en la incidencia de la enfermedad de inicio precoz por EGB es atribuible a la profilaxis antibiótica intraparto (PAI), existe una preocupación por el hecho de que el empleo de antibióticos intraparto pueda conducir a la aparición de resistencias del EGB u otros gérmenes en los neonatos. Además, la PAI no influye apenas en la enfermedad de inicio tardío. Estos argumentos han conducido al planteamiento de una estrategia preventiva basada en la vacunación frente al EGB. El objetivo sería evitar el estado de portador, con el fin de impedir la transmisión vertical al eliminar el origen materno de la infección neonatal, sin el empleo de antibióticos. Los estudios realizados apuntan hacia una nueva vacuna multivalente conjugada, suficientemente inmunogénica frente al EGB y por un plazo de tiempo lo bastante largo como para asegurar la protección de todas las mujeres embarazadas en el tercer trimestre. La estrategia de vacunación

podría basarse en la administración de la vacuna durante el 2º trimestre de la gestación ó incluso integrarla en el calendario vacunal pediátrico en la adolescencia (siempre y cuando la protección esté asegurada a largo plazo).

B) Proyectos del GRUPO CASTRILLO

En Noviembre del año 1994, en Lisboa, con motivo de la I Reunión Ibérica de Neonatología, en una mesa redonda en la que participaron el Dr. Beláustegui, el Dr. Sastre y el Dr. Coto, se planteó la necesidad de realizar un estudio sobre la EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS NEONATAL. Los días 2 y 3 de Junio de 1995, celebraron la Primera Reunión. En aquella primera reunión, aunque se aportaron los datos correspondientes a las sepsis del año 94, pudieron observar que existía gran disparidad de criterios y de conceptos, que impedía homologar los datos obtenidos. Por ello dedicaron la sesión científica a ponerse de acuerdo y unificar criterios que dieran validez a los resultados. Así mismo se decidió elaborar un protocolo de realización sencilla, para que fuera más operativo.

Se unificaron los criterios de Sepsis vertical comprobada, Sepsis vertical clínica, Bacteriemia vertical, Sepsis nosocomial comprobada y Bacteriemia nosocomial.

Aquella 1ª Reunión tuvo eco y muchos compañeros mostraron interés por integrarse en el grupo. Se aceptó su incorporación y se les enviaron las normas con los criterios de inclusión y el protocolo que tenían que cubrir.

De esa manera se celebró la Segunda Jornada Neonatológica (Grupo Castrillo) los días 19-20 de Abril de 1996, que consistió en una Mesa Redonda sobre "Sepsis Neonatal 1995", moderada por el Dr. López Sastre.

La discusión fue amplia y los resultados fueron homologados y considerados válidos como para servir de referencia nacional.

Posteriormente, en una Reunión de la Junta Directiva de la SEN, celebrada en Junio en Llanes, se invitó al Dr. Coto a que presentara los

resultados referidos a “Sepsis de Transmisión Vertical” en una Mesa Redonda sobre Infección Neonatal en el curso de la II Reunión Ibérica de Neonatología, trabajo que fue publicado en el libro editado con motivo de dicha Reunión.

La tercera reunión anual del grupo de hospitales Castrillo se celebró los días 18, 19 de Abril de 1997 con un programa más ambicioso que comprendía la presentación de resultados y discusión de Infecciones de transmisión vertical, Infecciones de transmisión Nosocomial, Meningitis Neonatal, Catéteres invasivos e infección.

Las discusiones fueron provechosas. Se consideró por parte de todos que los resultados eran muy valiosos y que era necesario difundirlos a través de alguna publicación de impacto. Se decidió esperar a los resultados de un tercer año para validar más aún los resultados obtenidos.

Los años siguientes se han ido realizando reuniones anuales en torno a temas relacionados con las infecciones neonatales y se han ido incorporando nuevos hospitales. Han sido publicados diversos trabajos y se han presentado los resultados del grupo en distintos Congresos Nacionales e Internacionales, lo que hacen del Grupo Castrillo un grupo de referencia en patología infecciosa neonatal en nuestro país.

Cabe decir que dado que nuestro hospital no está actualmente integrado en esta Red de Investigación, la intención de este trabajo es además de aportar información complementaria a este grupo, suscitar entre los miembros de los equipos de neonatología el interés por esta participación. Sobre todo entre los neonatólogos de la UCI neonatal que es donde realmente tratan con neonatos afectados de sepsis de transmisión vertical.

El Grupo Castrillo ha realizado protocolos de recogida de datos sobre:

- Sepsis Vertical comprobada
- Sepsis clínica
- Bacteriemia
- Sensibilidad y resistencia de antibióticos en las infecciones verticales
- Impacto de la aplicación de recomendaciones para la profilaxis de EGB

Actualmente, fruto de estas investigaciones existen cuestiones por dilucidar, las expongo a continuación:

B.1. Sepsis muy probable por EGB: Situación clínica importante e infravalorada. (X Carbonell-Estrany, J Figueras Aloy, S Salcedo y Hospitales del Grupo Castrillo)

La aplicación de los protocolos de profilaxis del EGB que incluyen cultivos vagino-rectal de la madre, metodología de la vigilancia del RN y eventual tratamiento de los RN candidatos, ha comportado una evidente disminución de los casos de enfermedad por EGB en el RN con un descenso en el número de sepsis neonatal vertical comprobada por EGB del 1,5-2‰ a cifras que oscilan entre el 0,2-0,5‰.

El estudio piloto efectuado por el Grupo Castrillo en los primeros 6 meses del año 2003 muestra una incidencia global de sepsis demostrada por EGB de 0,33% y de infección muy probable por EGB de 1‰. Estas diferencias se ponen más de manifiesto en el grupo de niños de ≥ 1500 grs.

Es posible, pues, que la reducción de los casos de enfermedad neonatal por EGB pueda no ser tan evidente como se ha mencionado si se utilizan criterios que consideran el hemocultivo positivo por EGB como condición indispensable para su inclusión y cuyo resultado puede verse claramente afectado por los antibióticos administrados a la madre. El término "Sepsis

clínica” analizado por el grupo Castrillo estudió en su momento el posible incremento de “sepsis clínicas de transmisión vertical que tenían hemocultivo negativo referidas a todos los gérmenes”, pero si nos ceñimos únicamente al EGB es deseable desde el punto de vista metodológico aplicar definiciones más estrictas para evidenciar este eventual ascenso de sepsis clínica muy probable por EGB paralelo a la disminución de las sepsis demostrada por EGB. El grupo Castrillo ha efectuado un estudio para evaluar esta situación.

Definiciones:

1. Sepsis neonatal demostrada por EGB:

Para incluir un caso ha de reunir las siguientes condiciones:

- Clínica y analítica de sepsis neonatal durante las primeras 72 horas de vida (algún síntoma y hemograma, y/ó B/N alterado, y/ó PCR superior a 20 mg/L)

- Hemocultivo y/ó cultivo de LCR en las primeras 72 horas positivo a EGB ó eventualmente más tardíamente siempre que además el EGB sea aislado en cultivo vaginal-rectal materno (se puede recoger postnatalmente) ó en cultivos periféricos (óticos y faríngeos) del RN tomados en las primeras 24 horas de vida (lo cual indicaría colonización de transmisión vertical).

2. Sepsis y/ó meningitis clínica muy probable por EGB:

Para incluir un caso ha de reunir las siguientes condiciones:

- Madre portadora comprobada de EGB.

- Clínica y analítica de sepsis neonatal durante las primeras 72 horas de vida (algún síntoma y hemograma, y/ó B/N alterado, y/ó PCR superior a 20 mg/L) ó de meningitis neonatal (LCR con: > de 30 leucocitos/mm³, albúmina > 100 mg/Dl., glucosa en LCR (mg/Dl.) / glucosa sangre (mg/Dl.) < 0.5 y descartar hemorragia en LCR).

- Hemocultivo y cultivo de LCR, si se practica, negativos.

- Cultivos periféricos (óticos y faríngeos) del RN tomados en las primeras 24 horas de vida positivos para EGB y/o antígeno en orina positivo para EGB.

En los RN de más de 72 horas de vida, al ser el hemocultivo y LCR negativos, no es posible saber si la infección es de origen vertical y por tanto no serán incluidos.

B.2. Valoración de la capacidad predictiva de los marcadores de infección y propuesta de un sistema que permita ser utilizado a la cabecera del RN (Hospitales del Grupo Castrillo)

En los trabajos publicados por el “Grupo de Hospitales Castrillo” (López Sastre JB et al, 2000; López Sastre JB et al, 2002) la definición de sepsis era a “posteriori” cuando tenían el hemocultivo y como la casuística era muy grande e incluía a Hospitales de 11 Comunidades, los resultados tenían un gran valor epidemiológico para conocer la frecuencia, etiología y mortalidad de las sepsis neonatales en España. En los trabajos no se incluían RN sanos que sirvieran de controles y RN patológicos con patología no infecciosa y por lo tanto no podrían ser utilizados para conocer el valor predictivo (sensibilidad, especificidad, curvas COR, etc.) de los factores de riesgo, de los síntomas clínicos y/o de los marcadores de infección y además los criterios propuestos no podían ser utilizados con valor apriorístico a la cabecera del enfermo, para conocer la probabilidad de infección de un caso concreto y la conveniencia de iniciar terapéutica con antibióticos.

En el año 2006 utilizando una casuística de RN con los criterios expuestos de sepsis, y también controles de RN sanos sin infección y RN patológicos sin infección, han valorado el poder predictivo (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y curvas COR) de la procalcitonina en el diagnóstico de las sepsis nosocomiales (López Sastre J et al, 2006) y las sepsis verticales (López Sastre J et al, 2006).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, pretenden iniciar en 2008 un proyecto de investigación de análisis multifactorial que incluya factores de

riesgo seleccionados, PCR y procalcitonina en RN con SIRS a los que se les pide un hemocultivo para confirmar diagnóstico de sepsis, en RN normales a los que se les extraiga sangre por algún motivo y que previo consentimiento informado se aproveche para cuantificar PCR y procalcitonina y lo mismo en RN con patología (fundamentalmente respiratoria) no infecciosa. Este análisis multifactorial permitirá conocer el valor predictivo de los factores de riesgo, la PCR y la procalcitonina, de manera individual ó en diversas combinaciones, para proponer el método más adecuado que tenga valor apriorístico y que permita al clínico predecir con fiabilidad cuando un RN tiene infección y por tanto cuando se debe iniciar tratamiento con antibióticos.

B.3. Análisis y valoración de “Criterios de gravedad” en las sepsis neonatales (Hospitales del Grupo Castrillo)

Las escalas de gravedad son necesarias para poder comparar poblaciones de RN con sepsis de distintos hospitales y para valorar la eficacia de determinados fármacos ó técnicas sugeridas para el tratamiento.

Se va a iniciar un Proyecto de Investigación clínica en 2008 que cuantifique de forma sencilla la gravedad de la sepsis y que permita definir con precisión los criterios de fallo orgánico en RN a término y prematuros. En él participarán todos los Servicios de Neonatología de nivel IIIb y IIIc del “Grupo de Hospitales Castrillo”.

B.4. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y nuevos conceptos de sepsis ¿es posible su aplicación? (Hospitales del Grupo Castrillo)

J. López Sastre*, D. Coto Cotallo**, B. Fernández Colomer***

*Catedrático de Pediatría, Universidad de Oviedo y Jefe de Servicio de Neonatología del HUCA. ** Profesor titular de Pediatría. Universidad de Oviedo y Adjunto de Neonatología del HUCA. *** Adjunto de Neonatología del HUCA

1. Definición de Sepsis Neonatal

La sepsis es sin duda uno de los grandes problemas en el ejercicio de la Neonatología. Los estudios del Grupo de Hospitales Castrillo sitúan en España la incidencia de sepsis de transmisión vertical en 2,5 por 1.000 recién nacidos vivos, y la de sepsis nosocomial en 2,1 % de los ingresos en unidades neonatales, con una mortalidad del 8,7 y el 11,8 %, respectivamente (López Sastre JB et al, 2000; López Sastre JB et al, 2002). Las cifras son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, con una incidencia entre 1,5 y 3,5 ‰, y muy inferiores a las de los países empobrecidos (Vergnano S., et al 2005). En realidad esto es sólo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y son tratados con antibióticos. En un estudio estadounidense sólo el 2,2 % de los recién nacidos chequeados para sepsis cumplió finalmente criterios de infección posible, probable o probada (Escobar GJ et al, 2000).

Aunque el concepto de sepsis está muy extendido y forma parte de la práctica diaria de nuestros hospitales, lo cierto es que hasta el momento no existe un consenso internacional para definir con nitidez la sepsis neonatal.

Reyna-Figueroa et al (Reyna-Figueroa et al, 2006) ponen de manifiesto la gran disparidad que existe en los criterios empleados para definir sepsis neonatal en estudios de investigación, pese a sus limitaciones (la búsqueda bibliográfica se realizó en una única base de datos, MEDLINE, y sólo para artículos publicados en inglés) es probable que el trabajo refleje bien la situación real de la investigación en sepsis neonatal. Pese a que los resultados obtenidos puedan parecer desalentadores, con sólo un 26,6% de los estudios empleando criterios más o menos superponibles a los del Consenso internacional de sepsis pediátrica de 2005, es importante situar tales hallazgos dentro de su contexto.

En 1991, con el auspicio del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, se realizó en Northbrook (EE.UU.) una reunión de consenso con el objetivo de definir en adultos la sepsis y otros términos relacionados, así como desarrollar guías para la investigación de terapias nuevas para la sepsis (American College of Chest Physicians/Society

of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992). Con su publicación al año siguiente, se popularizó el concepto "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SRIS), referido a los hallazgos encontrados tras la activación generalizada del sistema inmunitario, con independencia de la causa desencadenante. La definición de SRIS incluía criterios clínicos (fiebre, taquicardia, taquipnea) y de laboratorio (leucocitosis o leucopenia), y se instituyó el concepto de sepsis como "SRIS en presencia de infección".

Aunque no faltaron las críticas (Vincent JL., 1997), lo cierto es que las nuevas definiciones fueron incorporándose a los nuevos trabajos de investigación sobre sepsis en adultos, y así Trzeciak S. publica en 2005 (Trzeciak S. et al, 2005), que hasta 1992 sólo el 11% de los trabajos de sepsis incluían los criterios de la Conferencia de Washington y que en las publicaciones entre 1993 - 2001, el 65% incluían dichos criterios. La repercusión de estas definiciones en la actividad clínica diaria fue inferior y así Poeze (Poeze M et al, 2004) señala que a finales de 2000, sólo el 22% de los Intensivistas y el 5% de Especialistas en M. Interna e Infecciones tenían en cuenta las citadas definiciones. En 2001, una nueva conferencia internacional celebrada en Washington (EE.UU.) con mayor representación europea ratificó las definiciones originales (Levy MM et al, 2003). Esta conferencia introdujo algunas novedades, como un Listado flexible de signos y síntomas de SRIS sugestivos de infección y aunque la conferencia de 2001 había introducido algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal.

En 2002 una nueva conferencia con sede en San Antonio (EE.UU.) se encargó de amoldar los criterios SIRS a los distintos grupos de edad pediátricos, entre los que se encontraban recién nacidos (<1 semana de vida) y neonatos (1 semana a 1 mes de vida), aunque el documento final no se publicó hasta 2005 (Goldstein B et al, 2005). El consenso pediátrico definía el SRIS con los mismos criterios clínicos y de laboratorio que en los adultos, aunque proporcionando valores de normalidad específicos para cada grupo de edad.

También se tenían en cuenta algunas peculiaridades de los niños, por lo que además de la taquicardia se incluyó la bradicardia para los menores de un año, y de los 4 criterios de SRIS se consideró obligatoria la presencia de alteraciones de la temperatura corporal o del recuento leucocitario. Sin embargo, este consenso excluía de manera explícita a los prematuros, dado que su atención tiene lugar fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos neonatales y la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas o mixtas (Goldstein B et al, 2005).

En estas condiciones no podemos considerar que a día de hoy exista una definición de consenso para sepsis neonatal, dado que los prematuros son una población que los neonatólogos simplemente no podemos ignorar. Es necesario tener esto en cuenta para interpretar los hallazgos de Reyna-Figueroa et al (Reyna-Figueroa J. et al, 2006), pues recogen estudios entre 1993 y 2005, anteriores a la publicación del consenso pediátrico. Si miramos a lo que ha ocurrido en la investigación sobre sepsis en adultos, antes de la publicación del consenso de 1992 apenas el 11 % de los ensayos clínicos utilizaban criterios estandarizados, cifra que se elevó al 65 % para los estudios publicados entre 1993 y 2001 (Trzeciak S. et al, 2005), por todo ello no puede extrañarnos el 26,6 % de utilización de criterios más o menos superponibles a los del consenso pediátrico en los estudios de sepsis neonatal.

Antes de poder plantear definiciones de consenso para SRIS y sepsis asumibles en las unidades neonatales y aplicables a prematuros, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones de los modelos actuales. En primer lugar, aunque hasta ahora se ha intentado emplear prácticamente los mismos criterios clínicos y de laboratorio en adultos, niños y recién nacidos con apenas algunas adaptaciones según la edad, hay que analizar si esa es la mejor opción, en especial para poder incluir también a los prematuros. Por desgracia, aunque se conocen diversos signos clínicos, marcadores biológicos y factores de riesgo relacionados con la infección neonatal, apenas se han realizado estudios con técnicas multivariantes que permitan cuantificar la importancia de cada uno de ellos a través de sus cocientes de probabilidades (Escobar GJ. et

al, 2005), algo que permitiría seleccionar los más adecuados como predictores de sepsis. Igualmente, en el caso de los marcadores biológicos de SRIS y sepsis, aunque se han realizado trabajos para estudiar su comportamiento en recién nacidos sanos (Coto GD. et al, 1982) son precisos estudios poblacionales más grandes para poder establecer valores de normalidad, dado que recientemente se ha podido constatar que algunos reactantes como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina o algunas interleucinas se elevan durante las primeras horas de vida en neonatos no infectados (Chiesa C et al, 2003; Marchini G et al, 2000; Pérez Solís D et al, 2006; Chiesa C et al, 2001). A la hora de establecer criterios de sepsis tampoco se debe despreciar la valoración a pie de cama del personal médico experimentado, que recoge información mucho más allá de la reflejada en las historias clínicas. Aunque el valor del juicio clínico ha sido muchas veces puesto en duda por su subjetividad, lo cierto es que cuando se ha evaluado en condiciones reales ha mostrado eficacia para predecir la presencia de sepsis e incluso la positividad de los hemocultivos en niños y neonatos.

También es necesario definir las condiciones para considerar la presencia o ausencia de infección en un recién nacido con SRIS. El hemocultivo tiene un valor muy limitado como para poder ser considerado patrón oro en el período neonatal, especialmente por la frecuencia de falsos negativos debido a factores como el uso de antibióticos intraparto, extracción de volúmenes pequeños de sangre, lugar inadecuado para la extracción, etc. Con muestras de sangre de 1 ml, un volumen difícil de extraer en un prematuro, se ha estimado una sensibilidad para el hemocultivo del 30-40% (Fischer JE et al, 2003; Haque KN et al, 2005). También existen falsos positivos, sobre todo por contaminación de la sangre con gérmenes cutáneos. Un caso especialmente complejo es el de las sepsis relacionadas con catéter, las cuales también se han incluido en una reciente conferencia de consenso en adultos (Calandra T et al, 2005), pero sin haberse validado aún en el período neonatal.

La epidemiología en el período neonatal es muy especial. El recién nacido puede infectarse por gérmenes localizados en el canal genital materno

(infecciones de transmisión vertical), en las unidades neonatales (infecciones nosocomiales) o en su domicilio (infecciones comunitarias), y la etiología, medidas de prevención, tratamiento y pronóstico son diferentes. Por ello, además de definir sepsis, deben establecerse criterios para tipificar al menos las sepsis verticales (habitualmente pero no siempre, de inicio precoz) y las nosocomiales (casi siempre de inicio tardío), lo que permitiría, su necesario estudio independiente (López Sastre JB et al, 2000; López Sastre JB et al, 2002).

Por todo lo anterior, todavía queda mucho por hacer hasta llegar a una definición internacional de consenso para la sepsis neonatal, pero cabe esperar que se llegue a ella por los beneficios que acarrearía. Lo más inmediato sería que los investigadores tendrían más facilidades para emplear criterios comunes en sus trabajos, aumentando así las posibilidades de análisis y aplicación clínica de sus resultados:

En 1995, con vistas a realizar estudios epidemiológicos prospectivos de ámbito nacional, los responsables de los servicios de neonatología de los hospitales que formaban el Grupo Castrillo llegaron a un consenso para definir **sepsis comprobada** basado en la constatación de síntomas y signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SRIS (recuento leucocitario alterado según los criterios de Manroe et al³³, PCR >12 mg/l) y hemocultivo positivo; **sepsis clínica** en caso de presencia de datos clínicos y marcadores biológicos de SRIS, pero hemocultivo negativo; de **bacteriemia asintomática** por la ausencia de datos clínicos, normalidad de los marcadores biológicos y hemocultivo positivo; y de **ausencia de infección** en caso de falta de síntomas o signos clínicos, marcadores biológicos normales y hemocultivo negativo. Una vez tipificados los diagnósticos de sepsis comprobada, sepsis clínica y bacteriemia, en nuestros trabajos se estableció un consenso para considerar cuándo las infecciones debían considerarse de transmisión vertical y cuándo de origen nosocomial, empleando no sólo criterios temporales sino también epidemiológicos y microbiológicos (López Sastre JB et al, 2000; López Sastre

JB et al, 2002). Esto permitió un estudio pormenorizado de ambos tipos de infecciones de manera independiente.

Es evidente, después de los años transcurridos y tras la aparición de los consensos internacionales de sepsis en adultos y pediátricos, que las definiciones del Grupo Castrillo pueden mejorarse. En su momento no se llegaron a especificar al detalle los signos clínicos de sepsis, dejando un margen de subjetividad al neonatólogo responsable, si bien el carácter prospectivo de los estudios en los que se aplicó permitían confiar en su buen criterio como han mostrado los trabajos de Fischer et al (Fischer JE et al, 2005; Fischer JE et al, 2004). En cuanto al recuento leucocitario, estudios más recientes han mostrado las limitaciones de los trabajos de Manroe et al (Schelonka RL et al, 1994). Igualmente, hoy día disponemos de más información sobre marcadores biológicos como la PCR o procalcitonina (Pérez Solís D et al, 2006; Mehr S et al, 2000; López Sastre JB et al, 2006; Chiesa C et al, 1998). También hay que tener en cuenta que estas definiciones se desarrollaron pensando en estudios de tipo epidemiológico, asignando los pacientes a los distintos grupos de forma retrospectiva., lo cual no es lo ideal para trabajos que precisan una selección inmediata de los pacientes como los ensayos clínicos.

*En cualquier caso los estudios del "Grupo de Hospitales Castrillo", aunque basados en criterios a "posteriori" (resultado del hemocultivo), fueron muy útiles para conocer en España la frecuencia, etiología y mortalidad de las sepsis neonatales (verticales, nosocomiales y clínicas), y para valorar la eficacia de la profilaxis antibiótica intraparto en la prevención de las sepsis verticales por *Streptococcus agalactiae*. Las debilidades de estos trabajos son la subjetividad de los datos clínicos propuestos y que el criterio diagnóstico principal (el resultado del hemocultivo) se obtiene a posteriori, por tanto los criterios establecidos serían válidos para análisis epidemiológicos, pero no permitirían su utilización clínica a la cabecera del paciente para decidir la probabilidad de sepsis y la oportunidad de iniciar tratamiento antibiótico y por último en los trabajos publicados no se incluyen RN sanos y RN con patología no infecciosa*

y por lo tanto no cumplen los requisitos de ensayo clínico y no tienen validez predictiva (sensibilidad, especificidad, curvas COR, etc.).

Teniendo en cuenta las debilidades señaladas en los trabajos del "Grupo de Hospitales Castrillo", proponemos un proyecto de investigación clínica en el que se tenga en cuenta lo siguiente: disminuir la subjetividad en la definición de sepsis (SIRS + Infección), incluyendo la impresión de sepsis dada por un experto, cuantificar las alteraciones en la frecuencia cardíaca (0-7 días: <100 - >180 y en RN de más de 7 días: <100 y > 180) y de la frecuencia respiratoria (0-7 días >50 bpm y >7 días más de 40 bpm) y cuantificar las alteraciones hematológicas (<5000 leucocitos y más del P90 del número de leucocitos esperado para la edad del RN).

C) Proteína C reactiva (PCR) como marcador de riesgo y/o sospecha de sepsis neonatal

La infección bacteriana grave, en particular la sepsis y la meningitis bacteriana son enfermedades que precisan la utilización de indicadores sensibles y específicos para iniciar el tratamiento y antibioterapia precoz. Muchas infecciones víricas y otras situaciones que cursan con fiebre, taquicardia, leucocitosis y otros signos indicativos de infección, son tratadas empíricamente como infección bacteriana sin serlo, al ser esta sintomatología inespecífica. El uso innecesario de antibióticos puede producir resistencias bacterianas, un gasto inútil, pero sobre todo toxicidad.

Como los síntomas y signos de infección sistémica son en muchos casos inespecíficos de infección bacteriana y en otros no existe sintomatología local que oriente del origen de la fiebre, se utilizan en clínica marcadores de laboratorio que ayuden a dilucidar el diagnóstico y la indicación de antibioterapia.

Los indicadores hematológicos de infección más utilizados en espera del resultado del hemocultivo, son el recuento y distribución leucocitaria y la concentración de PCR (Oberhoffer M et al, 2000).

La PCR es un reactante precoz de fase aguda. Sintetizada por el hígado, aumenta en el transcurso de 6-7 horas tras un estímulo infamatorio. Basándose en el hecho de que la infección es la causa mas frecuente de inflamación en el RN, se piensa que la elevación de la PCR podría ser un marcador útil de sepsis neonatal y un buen patrón para el seguimiento del cuadro séptico y la valoración de la efectividad del tratamiento. La PCR puede estar elevada en recién nacidos con aspiración meconial, hipoxia perinatal (Ainbender E. et al, 1982), trabajo de parto prolongado y hemorragia intracraneal.

Aunque la PCR fue descrita hace más de 70 años y su uso está ampliamente difundido, se siguen publicando artículos que exploran su utilidad, mientras otros proponen reemplazarla por otros mediadores de respuesta inflamatoria aguda (Hatherhill M et al, 1999). Su uso ha ido incorporándose a la práctica en cantidad y diversidad de situaciones clínicas creciente. Sin embargo, aún se busca argumentos para demostrar su utilidad.

Si se agrega a esto la gran variedad de puntos de corte y al arbitrio de cada autor o grupo de autores, aún en una misma línea de investigación, se puede entender que uno de los factores de invalidez en este proceso es la autonomía con que los autores establecen puntos de corte. Esto podría explicarse por el largo proceso de búsqueda de utilidad de la PCR.

Planteada como "marcador para diferenciar la infección bacteriana de la viral", frecuentemente se desconoce el hecho que en infecciones por adenovirus, la PCR puede estar elevada muy por encima de los puntos de corte usados (Appenzeller C et al, 2002; Chuang YY et al, 2003) y que en infecciones bacterianas graves, en particular por *Streptococcus pneumoniae*, puede tener baja sensibilidad (Korppi M et al, 1997; Virkki R et al, 2002).

Si el objetivo es descartar una infección grave, interesa alta sensibilidad, ya que el valor predictivo negativo podría llegar a valores cercanos a 1, en situaciones en que la prevalencia, en la población de pacientes con el síndrome de infección grave es baja. Si, por el contrario, el objetivo es confirmar una infección grave, interesa especificidad próxima a 1, de modo que el valor predictivo positivo también lo sea. Esto se da a condición que la prevalencia de la infección grave sea muy elevada, situación en la cual un cierto grado de exceso de antibióticos podría ser inevitable. En la práctica clínica, en presencia de una posible infección bacteriana grave, parece más serio un falso negativo que un falso positivo.

En la práctica pediátrica general, su mayor importancia residiría en su comportamiento predictivo, el problema a resolver es determinar si la causa de un síndrome febril es bacteriana o no, en ausencia de infecciones focales clínicamente identificables. La respuesta a este interrogante contribuye, a su vez, a tomar la decisión de usar o no antibióticos y otras medidas, como la de hospitalizar, respecto a pacientes en los que estas decisiones pueden resultar críticamente urgentes e incidir en los costos de su atención.

Existe divergencia de opiniones, algunos autores (Jaye DL et al, 1997) concluyen que: *"No hay justificación para emplear valores aislados de PCR, sean normales o alterados, como fundamento para decidir iniciar o suspender tratamientos antibióticos"*.

Otros autores (Gendrel D et al, 2000) consideran la PCR: *"un excelente marcador, pero con baja especificidad que induce uso excesivo de antibióticos"*.

La elevación de la PCR, sobre todo la seriada, es para muchos autores (Matesanz J, 1980; Shortland DB, 1990) un dato biológico muy útil y con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Revisando la bibliografía sólo dos estudios de tipo ensayo clínico correspondieron a la fase IV (ensayos controlados) (Diederichsen HZ. et al,

2000; Dahler-Eriksen BS. et al, 1999) en medicina general. Ambos concluyen que el uso u omisión de PCR no modifica la decisión de los médicos de usar o no antibióticos ni el pronóstico de los pacientes.

En nuestro medio actualmente está indicado por protocolo en determinadas circunstancias dos controles de PCR la primera extraída en las primeras 12 h de vida y la seriada a las 48 -72 h.

La técnica de laboratorio con la que se realiza la PCR es por un método de InmunoTurbidimetría altamente sensible (Olympus AU5400) por aglutinación con partícula de látex (positiva si es igual o mayor a 20 mg. /L.).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. Justificación, Hipótesis y Objetivos.

2.1. Justificación

El recién nacido durante el proceso del parto ó poco antes de éste puede resultar infectado por gérmenes localizados en el canal del parto. Esta flora bacteriana se ha ido modificando en las últimas décadas, actualmente el E.G.B. es el principal patógeno implicado en este tipo de infecciones junto con algunas bacterias gram negativas (E. Coli, Klebsiella...) (Coto Cotallo GD et al., 1999). Dado que la infección se contrae a través del canal del parto se conoce como infección de transmisión vertical (S. Salcedo Abizanda, 2001). En muchas ocasiones no provoca sintomatología clínica en la embarazada ni en los primeros momentos de la vida del feto, por lo que resulta difícil prever el riesgo al que va a estar sometido el neonato.

Una amplia gama de factores predisponen a este tipo de infecciones tales como: el estado de salud de la madre, la integridad de las membranas fetales, así como la situación nutricional y madurez del feto en el momento del parto, etc. En el caso de que se manifieste una infección perinatal, si no se inicia el tratamiento en los primeros estadios de la enfermedad, ésta puede progresar rápidamente provocando trastornos devastadores que comprometan la vida del recién nacido.

Aunque la incidencia de estas infecciones es relativamente baja (como demuestran datos recientes, en ámbitos en los que se han instaurado programas de prevención, es posible reducir sensiblemente la incidencia de esta infección [López Sastre JB, Sánchez Luna M et al, 2002; Schrag S et al, 2002], llegando hasta el 0,26 por mil [Andreu A et al., 2003]), un porcentaje elevado de todos los recién nacidos (4-10%) es ingresado en una unidad neonatal y evaluado para descartar un proceso infeccioso dada su potencial gravedad. Para la prevención de la sepsis vertical es necesario: detectar a las madres portadoras del germen en el canal del parto, realizar una buena profilaxis antibiótica intraparto de la madre (CDC, 1997; Boyer et al., 1983) y

actuar lo más rápidamente posible en los casos de riesgo y/o sospecha de infección perinatal (Lannering et al., 1983). Para que este tratamiento sea adecuado y pertinente es indispensable usar bien los antibióticos, es decir, utilizarlos en aquellos casos en los que resulte imprescindible, para no caer en el abuso que a veces se suele hacer de estos medicamentos.

Existen distintos protocolos avalados por diferentes sociedades científicas y organismos sanitarios que evalúan el riesgo infeccioso del recién nacido hijo de madre colonizada por EGB y la necesidad de iniciar tratamiento ante la sospecha de infección.

En un trabajo anterior (presentado como Tesina de Licenciatura; Blanco Barca I. et al, 2002) estudiamos desde una perspectiva de farmacovigilancia, la situación de la profilaxis antibiótica perinatal realizada de acuerdo con un protocolo diagnóstico terapéutico establecido en nuestro centro hasta el año 2004.

Las conclusiones obtenidas evidenciaron la sospecha de los facultativos de un uso abusivo de profilaxis antibiótica neonatal, lo que llevó a la redacción de un nuevo protocolo ampliamente consensuado. Era necesario demostrar la superioridad ó no del nuevo protocolo, hecho que justifica la presente memoria.

1.- En el protocolo anterior, analizando los neonatos tratados (cumpliendo y no cumpliendo el protocolo), se comprobó que “el no cumplimiento del mismo” estaba asociado a:

- Colonización materna desconocida.
- Ausencia de factores de riesgo.
- Ausencia de profilaxis materna intraparto

Circunstancias que inclinaron al especialista a tratar a los recién nacidos.

2.- Del total de niños en los que se utilizó tratamiento con antibióticos no cumpliendo los criterios establecidos en el protocolo anterior (37,7% de la población), pudimos comprobar que de este 37,7%, el 77,1% de los casos fue por las condiciones definidas en dos filas del protocolo:

- El 42.5% tiene colonización materna positiva, no factores de riesgo, no profilaxis intraparto y un hemograma normal.
- El 34.6% tiene colonización materna negativa, no factores de riesgo y no profilaxis intraparto (no estando indicada la realización de hemograma).

El 22,9% de los casos fue por las condiciones definidas en las doce filas restantes del protocolo.

3.-La variable que menos discrimina entre los dos grupos, tratados siguiendo el protocolo y tratados sin seguir el protocolo, es la colonización materna positiva.

4.- No hay asociación significativa entre la colonización materna positiva y la profilaxis intraparto. Se observa que cuanto mayor número de veces se ha tratado la gestante con colonización positiva a EGB durante el tercer trimestre, menos tratamiento profiláctico se realiza intraparto.

5.- Existe asociación entre factor de riesgo positivo y administración de profilaxis intraparto, resultando más significativa en el caso de factores de riesgo mayores que menores.

6.- En el caso de colonización materna positiva, no hay influencia de la profilaxis intraparto en la decisión de tratamiento de los neonatos.

2.2. Hipótesis

De acuerdo con estas razones, la hipótesis de trabajo es que haciendo un nuevo protocolo más acorde con la realidad, podría discriminarse mejor a la hora de prescribir antibioterapia, disminuyendo el número de neonatos tratados sin aumentar la incidencia de sepsis.

Los objetivos de este estudio son los indicados a continuación diferenciando entre un objetivo general y unos objetivos específicos.

2.3. Objetivo general

Demostrar si la introducción de un protocolo basado en recomendaciones realizadas por un comité de expertos a nivel nacional, adecua el uso de antibióticos profilácticos en recién nacidos, de acuerdo con las infecciones acaecidas.

2.4. Objetivos específicos

La consecución del objetivo anterior se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

1. Análisis epidemiológico de:
 - 1.1. El estado de portadora de Estreptococo del grupo B, en mujeres parturientas que han sido atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo durante el lustro comprendido entre enero del año 2002 y diciembre del 2006, clasificado por tipo de parto. Comparativa con otros Hospitales públicos dependientes del Sergas.
 - 1.2. Los resultados de los hemocultivos realizados a los neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que cumplen los criterios de selección del presente estudio, desde enero del año 1999 a diciembre del 2006.
2. Análisis del seguimiento de los protocolos de actuación (previo y actual) que implican LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN PERINATAL.
Clasificación de los neonatos en función del seguimiento de los protocolos en cuanto a:
 - Profilaxis antibiótica,
 - Ingreso en la Unidad Neonatal
 - Realización de Hemograma y Hemocultivo.

Siguiendo ambos protocolos (previo y actual) se han llevado a cabo los siguientes objetivos:

3. Análisis de la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento de los protocolos dependiendo de la modalidad del parto
4. Análisis de los casos de los neonatos con hemocultivo positivo.
5. Análisis de la influencia de la colonización materna, los factores de riesgo y la profilaxis materna intraparto en los neonatos tratados.
6. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo para dilucidar los menos discriminantes en la decisión de tratamiento de los neonatos
7. Análisis de la profilaxis materna: Influencia de la colonización y de los factores de riesgo en la profilaxis materna.
8. Análisis en el caso de colonización materna positiva de la influencia de la profilaxis en la decisión de tratamiento de los neonatos.
9. Calcular el porcentaje de la colonización materna por EGB en el tercer trimestre y analizar la relación entre colonización materna y diversos factores.
10. Duración del tratamiento con antibióticos en el grupo de neonatos que no siguen el protocolo.
11. Análisis del valor predictivo de la PCR como marcador de sepsis neonatal. Evidenciar si la determinación de PCR es útil como indicador de riesgo y analizar si ha modificado el uso de la antibioterapia en la profilaxis de la infección perinatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

Diseño del estudio

Es un estudio retrospectivo descriptivo, sin grupo control, realizado a partir de las Historias Clínicas de mujeres parturientas y sus respectivos neonatos en el Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Se evaluaron dos protocolos de actuación que implican la utilización de antibióticos en la profilaxis de la infección perinatal:

3.1. Protocolos de actuación

A partir de los distintos estudios, se llegó a las primeras guías de práctica clínica, editadas por los CDC y con la aprobación del ACOG, en 1996. En esta guía se barajan dos alternativas: el enfoque basado en factores de riesgo y la estrategia fundamentada en el screening universal a las embarazadas de 35-37 semanas. De ambas estrategias, las revisiones posteriores demostraron que el screening de EGB era la más eficaz en la reducción de la transmisión vertical del germen, reduciendo más la incidencia de enfermedad neonatal de inicio precoz. Así, surgieron las directrices de 2002 de los CDC y ACOG, modificando las recomendaciones iniciales. En éstas, se recomienda la práctica universal del screening para detección de portadoras de EGB, así como las pautas de profilaxis materna y neonatal selectivas. En España, el primer documento de consenso fue publicado en 1998 por la SEGO y la SEN. El documento actualmente vigente data de 2003 (Ver apéndice) y ha sido publicado con la participación de la SEGO, SEN, SEIMC, SEQ y SEMFYC. En dicho documento se actualiza la estrategia de prevención, incluyendo nueva información, así como las nuevas propuestas de los CDC de 2002.

3.1.1. Protocolo previo

El protocolo titulado “Tratamiento empírico del recién nacido de mujeres colonizadas ó no por EGB” surgió para facilitar la estandarización de las estrategias a seguir en el tratamiento empírico del neonato con riesgo de sepsis de transmisión vertical. Está basado en las recomendaciones de la CDC, 1996; en el Documento consenso de la Sociedad Española de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, 1998; y en el Manual Cloherty JP, 1999. La síntesis del protocolo, utilizado en la Unidad de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (SERGAS), donde se ha realizado este trabajo, es la que se recoge a continuación:

Tabla 3.1 - Protocolo tratamiento empírico del recién nacido de mujeres colonizadas ó no por

TRATAMIENTO EMPÍRICO DEL RECIÉN NACIDO DE MUJERES COLONIZADAS Ó NO POR EGB				
	Colonización materna por EGB (incluye bacteriuria)	Factores riesgo sepsis neonatal (uno mayor ó dos menores)	Profilaxis madre intraparto (dos ó más dosis)	Tratamiento del recién nacido
Fila 1	+	-	+	Cuidados habituales
Fila 2	+	-	-	Hemograma y hemocultivo Tratar si hemograma anormal (1)
Fila 3	+	+	+	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)
Fila 4	+	+	-	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)
Fila 5	-	-	+	Cuidados habituales
Fila 6	-	-	-	Cuidados habituales
Fila 7	-	+	+	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)
Fila 8	-	+	-	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)
Fila 9	?	-	+	Cuidados habituales
Fila10	?	-	-	Cuidados habituales
Fila11	?	Sólo RPM>24h	+	Hemograma y hemocultivo Tratar si hemograma anormal (1)
Fila12	?	Sólo RPM>24h	-	Hemograma y hemocultivo Tratar si hemograma anormal (1)
Fila13	?	+	+	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)
Fila14	?	+	-	Hemograma, hemocultivo y tratamiento (2)

EGB

1. **Hemograma anormal:** leucocitos ≥ 26.000 ó $< 5.000/mm^3$;
2. **Tratamiento Empírico:** Ampicilina 150 mg/ Kg/12h y Gentamicina 5 mg/ Kg/12h;

*RPM = Rotura prolongada de membranas.

*Cuidados habituales = No realización de hemograma, ni hemocultivo y no tratamiento.

Los factores de riesgo, incluidos en el protocolo, se dividen en:

1. **Mayores:**

1-Rotura de membranas(RPM) ≥ 18 horas.

2-Fiebre materna intraparto $\geq 38^{\circ}$ C (día 0).

3-Corioamnionitis.

4-Taquicardia fetal mantenida.

2. **Menores:**

1-Rotura de membranas (RPM) 12-18 horas.

2-Fiebre materna intraparto $> 37.5^{\circ}$ C (día 0).

3-Apgar <5 al minuto y <7 a los 5 minutos.

4-Parto prematuro (<37 semanas).

5-Líquido amniótico maloliente.

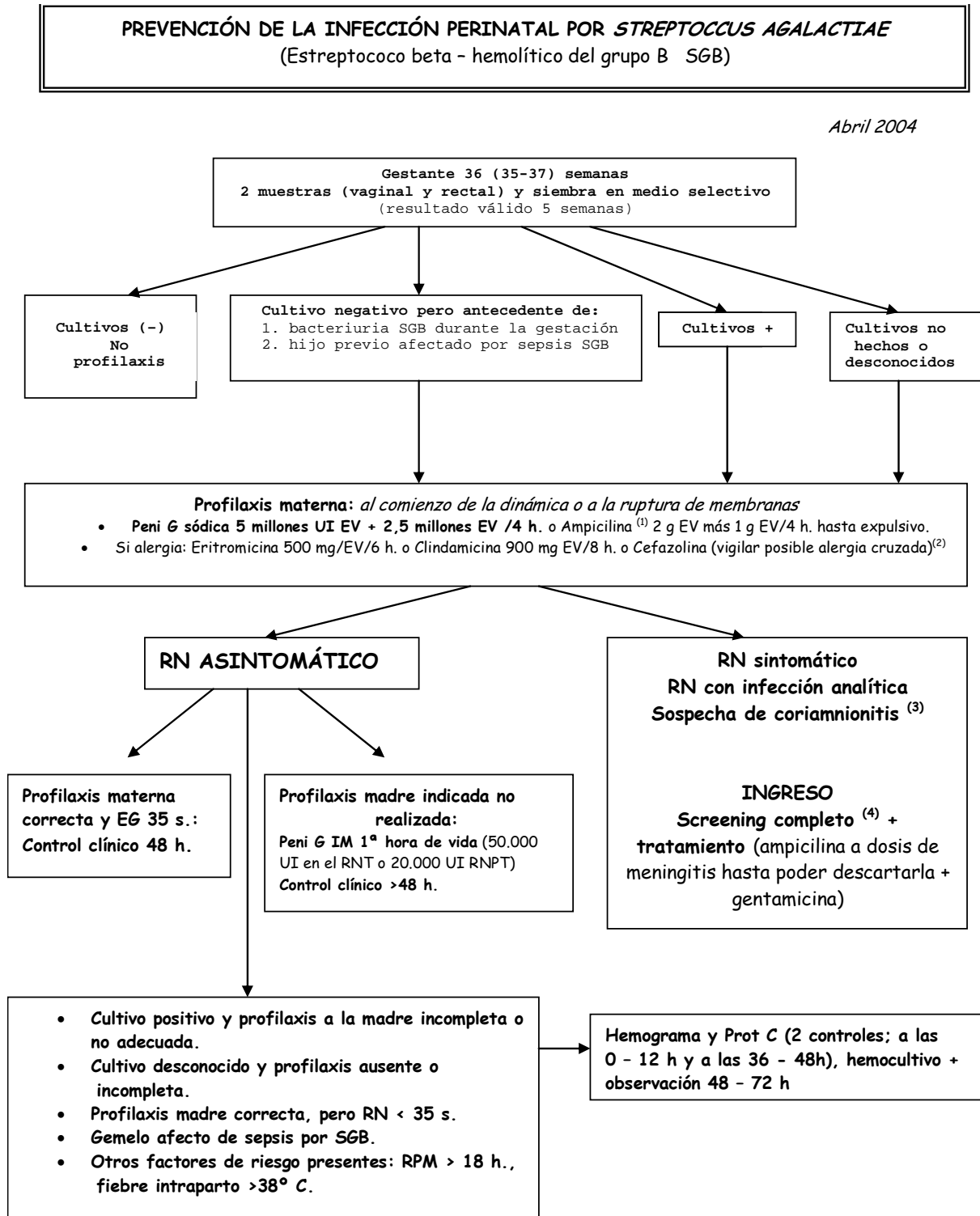
6-Colonización madre por EGB.

3.1.2. Protocolo actual

El protocolo actual está subdividido en dos, de modo que en función de la colonización materna por EGB el neonato se clasifica en uno ó en otro. Son titulados “Prevención de la infección perinatal por EGB” y “Protocolo de Riesgo de Infección y Sospecha de Infección”. Surgieron para actualizar la estandarización de las estrategias a seguir en el tratamiento empírico del neonato con riesgo de sepsis de transmisión vertical. Está basado en las recomendaciones de la CDC, 2002 y en el

Documento consenso de la Sociedad Española de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, 2003. Las síntesis de los protocolos, utilizados en la Unidad de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (SERGAS), donde se ha realizado este trabajo, son las que se recogen a continuación:

Tabla 3.2 – Protocolo para la prevención de la infección perinatal por Streptococcus Agalactiae



(1) Si exudado vaginal + E. Coli sensible Ampicilina.

(2) Si coriamnionitis o germen desconocido o RPM > 18 h: Amp + Genta o una Cefalosporina.

(3) Sospecha de corioamnionitis: fiebre y analítica séptica materna irritabilidad uterina o LA purulenta o maloliente.

(4) Screening completo: Hemograma, hemocultivo, PL, bioquímica, RX tórax si distress respiratorio.

Tabla 3.3. Protocolo de riesgo de infección y sospecha de infección

PROCOLO DE RIESGO DE INFECCIÓN Y SOSPECHA DE INFECCIÓN

NEONATOLOGÍA HOSPITAL XERAL - CÍES. Marzo 2004

	RIESGO DE INFECCIÓN	SOSPECHA DE INFECCIÓN
Situación clínica	Una alteración clínica ¹ no aclarada	Hábito séptico Distrés respiratorio “significativo” ²
Rotura membranas	> 18 horas	
Fiebre intraparto	> 38° C	
Infección materna	En la última semana antes del parto Posible corioamnionitis ³	Corioamnionitis ⁴
Otras situaciones Portadora de SGB o desconocido: Ver protocolo específico	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones de parto no asépticas (extramuros) <ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad de causa no aclarada • Frotis vaginal + a gérmenes patógenos (<i>Enterobacterias, S. Pneumoniae, H. Influenzae...</i>) • Gemelo de otro con bolsa rota > 18 horas 	RN con RIESGO DE INFECCIÓN y ALTERACIÓN CLÍNICA ¹ y/o ALTERACIÓN ANALÍTICA ⁵ Prematuro < 35 s con ≥ 2 antecedentes de riesgo (excluida prematuridad de causa no aclarada)
<u>ACTITUD</u>	VIGILANCIA EN TOCOLOGÍA <u>Vigilancia clínica</u> (mínimo 48 horas) <u>Analítica</u> : HEMOGRAMA, HEMOCULTIVO y PCR (primer analítica 0 – 12 h. y segunda analítica 36 – 48 horas) <u>NO ANTIBIOTICOTERAPIA IM EMPÍRICA. SI SE</u> <u>SOSPECHA IN FECCIÓN INGRESO PARA TRAT. EV.</u>	INGRESO EN LA UNIDAD NEONATAL <u>Analítica</u> : Hemograma, PCR, bioquímica y gasometría. <u>Hemocultivo</u> (siempre antes de tto. antibiótico) <u>Punción lumbar</u> (puede diferirse después del tratamiento antibiótico según situación clínica). <u>Urinocultivo</u> <u>Rx. tórax y abdomen</u> (si distrés respiratorio y/o sintomatología digestiva) <u>TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO</u>

- (1) **Alteración clínica**: fiebre, mal estado general, hipotonía, rechazo del alimento, vómitos, distensión abdominal, RN “que no va bien”, distrés respiratorio no aclarado.
- (2) **Distrés respiratorio “significativo”**: empeoramiento progresivo, duración > 6 horas, requerimiento de FiO₂ >0,3 o ventiloterapia.
- (3) **Posible corioamnionitis**: madre con alteración analítica séptica y sintomatología asociada (taquicardia fetal, hipertonia uterina...), sin fiebre.
- (4) **Corioamnionitis**: fiebre y alteración analítica séptica materna + irritabilidad uterina, o líquido amniótico purulento o maloliente.
- (5) **Alteración analítica**: leucocitosis >30.000 /mm³ (es significativa en RN>24 horas; antes, si no hay otras alteraciones analíticas, es debida probablemente a la descarga medular del RN), leucopenia < 5.000/mm³, granulocitopenia, plaquetopenia < 100.000 /mm³, PCR >20 mg/L (si el único parámetro es la PCR, valorar el estado general y decidir ingreso o repetir control analítico en 6 – 8 horas).

3.2. Selección de la población

Se realizó un estudio a partir de las Historias Clínicas de mujeres parturientas y sus respectivos neonatos en el Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Para seleccionar la población los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Peso del recién nacido \geq 2.000 gr. al nacer
2. Sospecha de riesgo de infección y posterior realización de un hemograma y hemocultivo al recién nacido.

El motivo de la elección de estos criterios ha sido detectar aquella población de neonatos que, aunque aparentemente pudiesen estar sometidos a algún factor de riesgo, por su condición de no prematuridad sus defensas minimizan la posibilidad de padecer infección, pudiendo constituir por tanto la antibioterapia un exceso de actuación.

3.2.1. Protocolo previo

El período de estudio abarcó el año 1999, en el cual se registraron 3.848 nacimientos.

La población estudiada estaba constituida por 407 madres, dos de las cuales dieron a luz a gemelos y una a trillizos, resultando un total de 411 casos (el 10.68% de la población total). Se perdieron 5 niños, debido a que su recuento leucocitario no estaba en la historia clínica y formaban parte de aquellos casos en los que la decisión de tratarlos ó no, estaba en función del mismo.

3.2.2. Protocolo actual

El período de estudio abarcó el año 2004, en el cual se registraron 4.200 nacimientos.

Nuestra población estaba constituida por 418 madres, una de las cuales dio a luz a gemelos, resultando un total de 419 casos (el 9.98% de la población total).

Habría sido interesante estudiar lo sucedido en un subgrupo de unos 35 niños (uno por semana según el neonatólogo implicado), hijos de madre con profilaxis indicada no realizada, en cuyo caso estaba indicado tratarlos con Penicilina G IM en la primera hora de vida y control clínico ≥ 48 horas, pero no realización de hemocultivo. La realización de este subestudio no ha sido posible, además de la dificultad de localizar a estos neonatos cuya historia no consta en el libro de registro de hemocultivos, por la dificultad añadida de no poder establecer una comparativa con el resto de la población estudiada al no cumplir el segundo criterio de selección, que es la realización de un hemocultivo.

3.3. Procedimiento

3.3.1. Estudio epidemiológico

3.3.1.1. El estado de portadora de Estreptococo del grupo B, en mujeres parturientas que han sido atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde enero del año 2002 a diciembre del 2006, clasificado por tipo de parto. Comparativa con otros Hospitales públicos dependientes del Sergas.

A partir del Sistema de Información de Análisis Complejos de Hospitalización de Agudos (SIAC-HA) se analizaron los episodios de parto en los que la gestante era portadora de EGB, registrados con los códigos de la

CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª revisión. Modificación clínica) V27 “Resultado del parto” + V02.51 “Portador de Estreptococo del Grupo B” como indica el Boletín de Codificación Diagnóstica Nº 8 de la Xunta de Galicia, y que ocurrieron durante el tiempo comprendido entre enero del año 2002 y diciembre del 2006, en los hospitales de la red pública de la Comunidad Autónoma de Galicia. Se recogieron para cada hospital el nº de episodios.

Se han omitido el nombre de los hospitales, utilizando en su lugar un número aleatorio.

3.3.1.2. Los resultados de los hemocultivos realizados a los neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que cumplen los criterios de selección del presente estudio, desde enero del año 1999 a diciembre del 2006.

A partir de los datos recogidos por el personal de enfermería de la unidad de Neonatología, en diversos cuadernos de registro denominados “Libros de Hemocultivos”, procedimos al recuento de casos de hemocultivos realizados y hemocultivos positivos. En caso de resultado positivo, a través del número de historia del neonato, identificamos la bacteria y corroboramos esta información en la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología. Posteriormente procedimos al cálculo de las frecuencias con respecto al número total de nacimientos y al número total de hemocultivos realizados.

3.3.2. Estudio Protocolos

Una vez sugerido el estudio por un especialista neonatólogo implicado día a día en este tema y por el jefe de Servicio de Farmacia del Hospital, se consultaron textos de referencia, diversa bibliografía que abarca los últimos 20 años, la base de datos The Cochrane Library, los protocolos americanos y españoles, además de los estudios realizados por el grupo Castrillo que es un grupo de referencia en patología infecciosa neonatal en nuestro país.

Posteriormente se procedió a recoger los datos necesarios, para ello a partir del listado de nacimientos del libro de registro de hemocultivos del servicio de neonatología, se obtuvo la relación de neonatos que cumplían los criterios de inclusión. Por el número de historia y nombre del neonato fue posible, gracias al fichero informático de admisión, identificar el número de historia de la madre.

Se localizaron todos los informes, se revisaron y de ellos se obtuvo una amplia información que se almacenó en una base de datos en Access (un ejemplo representativo, Fig. 3.1).

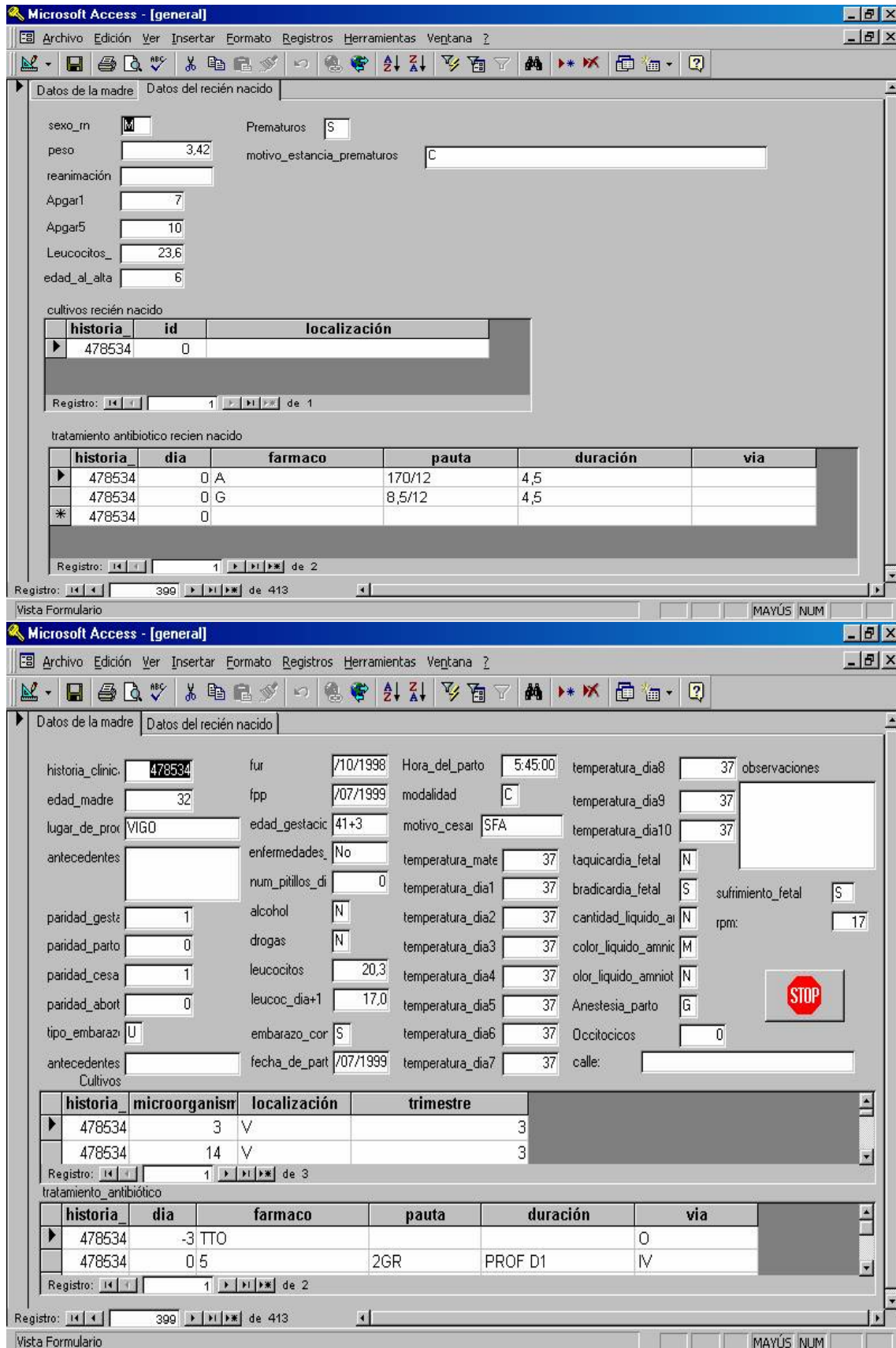
Posteriormente se seleccionó la información necesaria para analizar el seguimiento de los protocolos, para lo cual se recogieron diversos datos relacionados con el neonato y con la madre:

3.3.2.1. Protocolo previo

Tabla 3.4- Variables recogidas para el análisis del protocolo previo

DATOS DEL NEONATO	
1- Sexo 2- Peso 3- Resultado del Hemocultivo 4- Taquicardia 5- Apgar 1 6- Apgar 5 7- Recuento leucocitario 8- Tratamiento Antibiótico (fármaco, pauta y duración)	
DATOS DE LA MADRE	
1- Edad 2- Tipo de embarazo (único, gemelar, trillizos) 3- Edad gestacional (semanas y días de gestación) calculada a partir de la fecha de la última regla: FUR 4- Rotura prolongada de membranas: RPM (intervalo de horas entre rotura de la bolsa y el nacimiento) 5- Temperatura día del parto 6- Temperatura día 1 posparto 7- Temperatura día 2 posparto 8- Olor líquido amniótico (normal ó fétido) 9- Paridad (número de hijos)	10- Modalidad del parto (vaginal=eutócico, cesárea) 11- EGB en orina 12- EGB en vagina 13- EGB en recto 14- Otras bacterias en vagina sin tratar/ tratadas 15- Control ó no del embarazo 16- Profilaxis intraparto (tipo antibiótico, frecuencia y tiempo) 17- Diabetes gestacional 18- Condición social desfavorable: CSD 19- Corioamnionitis 20- Tratamiento en el 3 ^{er} trimestre del embarazo y frecuencia

Figura 3.1 – Ejemplo representativo de la base de datos en Access



3.3.2.2. Protocolo actual

Tabla 3.5- Variables recogidas para el análisis del protocolo actual

NOMBRE VARIABLE (Descripción)	TIPO DATOS	VALORES QUE TOMA LA VARIABLE Y ANOTACIONES
HISTORIA (Número historia clínica de la madre)	Numérico	
MAD_NACIMIENTO (Fecha nacimiento madre)	Fecha/Hora	
MAD_PARIDAD_GEST (Número de hijos)	Numérico	Incluye el actual
MAD_NUM_PARTOS_EUTO (Número partos vaginales)	Numérico	No incluye el actual
MAD_NUM_PARTOS_CESA (número partos por cesárea)	Numérico	No incluye el actual
MAD_NUM_ABORTOS (Número de abortos)	Numérico	
MAD_TIPO_EMBARAZO (Tipo de embarazo actual)	Numérico	0 = único 1 = múltiple
MAD_ANTECEDENTES_EMBARAZO (Antecedentes en anteriores embarazos)	Texto	
MAD_FUR (Fecha de la última regla)	Fecha/Hora	
MAD_ENFERMEDADES (Enfermedades de la madre)	Texto	
MAD_NUM_CIGARRILLOS (Número de cigarrillos que fuma)	Numérico	
MAD_ALCOHOL (Madre si consume ó no alcohol)	Numérico	0 = no 1 = sí (más de dos vasos)
MAD_DROGAS (Madre si consume ó no drogas)	Numérico	0 = no 1 = sí
MAD_LEUCOCITOS0 (Leucocitos maternos día parto)	Numérico	en miles/mm ³ (día 0)
MAD_LEUCOCITOS1 (Leucocitos maternos día 1 postparto)	Numérico	en miles/mm ³ (día 1)
MAD_EMBARAZO_CONT (Control embarazo en médico)	Numérico	0 = no 1 = si
MAD_FECHA_PARTO (Fecha del parto: día, mes y año)	Fecha/Hora	Fecha
MAD_HORA_PARTO (Hora del parto: horas y minutos)	Fecha/Hora	hora como hh:mm
MAD_MODALIDAD (Tipo de parto)	Numérico	0 = eutócico 1 = cesárea
MAD_INSTRUMENTAL (Requiere ó no instrumentos en parto)	Numérico	0 = no 1 = ventosa 2 = fórceps
MAD_CEFALICO_NALGAS (Tipo parto cefálico ó de nalgas)	Numérico	0 = cefálico 1 = nalgas
MAD_MOTIVO_CESAREA (Motivo de la cesárea)	Texto	
MAD_TEMPO (Temperatura materna día del parto)	Numérico	
MAD_TEMP1	Numérico	

(Temperatura materna día 1 postparto)		
MAD_TEMP2 (Temperatura materna día 2 postparto)	Numérico	
MAD_OBSERVACIONES (Comentarios puntuales sobre parto)	Texto	
MAD_EXTRAMUROS (Parto fuera del hospital)	Numérico	0 = no 1 = sí
MAD_CSD (Condición social desfavorable)	Numérico	0 = no 1 = sí
MAD_DIABETES_GEST (Diabetes Gestacional)	Numérico	0 = no 1 = sí (tratamiento con dieta) 2 = sí (tratamiento con fármaco)
MAD_TAQUICARDIA (Taquicardia materna intraparto)	Numérico	0 = no 1 = sí
MAD_EGB1V (Colonización vaginal por EGB en 1 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB1R (Colonización rectal por EGB en 1 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB1O (Bacteriuria por EGB en 1 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB2V (Colonización vaginal por EGB en 2 ^o trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB2R (Colonización rectal por EGB en 2 ^o trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB2O (Bacteriuria por EGB en 2 ^o trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB3V (Colonización vaginal por EGB en 3 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB3R (Colonización rectal por EGB en 3 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_EGB3O (Bacteriuria por EGB en 3 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = negativo 1 = positivo 2 = no recogido
MAD_OB1V (Colonización vaginal por otras bacterias en 1 ^{er} trimestre)	Numérico	1 = Flora mixta 2 = Ureaplasma urealyticum 3 = Micoplasma hominis
MAD_OB1O (Bacteriuria por otras bacterias en 1 ^{er} trimestre)	Numérico	1 = Flora mixta 2 = E. coli 3 = Staphylococcus saprophyticus 4 = Klebsiella pneumoniae 5 = Proteus mirabilis
MAD_OB2V (Colonización vaginal por otras bacterias en 2 ^o trimestre)	Numérico	1 = Flora mixta 2 = Ureaplasma urealyticum 3 = Micoplasma hominis
MAD_OB2O (Bacteriuria por otras bacterias en 2 ^o trim.)	Numérico	Ver MAD_OB1O
MAD_OB3V	Numérico	1 = Flora mixta

(Colonización vaginal por otras bacterias en 3 ^{er} trimestre)		2 = Ureaplasma urealyticum 3 = Micoplasma hominis
MAD_OB30 (Bacteriuria por otras bacterias en 3 ^{er} trimestre)	Numérico	Ver MAD_OB10
MAD_TRATAMIENTO3T (Tratamiento antibiótico para EGB u otras bacterias durante 3 ^{er} trimestre)	Numérico	0 = no 1 = sí para EGB 2= sí para otras bacterias
MAD_TRATAMIENTO 162T (Tratamiento antibiótico para EGB u otras bacterias durante 1 ^{er} y 2 ^o trimestre)	Numérico	0 = no 1 = sí para EGB 1 ^{er} trimestre 2= sí para EGB 2 ^o trimestre 3= sí para otras bacterias 1 ^{er} trim. 4= sí para otras bacterias 2 ^o trim.
MAD_PROFILAXIS	Numérico	0 = no 1 = una dosis (tiempo < 4 horas) 2= dos ó más dosis (tiempo > 4 h)
MAD_HIJO_PREVIO_EGB (Hijo previo afectado por sepsis EGB)	Numérico	0 = no 1 = si
PAR_TAQUICARDIA_FE (Taquicardia fetal durante parto)	Numérico	0 = no 1 = si
PAR_BRAQUICARDIA_FE (Bradycardia fetal durante parto)	Numérico	0 = no 1 = si
PAR_LA_CANTIDAD (Cantidad de Líquido amniótico)	Numérico	0 = normal 1 = oligoamnios 2 = poliamnios
PAR_LA_COLOR (Color del Líquido amniótico)	Numérico	0 = normal 1 = meconial 2 = sanguinolento
PAR_LA_OLOR (Olor del Líquido amniótico)	Numérico	0 = normal 1 = maloliente
PAR_ANESTESIA (Tipo de anestesia intraparto)	Numérico	0 = no 1 = epidural 2 = general 3 = mórficos
PAR_OCCITOCICOS (Uso de Occitócicos durante el parto)	Numérico	0 = no 1 = sí
PAR_SF (Sufrimiento fetal intraparto)	Numérico	0 = no 1 = sí
PAR_RPM (Intervalo de horas entre rotura de la bolsa y el nacimiento)	Numérico	en horas
RN_SEXO (Sexo del neonato)	Numérico	1 = mujer 2 = hombre
RN_PESO (Peso del neonato en el momento del nacimiento)	Numérico	en Kg. con decimales
RN_REANIMACION (Reanimación del neonato)	Numérico	0 = superficial 1 = no 2 = mecánica
RN_APGAR1 (Apgar del neonato al minuto de vida)	Numérico	
RN_APGAR5 (Apgar del neonato a los cinco minutos de vida)	Numérico	
RN N° HEMOGRAMAS Y PCR (Número de hemogramas y PCR realizados al neonato)	Numérico	
RN_LEUCOCITOSO	Numérico	en miles/mm ³ (día 0)

(Recuento leucocitario del neonato en las primeras 12 horas de vida)		
RN_LEUCOCITOS1 (Recuento leucocitario del neonato a las 36-48 horas de vida)	Numérico	en miles/mm ³ (día 1)
RN_PLAQUETASdia0 (Recuento plaquetario del neonato en las primeras 12 horas de vida)	Numérico	0= no 1 = sí (<100)
RN_PLAQUETASdia1 (Recuento leucocitario del neonato a las 36-48 horas de vida)	Numérico	1= no 1 = sí (<100)
RN_PCR0 (Valor de PCR del neonato en las primeras 12 horas de vida)	Numérico	mg/l valor de referencia = 0 – 3
RN_PCR1 (Valor de PCR del neonato a las 36-48 h)	Numérico	mg/l valor de referencia = 0 – 3
RN_PCR_COMENTARIO (Comentario sobre la recogida de muestra para determinar la PCR)	Texto	
RN_FECHA_ALTA (Fecha de alta del neonato)	Fecha/Hora	Hora = 12h siempre
RN_PREMATURO (Estancia del neonato en prematuros)	Numérico	0 = no 1 = <24h 2 = ≥24h 3 = falta impreso
RN_MOTIVO_ESTANCIA (Motivo de estancia del neonato en prematuros)	Numérico	0 = no 1 = observación 2 = riesgo de infección 3 = falta impreso
RN_HEMOCULTIVO (Hemocultivo del neonato)	Numérico	Ver tabla codificación de hemocultivos neonatales
RN_hemoc previo tto (Tratamiento dado previo ó post resultado de Hemocultivo)	Numérico	0 = no tratamiento 1 = Tratamiento previo resultado 2 = Tratamiento post resultado
RN_TRAT_FARMACO (Tratamiento antibiótico del neonato, empírico ó tras antibiograma)	Numérico	0 = no 1 = Penicilina 2 = Ampicilina+Gentamicina 3 = Targocid 4 = Ampicilina+Cefotaxima 5 = Ceftriaxona
RN_TRAT_DURACION (Días de duración del tratamiento antibiótico)	Numérico	1= una dosis
RN_ALTERACION_CLINICA (Alteración clínica del neonato)	Numérico	0 = no 1 = si aclarada ó no aclarada
RN_DISTRES_RESPIRATORIO_SGVO (Distrés respiratorio significativo neonato)	Numérico	0 = no 1 = si
RN_PREMATURO_CAUSA (Causa de prematuridad neonato)	Numérico	0 = sin causa 1= con causa aclarada 2 = con causa no aclarada
RN_GEMELO_RPM_MAS18 (Gemelo de otro con bolsa rota >18 horas)	Numérico	0 = no 1 = si
RN_NHC (Número historia clínica del neonato)	Numérico	
Bronquiolitis 1º10 meses vida (Bronquiolitis los primeros 10 meses de vida)	Numérico	0 = no 1 = VRS- 2 = VRS+
RN_HABITO_SEPTICO	Numérico	0 = no 1 = si

(Hábito séptico en el neonato)		
RN- fiebre (Fiebre del neonato)	Numérico	
RN_SINTOMATICO (Recién nacido sintomático)	Numérico	0 = no 1 = si

3.4. Análisis de los datos

3.4.1. Análisis epidemiológico

3.4.1.1. El estado de portadora de Estreptococo del grupo B, en mujeres parturientas que han sido atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo desde enero del año 2002 a diciembre del 2006, clasificado por tipo de parto. Comparativa con otros Hospitales públicos dependientes del Sergas.

Para llevarlo a cabo se estableció una comparación entre los datos pertenecientes a nuestro medio y los de nuestra comunidad, teniendo en cuenta la evolución anual. En este análisis se ha utilizado el programa SIAC-HA (Sistema de información de Análisis Complejos de Hospitalización de Agudos) y el programa Excel para el tratamiento de los datos y diseño de los gráficos.

3.4.1.2. Los resultados de los hemocultivos realizados a los neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que cumplen los criterios de selección del presente estudio, desde enero del año 1999 a diciembre del 2006.

Para llevarlo a cabo se describió la evolución anual de los datos pertenecientes a todos los niños recién nacidos en nuestro medio incluyendo los prematuros. En este análisis se ha utilizado el programa Excel para el diseño de los gráficos.

3.4.2. Análisis del seguimiento del protocolo y clasificación de los neonatos

En primer lugar se analiza el seguimiento ó no del protocolo, para ello se tuvo que redefinir diversas variables con el fin de ajustarse al mismo.

3.4.2.1. Protocolo previo

Los datos recogidos se introdujeron en el programa SPSS (Paquete estadístico de Ciencias Sociales) y con ellos se ha procedido a los siguientes análisis.

En la codificación de las variables se han efectuado las siguientes consideraciones:

A) La colonización materna por el Estreptococo grupo B, se ha considerado:

1. **Positiva (+)** = Si presenta un cultivo (vaginal, rectal ó urinario) positivo en el tercer trimestre del embarazo tanto si había recibido ó no tratamiento antibiótico.
2. **Negativa (-)** = Si no presenta un cultivo (vaginal, rectal ni urinario) positivo en el tercer trimestre del embarazo.
3. **Interrogante (?)** = En caso de embarazo no controlado (no haber asistido al control médico al menos en dos ocasiones) ó no realización de cultivo en el tercer trimestre.

B) Los factores de riesgo de sepsis neonatal, se han considerado:

1. **Positivos (+)** = Si están presentes dos factores de riesgo menores a la vez ó uno mayor.
2. **Negativos (-)** = Si no están presentes dos factores de riesgo menores a la vez ni uno mayor.

Para analizar el cumplimiento del protocolo se fue definiendo fila por fila del mismo las condiciones que determinan la decisión de tratar al neonato, indicadas en las cuatro columnas del mismo, y los neonatos se clasificaron en función de lo que finalmente se les aplicó en la unidad de Neonatología.

Para cada una de las filas del protocolo, por medio de la sintaxis del SPSS se codificaron las correspondientes condiciones dándoles un valor numérico; el programa seleccionó aquellos neonatos que verificaban las condiciones de cada fila. Posteriormente este grupo de neonatos seleccionados, se cruzó con el tratamiento de antibióticos.

Una vez efectuado este análisis, se han clasificado los neonatos en grupos, basándose en que se haya seguido ó no el protocolo (tratados y no tratados).

En base a estos criterios se han clasificado los niños en cuatro grupos (variable CUMPLIMIENTO Protocolo previo [CPp]):

1. Con tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPp1)
2. Sin tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPp2)
3. Con tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPp3)
4. Sin tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPp4)

Además, se ha calculado el porcentaje de neonatos a los que se les ha realizado hemograma y hemocultivo, analizando si se ha realizado ó no lo indicado en el protocolo.

3.4.2.2. Protocolo actual

En la base de datos de Access se definieron las siguientes fórmulas para la preparación de los datos para su posterior análisis estadístico:

A) Datos de la madre

MAD_EDAD: (años de la madre)

Parte entera de $[(MAD_FECHA_PARTO - MAD_NACIMIENTO) / 365]$

(nota: las fechas interiormente se almacenan en días)

MAD_FECHA_PROB_PARTO:

MAD_FUR + 280 (ver nota anterior)

MAD_ESTACION:

Parte entera $[(Mes (MAD_FECHA_PARTO)-1) / 3] + 1$

MAD_EDAD_GEST: (días)

MAD_FECHA_PARTO - MAD_FUR

MAD_EG: (edad gestacional escrito como semanas + días)

“A + B” (el + forma parte del texto no es una suma) donde:

- A = Parte entera (MAD_EDAD_GEST / 7) convertido a texto
- B = MAD_EDAD_GEST – Parte entera(MAD_EDAD_GEST/7) * 7
convertido a texto

MAD_EG_NUM: (edad gestacional escrito en semanas con 2 decimales)

A = Parte entera (MAD_EDAD_GEST / 7*100 + 0,5) / 100

El valor en días ya estaba calculado en MAD_EDAD_GEST

B) Datos del RN

RN_EDAD_ALTA: (días del RN en el alta, suponiendo ésta a las 12horas)

Parte entera $\{[(RN_FECHA_ALTA + 12 \text{ horas}) - (MAD_FECHA_PARTO + MAD_HORA_PARTO)] * 100 + 0,5\} / 100$

(con dos decimales)

RN_LEUCOCITOS:

Ent $(RN_LEUCOCITOS1 * 100 + 0,5) / 100$

redondeamos a dos decimales

RN_PCR:

Ent $(RN_PCR0 * 100 + 0,5) / 100$

redondeamos a dos decimales

RN_PLAQUETAS:

$RN_PLAQUETASdía0$

RN_PLAQUETOPENIA:

Si $(RN_PLAQUETAS > 0)$ entonces

si $[RN_PLAQUETAS] < 100$ entonces 1 (positivo)

en caso contrario 0

C) Determinar si madre portadora**MAD_EGB: (madre positiva tercer trimestre)**

$(MAD_EGB3V = 1)$ ó $(MAD_EGB3R = 1)$

MAD_BACTERIURIA:

$MAD_EGB1O = 1$ ó $MAD_EGB2O = 1$ ó $MAD_EGB3O = 1$

MAD_CULTIVO_DESCONOCIDO:

MAD_EGB3V no recogido y MAD_EGB3R no recogido

MAD_PORTADORA_EGB: (madre portadora)

MAD_EGB ó $MAD_CULTIVO_DESCONOCIDO$ ó $MAD_BACTERIURIA$
ó $MAD_HIJO_PREVIO_EGB$

D) Protocolo para madre portadora

Las siguientes variables sólo tienen valores positivos si la madre es portadora (salvo para las variables auxiliares que no afectan)

D1) Análisis en el caso de RN sintomático

MADPOR_LEUCO_ANORMAL: (leucocitos RN anormales 0 (no), 1 y 2)

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

Si RN_LEUCOCITOS > 30.000 vale 1

en caso contrario

Si (RN_LEUCOCITOS > 0 y RN_LEUCOCITOS < 5.000)
vale 2

en caso contrario vale 0

en caso contrario vale 0

MADPOR_PCR_ANORMAL: (RN PCR anormal)

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

Si RN_PCR > 20 vale 1 (cierto)

en caso contrario vale 0 (falso)

en caso contrario vale 0

MADPOR_RN_ALTERAC_ANALIT:

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

{([MADPOR_LEUCO_ANORMAL] <> 0)

+ ([MADPOR_PCR_ANORMAL] = 1)

+ ([RN_PLAQUETOPENIA])} > 1

(por lo menos 2 condiciones)

en caso contrario falso

CORIO_NUM_FACTORES: (número de factores)

MAD_TAQUICARDIA + PAR_LA_OLOR + PAR_TAQUICARDIA_FE +
PAR_SF + (MAD_LEUCOCITOS0 >16)

Para entender la fórmula hay que tener en cuenta que si una condición es cierta vale 1 y si es falsa vale 0, luego la suma de una serie de condiciones es el número de condiciones que son ciertas.

SOSPECHA_CORIO:

MAD_TEMP0 >= 38 Y CORIO_NUM_FACTORES > 2

MAD_POSIBLE_CORIO:

MAD_TEMP0 < 38 Y CORIO_NUM_FACTORES > 1

MADPOR_RN_SINTOMATICO: (realmente quiere decir que no es RN asintomático, esto es que va por la rama derecha del protocolo)

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

RN_SINTOMATICO

ó MADPOR_RN_ALTERAC_ANALIT

ó SOSPECHA_CORIO

en caso contrario falso

Nota: si **MADPOR_RN_SINTOMATICO** es cierto ya se clasifica al RN en el grupo 1 que requiere tratamiento del tipo 2: Ampicilina + Gentamicina.

D2) Análisis en el caso de RN asintomático (MADPOR_RN_SINTOMATICO falso)**MADPOR_RN_NOSINTOM_NOPROFILAX:**

Si MAD_PORTADORA_EGB y no MADPOR_RN_SINTOMATICO

y no MAD_PROFILAXIS (=0) entonces es cierto

en caso contrario es falso

Nota: en este caso, si es cierto, el RN se clasificará en el grupo 4 (tratamiento tipo 1: Penicilina) que corresponde al recuadro derecho de la rama RN asintomático.

MADPOR_RN_NOSINTOM_FR: (número de factores de riesgo)

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

(MAD_PROFILAXIS =1 Y MAD_EGB)

+ (MAD_CULTIVO_DESCONOCIDO Y MAD_PROFILAXIS < 2)

+ (MAD_EDAD_GEST < 35*7 Y MAD_PROFILAXIS = 2)

+ (PAR_RPM > 18)

+ (MAD_TEMP0 >=38)

en caso contrario 0

Nota: si **MADPOR_RN_NOSINTOM_FR > 0** (esto es, hay algún factor de riesgo) se clasifica al RN de madre portadora en el grupo 3 que no requiere tratamiento, en caso contrario, y que no esté ya clasificado por alguno de los supuestos anteriores, se le clasifica en el grupo 2 que tampoco requiere tratamiento.

E) Protocolo para madre no portadora**E1) Riesgo de infección****MAD_TEMP_INC:**

Si MAD_TEMP0 >=38 entonces 1

en caso contrario

Si MAD_TEMP1 >=37,5 entonces 1

en caso contrario 0

MADNOPOR_NUM_FRI:

Si no MAD_PORTADORA_EGB entonces

$$(RN_ALTERACION_CLINICA = 2) + (PAR_RPM] > 18) +$$

$$(MAD_TEMP_INC = 1) + (MAD_POSIBLE_CORIO) +$$

$$(MAD_EXTRAMUROS) + (RN_PREMATURO_CAUSA = 2) +$$

$$(MAD_OB3V > 0) + (RN_GEMELO_RPM_MAS18)$$

en caso contrario 0

RN_RI: (riesgo de infección)

Cierto si MADNOPOR_NUM_FRI > 0 esto es, si hay algún factor de riesgo.

Nota: si **RN_RI es cierto**, se clasifica al RN en el grupo 5 que no requiere tratamiento.

E2) Sospecha de infección

RN_ALTERACION_ANALITICA:

$$\{(RN_LEUCOCITOS > 0 \text{ Y } RN_LEUCOCITOS] < 5)$$

$$\text{ó } RN_LEUCOCITOS > 30\} +$$

$$(RN_PLAQUETOPENIA]=1)$$

$$+ (RN_PCR > 20)$$

Al menos 2 factores = si

MADNOPOR_NUM_FSI:

Si no MAD_PORTADORA_EGB entonces

$$\{(RN_HABITO_SEPTICO)$$

$$+ (RN_DISTRES_RESPIRATORIO_SGVO)$$

$$+ (SOSPECHA_CORIO)$$

$$+ (RN_RI \text{ Y } [RN_ALTERACION_CLINICA = 1$$

$$\text{ó } RN_ALTERACION_ANALÍTICA > 1])$$

$$+ (MAD_EDAD_GEST < 35 * 7$$

$$\text{Y } RN_PREMATURO_CAUSA = 1$$

Y MADNOPOR_NUM_FRI>=2}}

en caso contrario 0

RN_SI:

MADNOPOR_NUM_FSI > 0 esto es, hay algún factor

Nota: si **RN_SI es cierto**, se clasifica al RN en el grupo 6 que requiere tratamiento de tipo 2: Ampicilina + Gentamicina.

El resto de los RN (sanos) se clasifican en el grupo 7.

F) Resumen

GRUPO:

Si MAD_PORTADORA_EGB entonces

Si MADPOR_RN_SINTOMATICO entonces grupo 1;

en caso contrario

Si MADPOR_RN_NOSINTOM_NOPROFILAX

entonces grupo 4;

en caso contrario

Si MADPOR_RN_NOSINTOM_FR >0

entonces grupo 3

en caso contrario grupo 2

en caso contrario

Si RN_SI grupo 6

en caso contrario

Si RN_RI grupo 5

en caso contrario grupo 7

NECESITA_TRATAMIENTO:

Si GRUPO =1 ó GRUPO =6

entonces tratamiento 2: Ampicilina + Gentamicina

en caso contrario

Si GRUPO = 4 entonces tratamiento 1: Penicilina

en caso contrario

tratamiento 0 (no necesita tratamiento)

G) FORMULAS ADICIONALES**MAD_PORTADORA_EGB_DESGLOSADO:**

Si (MAD_EGB = 1 ó MAD_BACTERIURIA = 1) entonces 1

en caso contrario

Si MAD_CULTIVO_DESCONOCIDO = 1 entonces 2

en caso contrario 0

Gracias a estas fórmulas hemos clasificado a los neonatos en los siguientes grupos, cuya definición coincide con el cuadro de decisión último de cada protocolo:

Grupo 1

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal positivo a EGB, ó cultivo no hecho ó desconocido, ó cultivo negativo pero con otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB.

Neonato: Sintomático ó con infección analítica ó hijo de madre con sospecha de corioamnionitis.

Grupo 2

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal positivo a EGB, ó cultivo no hecho ó desconocido, ó cultivo negativo pero con otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Profilaxis intraparto correcta.

Neonato: Asintomático y edad gestacional ≥ 35 semanas, sin infección analítica e hijo de madre sin sospecha de corioamnionitis.

Grupo 3

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal positivo a EGB, ó cultivo no hecho ó desconocido, ó cultivo negativo pero con otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Profilaxis intraparto incompleta, ausente ó no adecuada. También en caso de que la profilaxis de la madre sea correcta pero EG < 35 semanas. Si gemelo afecto de sepsis por EGB. Si existen otros factores de riesgo presentes: RPM > 18 h, fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}$ C.

Neonato: Asintomático sin infección analítica e hijo de madre sin sospecha de corioamnionitis.

Grupo 4

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal positivo a EGB, ó cultivo no hecho ó desconocido, ó cultivo negativo pero con otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Profilaxis intraparto indicada no realizada.

Neonato: Asintomático sin infección analítica e hijo de madre sin sospecha de corioamnionitis.

Grupo 5

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal negativo a EGB, sin otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Con alguna de las condiciones siguientes definidas en el protocolo Riesgo de Infección:

- Una alteración clínica no aclarada
- Rotura membranas > 18 horas
- Fiebre intraparto > 38° C
- En la última semana antes del parto posible Corioamnionitis
- Otras situaciones:
 - Condiciones de parto no asépticas (extramuros)
 - Prematuridad de causa no aclarada
 - Frotis vaginal + a gérmenes patógenos (Enterobacterias, S. pneumoniae, H. influenzae...)
 - Febrícula materna (< 38° C) mantenida (hasta 12 horas posparto)
 - Gemelo de otro con bolsa rota > 18 horas

Grupo 6

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal negativo a EGB, sin otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Con alguna de las condiciones siguientes definidas en el protocolo Sospecha de Infección:

- Hábito séptico
- Distrés respiratorio “significativo” en < 35 semanas
- Sospecha de corioamnionitis
- RN con RIESGO DE INFECCIÓN y [ALTERACIÓN CLÍNICA ó ALTERACIÓN ANALÍTICA]

- Prematuro de causa aclarada < 35 semanas con dos ó más antecedentes de riesgo

Grupo 7

Madre: con cultivo en semanas 35-37 vaginal ó rectal negativo a EGB, sin otros factores de riesgo como bacteriuria por EGB durante la gestación ó hijo previo afectado por sepsis por EGB. Sin ninguna de las condiciones definidas en el protocolo Riesgo y Sospecha de Infección.

Neonato: No Prematuro.

Posteriormente, los datos tratados en Access se cargaron en el programa SPSS (Paquete estadístico de Ciencias Sociales) y con ellos se ha procedido a cruzar la variable GRUPO con la variable que define la necesidad de tratamiento y con la variable que define el tratamiento antibiótico recibido por el neonato.

Una vez efectuado este análisis, se han clasificado los neonatos en grupos, basándose en que se haya seguido ó no el protocolo en cuanto a la antibioterapia (tratados y no tratados).

En base a estos criterios se han clasificado los niños en cuatro grupos (variable CUMPLIMIENTO Protocolo actual [CPa]):

1. Con tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPa1)
2. Sin tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPa2)
3. Con tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPa3)
4. Sin tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPa4)

También se ha analizado el cumplimiento del protocolo en cuanto a la indicación de ingreso en la Unidad Neonatal, clasificando a los grupos de neonatos según la necesidad de ingreso y analizando las frecuencias de lo que ha sucedido en la realidad. Se considera ingreso cuando el neonato permanece más de 24 horas en la Unidad de Cuidados Neonatales.

Además, se ha calculado el porcentaje de neonatos a los que se les ha realizado hemograma y hemocultivo, analizando si se ha realizado ó no lo indicado en el protocolo.

3.4.2.3. Análisis de concordancia

Para analizar el grado de concordancia del cumplimiento del protocolo previo y actual empleamos el Test de McNemar ($p < 0.05$ implica que no hay la misma distribución de cumplimiento) y el Test de Kappa ($p < 0.05$ implica que hay un grado de concordancia significativo).

3.4.3. Análisis de la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto.

3.4.3.1. Protocolo previo

3.4.3.2. Protocolo actual

A partir de los datos que se obtienen en el apartado anterior se tiene en cuenta la modalidad del parto, observando en qué grupo se encuentran los neonatos, para ello se efectúa un recuento comparativo de frecuencias de la variable CUMPLIMIENTO para cada una de las modalidades del parto: eutócico y cesárea.

3.4.4. Análisis de los casos de neonatos con hemocultivo positivo

3.4.4.1. Protocolo previo

3.4.4.2. Protocolo actual

Teniendo en cuenta el resultado del hemocultivo, se ha observado en qué grupo se encontraban los neonatos con resultado positivo, para ello se cruzó la variable que recogía los hemocultivos con la variable CUMPLIMIENTO. De los neonatos seleccionados se acudió a la base de datos para ampliar la información.

3.4.5. Análisis de la influencia, en los neonatos tratados de la colonización materna, los factores de riesgo y la profilaxis materna intraparto

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso (ver apartado 4.2.2.), este análisis no cabe lugar.

3.4.5.1. Protocolo previo

Para llevarlo a cabo se estableció una comparación entre los dos grupos de neonatos tratados (CUMPLIMIENTO CPp1 y CPp3), teniendo en cuenta las tres columnas principales del protocolo: colonización materna, factores de riesgo y profilaxis materna intraparto.

3.4.6. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo para dilucidar los menos discriminantes en la decisión de tratamiento de los neonatos

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso (ver apartado 4.2.2.1.), este análisis no cabe lugar.

3.4.6.1. Protocolo previo

Para llevarlo a cabo se analiza la influencia de los factores de riesgo en los dos grupos de neonatos tratados (CUMPLIMIENTO CPp1 y CPp3). En caso de existir, se efectúa este análisis desglosado para cada uno de los factores de riesgo para obtener los menos discriminantes, siendo los que aparecen en último lugar en un análisis de regresión logística.

3.4.7. Análisis de la influencia de la colonización y de los factores de riesgo en la profilaxis materna.

La CDC (1996) recomendó dos estrategias profilácticas intraparto, una basada en los factores de riesgo y otra basada en la detección de portadoras de EGB.

En el protocolo previo se llevo a la praxis la primera estrategia, basada en factores de riesgo, analizaremos por lo tanto la influencia de cada uno de los factores en la decisión de aplicar la PAI (profilaxis Antibiótica Intraparto).

En el protocolo actual se llevo a la praxis la segunda estrategia, basada en la detección de portadoras, por lo tanto ya no cabe lugar este análisis.

3.4.7.1. Protocolo previo

Para llevarlo a cabo se cruza la variable profilaxis materna con la colonización y los factores de riesgo. Posteriormente se desglosa el análisis en el caso de la colonización según el tipo de tratamiento de la madre durante el tercer trimestre del embarazo: no tratamiento, tratamiento una vez y tratamiento dos veces. En el caso de los factores de riesgo se desglosa en mayores y menores.

3.4.7.2. Protocolo actual

No tiene sentido este análisis por los motivos descritos en el apartado 4.7. de Resultados y Discusión.

3.4.8. Análisis en el caso de colonización materna positiva de la influencia de la profilaxis en la decisión de tratamiento de los neonatos. Análisis desglosando según el tipo de tratamiento de la madre durante el embarazo.

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso (ver apartado 4.2.2.), este análisis no cabe lugar.

Además de que con el protocolo actual las nuevas recomendaciones indican tratar a la gestante únicamente intraparto

3.4.8.1. Protocolo previo

Teniendo en cuenta solo los casos de colonización materna positiva se cruza la variable profilaxis materna con el tipo de tratamiento de los neonatos. Posteriormente se desglosa el análisis según el tipo de tratamiento de la madre durante el tercer trimestre del embarazo: no tratamiento, tratamiento una vez y tratamiento dos veces.

3.4.8.2. Protocolo actual

No tiene sentido este análisis por los motivos descritos en el apartado 4.8. de Resultados y Discusión.

3.4.9. Relación entre la colonización materna por EGB en el tercer trimestre y diversos factores

3.4.9.1. Protocolo previo

3.4.9.2. Protocolo actual

Estudiamos la colonización materna por EGB en el tercer trimestre, mostrando en primer lugar los porcentajes de mujeres colonizadas, no colonizadas y con colonización desconocida; seguido de un análisis comparativo con diversos factores.

3.4.10. Duración del tratamiento con antibióticos en el grupo de neonatos que no siguen el protocolo.

3.4.10.1. Protocolo previo

Se seleccionó con el SPSS el grupo (CUMPLIMIENTO CPp3) y se cruzó con la duración del tratamiento con antibióticos.

3.4.10.2. Protocolo actual

Se seleccionó con el SPSS el grupo (CUMPLIMIENTO CPa3) y se cruzó con la duración del tratamiento con antibióticos.

3.4.11. Análisis del valor predictivo de la PCR como marcador de sepsis neonatal.

3.4.11.1. Protocolo previo

Con el protocolo previo no tiene sentido este análisis porque no se realizaba esta determinación analítica.

3.4.11.2. Protocolo actual

Los indicadores hematológicos de infección más utilizados en espera del resultado del hemocultivo son, el recuento-distribución leucocitaria y la concentración de PCR (Oberhoffer M et al, 2000). Se ha valorado el uso en la praxis diaria de los valores de PCR (punto corte 12 mg/dl). A los neonatos con riesgo de infección se les realiza hemograma (0-12h y/o 36-48 horas).

Hemos comparado estos valores de PCR a las 0-12h y 36-48 horas entre el grupo de riesgo (considerando tal y como define el protocolo, los neonatos clasificados según protocolo en los grupos 1, 4 y 6) y el grupo de no riesgo (neonatos clasificados según protocolo en los grupos 2, 3, 5 y 7) y también hemos comparado los valores de PCR a las 0-12h y 36-48 horas entre el grupo de neonatos que recibieron antibióticos y los que no lo recibieron. Estas comparaciones se realizaron por medio del programa estadístico SPSS y para este análisis se ha utilizado la herramienta que calcula frecuencias, medias y rangos.

3.5. Tratamiento estadístico

La asociación entre dos variables categóricas se ha contrastado con el estadístico χ^2 de Pearson (en el que se ha tenido en cuenta la corrección por continuidad de Yates). En el caso particular de una tabla de contingencia 2x2 se ha utilizado, en su lugar, el test exacto de Fisher cuando alguna de las casillas de la tabla presentaba una frecuencia esperada menor de 5.

La homogeneidad de la distribución de variables categóricas en situaciones diferentes se ha contrastado con el test de McNemar, y el grado de concordancia de la variable se ha medido con el coeficiente kappa.

La comparación de dos proporciones en muestras grandes se ha llevado a cabo mediante el test paramétrico basado en la distribución normal.

Para llevar a cabo el análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo para dilucidar los menos discriminantes en la decisión de tratamiento de

los neonatos, se utiliza la regresión logística multivariante “paso a paso” (stepwise). Esta técnica permite analizar la influencia de los factores de riesgo en los dos grupos de neonatos tratados (CUMPLIMIENTO CPp1 y CPp3).

En todos los tests estadísticos se ha considerado como significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis y tratamiento estadístico de los datos se ha llevado a cabo con el paquete estadístico SPSS (Inc., Chicago, Illinois USA) versión 14.0, con licencia para el Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Santiago de Compostela.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

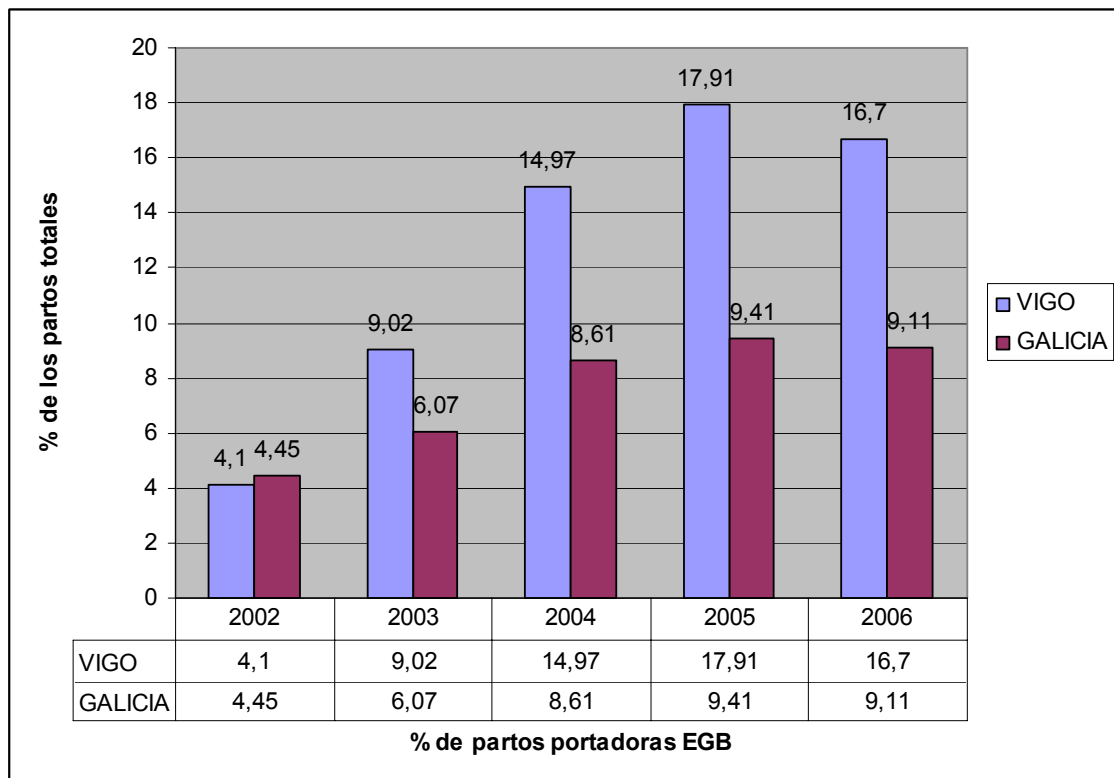
4. Resultados y discusión

4.1. Análisis epidemiológico

4.1.1. Colonización Materna por EGB

Al realizar el estudio epidemiológico de la colonización materna hemos observado un incremento progresivo a lo largo de los años con un tope en el año 2005, que no es consecuencia más que de una mejor documentación de la información clínica. Las diferencias que observamos con Galicia son consecuencia del mismo hecho.

Fig 4.1. Codificación de la colonización materna por EGB en Galicia



4.1.2. Neonatal

Al realizar el estudio epidemiológico neonatal se evidencia un incremento de los cultivos G (+) y una disminución de la incidencia de cultivos G (-).

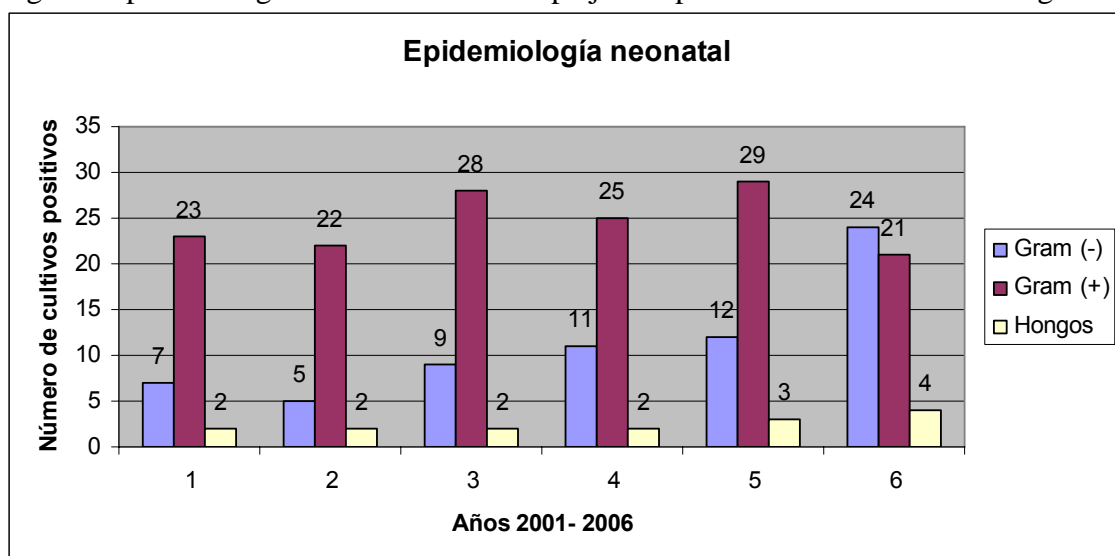
A lo largo de estos seis años (2001-2006) observamos que el último año hay un incremento importante de los cultivos G (-) y una disminución de los cultivos G (+). Este podría ser un hecho aislado porque solo ha ocurrido en el año 2006, pero preocupa que este mismo hecho se esté observando en otras Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Una explicación podría ser que el incremento de la detección de portadoras, el incremento de la profilaxis periparto con Ampicilina y Penicilina para G (+), secundariamente podría provocar un incremento en la aparición de más infecciones ligadas a G (-).

Siendo concedores de este posible riesgo, sería importante ver si en un futuro este hecho sigue confirmándose.

Se evidencia un incremento de las infecciones por hongos que estaría condicionada por el incremento de pretérminos de muy bajo peso.

Fig 4.2. Epidemiología neonatal en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo



GRAM	MICROORGANISMO	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
G (-)	Escherichia coli	4	3	2	2	8	9	
	Serratia marcescens			1				
	Pseudomonas aeruginosa					1		
	Stenotrophomonas maltophilia						2	
	Acinetobacter baumannii				1			
	Acinetobacter lwoffii			1				
	Empedobacter brevis						1	
	Pantoea agglomerans				1		1	
	Enterobacter cloacae		1	3	1		4	
	Klebsiella pneumoniae	1	1		6		2	
	Klebsiella oxytoca	1		1		2	5	
	Citrobacter freundii			1				
	Salmonella Gr. D (9,12)	1						
	Haemophilus influenzae A					1		
	Staphylococcus aureus		1	4		1		
	Staphylococcus auricularis	1	1	4	3	1	4	
	Staphylococcus capitis-capitis	1						
	Staphylococcus cohnii-cohnii				1			
	Staphylococcus haemolyticus	3	2	3	2	1	2	
	Staphylococcus hominis-hominis	3	1	3	2	5	2	
Staphylococcus saprophyticus	1							
Staphylococcus simulans			1					
Staphylococcus warnieri	2	1	1	4	2			
G (+)	Enterococcus faecalis	1	2	2	2	3	4	
	Enterococcus faecium			1			1	
	Enterococcus durans				1			
	Streptococcus g. D (no enterococo)		1					
	Streptococcus pneumoniae					1		
	Streptococcus equiminimus	1						
	Streptococcus mitis		2	1		2		
	Streptococcus agalactiae	3	4	4	2	3	2	
	Streptococcus grupo viridans	3	3	2	3	6	3	
	Micrococcus sp.		4		3	3	1	
	Bacillus sp.	1			1			
	Corynebacterium sp.	3		2		1	2	
	Staphylococcus coag. (-) meticilin S				1			
	HONGOS	Candida albicans	1	1	1	2	1	
		Candida guilliermondi		1				
		Candida papsilosis	1		1		2	4

4.2. Análisis del seguimiento del protocolo y clasificación de los neonatos

4.2.1. Protocolo previo

4.2.1.1. Análisis de cumplimiento de la antibioterapia

En primer lugar se efectuó el análisis del seguimiento del protocolo de actuación: “Tratamiento empírico del recién nacido de mujeres colonizadas ó no por EGB” y la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo.

Para obtener estos resultados se fue definiendo fila por fila del protocolo las condiciones que determinan la decisión de tratar al neonato, indicadas en las cuatro columnas del mismo, y se clasificaron en función de lo que finalmente se les aplicó en la unidad de Neonatología.

Tabla 4.1

FILA 1: (colonización + / no factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: CUIDADOS HABITUALES

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	6	23.1
Tratamiento neonato	20	76.9
Total	26	100

Tabla 4.2

FILA 2: (colonización + / no factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma y hemocultivo

Tratar si hemograma anormal (leucocitos ≥ 26.000

ó $< 5.000/mm^3$)

	Recuento leucocitario del neonato		Total
	Entre 5.000-25.999/mm ³	$\geq 26.000/mm^3$	
No tratamiento neonato	16	2	18
Tratamiento neonato	65	12	77
Total	81	14	95

Tabla 4.3

FILA 3: (colonización + / sí factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	3	14.3
Tratamiento neonato	18	85.7
Total	21	100

Tabla 4.4

FILA 4: (colonización + / sí factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	3	13.6
Tratamiento neonato	19	86.4
Total	22	100

Tabla 4.5

FILA 5: (colonización - / no factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: CUIDADOS HABITUALES

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	4	36.4
Tratamiento neonato	7	63.6
Total	11	100

Tabla 4.6

FILA 6: (colonización - / no factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: CUIDADOS HABITUALES

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	30	36.1
Tratamiento neonato	53	63.9
Total	83	100

Tabla 4.7

FILA 7: (colonización - / sí factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	3	5.4
Tratamiento neonato	53	94.6
Total	56	100

Tabla 4.8

FILA 8: (colonización - / sí factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	10	12.8
Tratamiento neonato	68	87.2
Total	78	100

Tabla 4.9

FILA 10: (colonización desconocida / no factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: CUIDADOS HABITUALES

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	3	27.3
Tratamiento neonato	8	72.7
Total	11	100

Tabla 4.10

FILA 14: (colonización desconocida / sí factores riesgo / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
No tratamiento neonato	1	0
Tratamiento neonato	3	100
Total	3	100

Al definir algunas filas no se han encontrado neonatos en esas situaciones, ocurre para las filas 9, 11, 12 y 13:

FILA 9: (colonización desconocida / no factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: CUIDADOS HABITUALES

Ningún caso

FILA 11: (colonización desconocida / Sólo RPM>24 horas / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma y hemocultivo

Tratar si hemograma anormal (leucocitos ≥ 26.000 ó $\leq 5.000/\text{mm}^3$)

Ningún caso

FILA 12: (colonización desconocida / Sólo RPM>24 horas / no profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma y hemocultivo





Tratar si hemograma anormal (leucocitos ≥ 26.000 ó $\leq 5.000/\text{mm}^3$)

Ningún caso

FILA 13: (colonización desconocida / sí factores riesgo / sí profilaxis intraparto)

TRATAMIENTO: Hemograma, hemocultivo y tratamiento

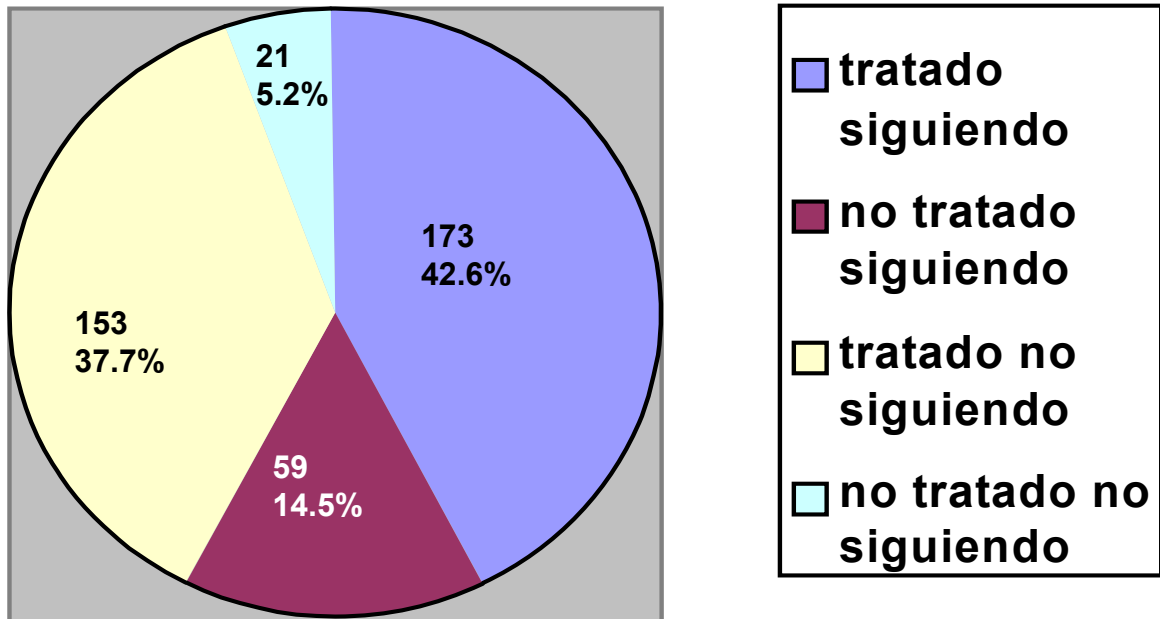
Ningún caso

Los colores indican:	
	Neonato tratado con antibiótico siguiendo el protocolo
	Neonato no tratado con antibiótico siguiendo el protocolo
	Neonato tratado con antibiótico No siguiendo el protocolo
	Neonato no tratado con antibiótico No siguiendo el

En base al seguimiento ó no del protocolo clasificamos a lo recién nacidos en cuatro grupos (Variable CUMPLIMIENTO Protocolo previo [CPp]) (Ver Material y Métodos).

1. Con tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPp1): 173 casos, 42,6% de la población total.
2. Sin tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPp2): 59 casos, 14,5% de la población total.
3. Con tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPp3): 153 casos, 37,7% de la población total.
4. Sin tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPp4): 21 casos, 5,2% de la población total.

Fig. 4.3 – Clasificación de los recién nacidos en cuatro grupos protocolo previo



En relación con el seguimiento del protocolo, se han calculado los porcentajes en la muestra seleccionada y se ha observado que el 57,1% de la población a estudio ha seguido el protocolo, mientras que el 42,9% no lo ha seguido.

4.2.1.2. Análisis de cumplimiento del ingreso en la Unidad Neonatal

Este análisis no cabe lugar ya que el protocolo no especifica la indicación de ingresar al neonato en la Unidad Neonatal.

4.2.1.3. Análisis de cumplimiento de la realización de un hemograma y hemocultivo

La indicación de la realización de un hemograma y un hemocultivo, siguiendo el protocolo estaría indicada ésta en 275 casos (67.7% de la población), sin embargo se realizó en el total de la población estudiada, los 406 casos (100% de la población).

4.2.2. Protocolo actual

4.2.2.1. Análisis de cumplimiento de la antibioterapia

Con el protocolo actual se procedió de manera similar, teniendo en cuenta su nueva estructura. Se efectuó el análisis del seguimiento del protocolo de actuación: “Prevención de la infección perinatal por EGB” y “Protocolo de Riesgo de Infección y Sospecha de Infección” y la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo.

Para obtener estos resultados se fueron definiendo caja de decisión por caja de decisión del protocolo las condiciones que determinan la decisión de tratar al neonato, y se clasificaron en función de lo que finalmente se les aplicó en la unidad de Neonatología.

Antes de analizar el seguimiento, mostramos (ver Tabla 4.11) la distribución general de los neonatos estudiados e, igual que en el protocolo previo realizamos una descripción por filas, ahora describimos el protocolo actual por cajas de decisión (ver Tablas 4.12 y 4.13):

Neonatos clasificados en protocolo de prevención perinatal por EGB	Neonatos clasificados en protocolo de Riesgo y Sospecha de Infección	Neonatos no clasificados en protocolos
243 (58%)	141 (33,65%)	35 (8,35%)

Tabla 4.11 Distribución de los neonatos en los dos protocolos

Detallamos a continuación la distribución en el Protocolo de “Prevención perinatal por EGB”, con sus correspondientes porcentajes absolutos y relativos, clasificando a los neonatos en cada grupo de estado de portadora materno (Madre con cultivo (-) pero antecedentes de bacteriuria durante el embarazo ó hijo previo afectado por sepsis EGB; Madre con cultivo (+) y Madre con cultivo no hecho ó desconocido):

Neonatos clasificados en protocolo de prevención perinatal por EGB		
Madre con cultivo (-) pero antecedente de: 1. bacteriuria EGB durante la gestación. 2. hijo previo afectado por sepsis EGB.	Madre con cultivo (+)	Madre con cultivo no hecho ó desconocido
11 (2,6% de la población total) (4,47% de este grupo)	181 (43,2% de la población total) (73,58% de este grupo)	54 (12,9% de la población total) (21,95% de este grupo)

Tabla 4.12 Distribución de los neonatos en el protocolo de “Prevención perinatal por EGB” según estado de portadora materno

Nota: Resultan un total de 246 en vez de 243 madres porque en la fórmula

MAD_PORTADORA_EGB (madre portadora) = MAD_EGB ó MAD_CULTIVO_DESCONOCIDO ó MAD_BACTERIURIA ó MAD_HIJO_PREVIO_EGB

No se excluye aquella madre con cultivo positivo ó desconocido que además haya tenido bacteriuria. En los neonatos no afecta porque aunque su madre haya tenido las dos condiciones es “hijo de madre portadora”.

Detallamos a continuación la distribución en el Protocolo de “Prevención perinatal por EGB”, con sus correspondientes porcentajes absolutos y relativos, clasificando a los neonatos en dos grupos según su estado sintomático:

Neonatos clasificados en protocolo de prevención perinatal por EGB	
RN ASINTOMÁTICO	RN SINTOMÁTICO ó con infección analítica ó sospecha de corioamnionitis
242 (57,76% de la población total) (99,59% de este grupo)	1 (0,24% de la población total) (0,41% de este grupo)

Tabla 4.13 Distribución de los neonatos en el protocolo de “Prevención perinatal por EGB” según estado sintomático neonatal

Detallamos a continuación el Protocolo de “Riesgo y Sospecha de Infección”, con sus correspondientes porcentajes absolutos y relativos, clasificando a los neonatos que están en cada grupo (Riesgo de infección; Sospecha de infección y los que no están estrictamente clasificados ni en sospecha ni en riesgo según protocolo pero a los que se les ha realizado un hemocultivo):

Neonatos clasificados en protocolo de riesgo y sospecha de infección		
Riesgo de infección	Sospecha de infección	No sospecha ni riesgo
138 (32,94% de la población total) (78,41% de este grupo)	3 (0,72% de la población total) (1,7% de este grupo)	35 (8,35% de la población total) (19,89% de este grupo)

Tabla 4.14 Distribución de los neonatos en el protocolo de riesgo y sospecha de infección

En el caso de “Riesgo de infección” detallamos la frecuencia y porcentaje del número de factores de riesgo.

Factores de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Un factor	114	82,6
Dos factores	24	17,4
Total	138	100

TABLA 4.15 Neonatos de madre no portadora: Número de factores riesgo infección

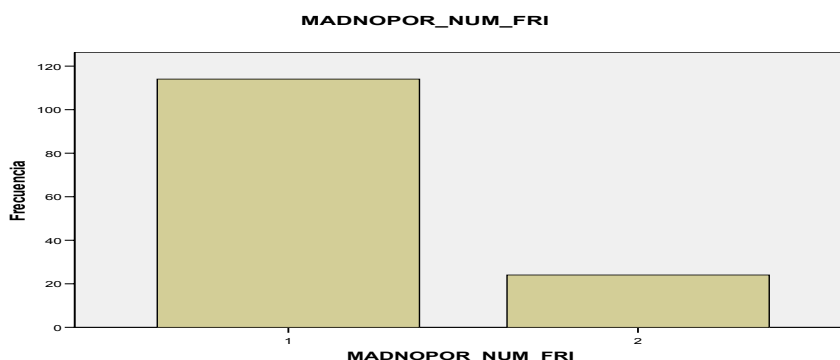


Fig. 4.4- Neonatos de madre no portadora: Número de factores de riesgo de infección

En el caso de “Sospecha de infección” detallamos la frecuencia y porcentaje del número de factores de sospecha de infección:

Factores de sospecha	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo de infección y alteración analítica	1	33.3%
Sospecha de corioamnionitis	2	66.7%
Total	3	100%

TABLA 4.16 Neonatos de Madre NO Portadora_ Número de Factores de Sospecha de Infección

En base al protocolo clasificamos a lo recién nacidos en siete grupos (Ver Material y Métodos 3.4.2.2.).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo 1	1	,2	,2
2	23	5,5	5,7
3	208	49,6	55,4
4	11	2,6	58,1
5	138	32,9	90,9
6	3	,7	91,6
7	35	8,4	100,1
Total	419	100,0	

Tabla 4.17 Distribución de los neonatos en grupos

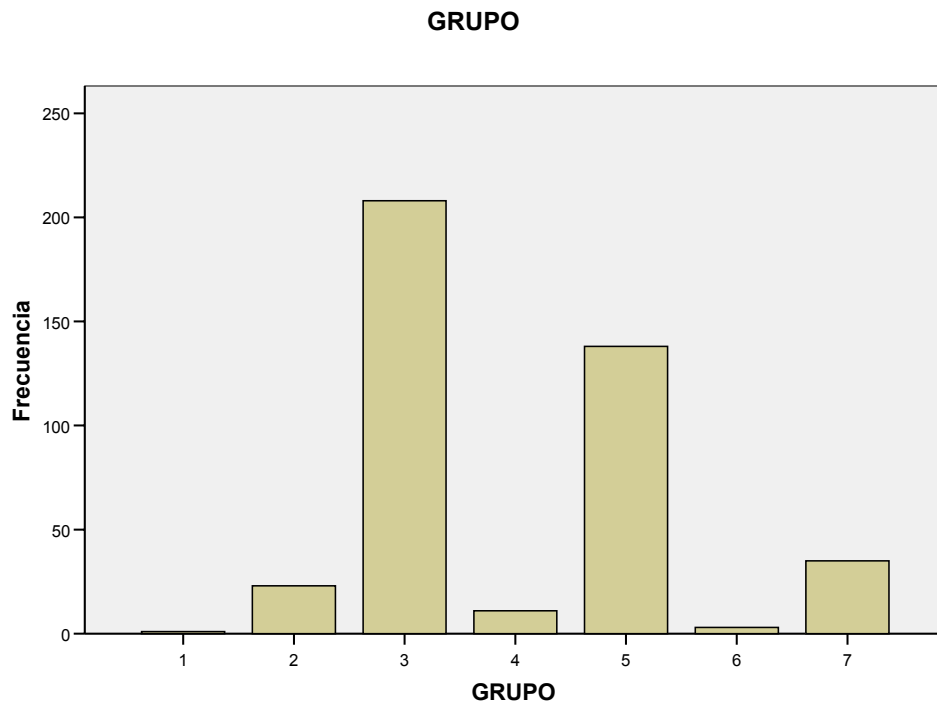


Fig. 4.5- Clasificación de neonatos en grupos según protocolo

Una vez vista la distribución de los niños vamos a analizar el cumplimiento del protocolo desde el punto de vista del tratamiento antibiótico.

En resumen obtenemos la siguiente tabla de clasificación de grupos cruzado por tratamiento efectuado y para poder observar el cumplimiento de forma clara se incluye la variable Necesidad de tratamiento.

Recuento

NECESITA ANTIBIÓTICO SEGÚN PROTOCOLO		FARMACOTERAPIA RECIBIDA			Total
		NO	PENI G IM	AMPI y GENTA	
NO	GRUPO 2	22	0	1	23
	3	196	5	7	208
	5	134	2	2	138
	7	32	1	2	35
	Total	384	8	12	404
PENI G IM	GRUPO 4	1	9	1	11
	Total	1	9	1	11
AMPI y GENTA	GRUPO 1			1	1
	6			3	3
	Total			4	4

Tabla 4.18 Distribución de los neonatos en función del grupo y antibioterapia

Como se puede observar en la tabla, en los neonatos clasificados en el grupo 1 y 6, cuya indicación es la administración de antibiótico endovenoso (Ampicilina+ Gentamicina), se ha alcanzado un grado de cumplimiento en la antibioterapia del 100%.

Teniendo en cuenta los porcentajes relativos, es llamativo el abuso de antibioterapia, ya que según el protocolo estaba indicado tratar tan sólo a 14 (41,18%) de los 34 (100%) neonatos que en la práctica recibieron antibioterapia. En porcentajes absolutos este hecho es de menor importancia ya que sólo recibe antibióticos el 8,11% de la población total de neonatos.

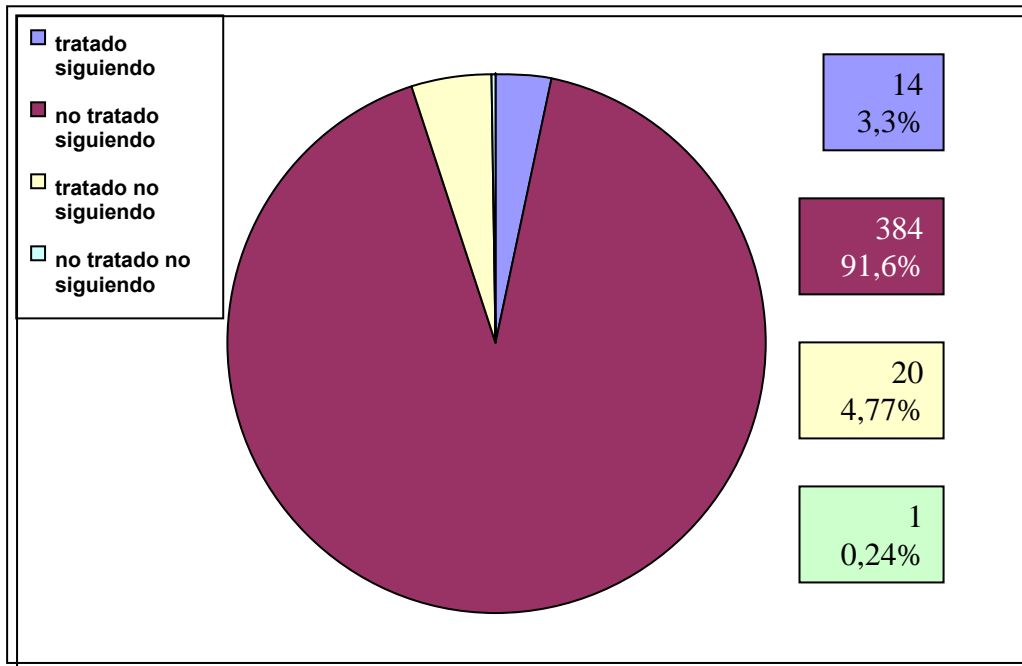
En cuanto al déficit, un neonato clasificado en el grupo 4 (0,2% de la población total) no recibió la dosis profiláctica de Penicilina G IM en la primera hora de vida, según indica el protocolo.

Cabe resaltar el hecho de que 35 neonatos (grupo 7) sin estar clasificados en ningún apartado de ambos protocolos, se les ha realizado hemograma y hemocultivo; digamos que una historia completa y un examen físico, unidos a la experiencia clínica, son las mejores guías y que si existen dudas, se debe obtener un cultivo. Uno de ellos ha recibido Penicilina G IM en la primera hora de vida y otros dos Ampicilina y Gentamicina.

En resumen, para cuantificar exactamente el seguimiento ó no del protocolo desde el punto de vista de la antibioterapia, clasificamos a los recién nacidos en cuatro grupos (Variable CUMPLIMIENTO Protocolo actual [CPa]) (Ver Material y Métodos).

- Con tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPa1): 14 casos, 3,3% de la población total.
- Sin tratamiento "siguiendo" el protocolo (CPa2): 384 casos, 91,6% de la población total.
- Con tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPa3): 20 casos, 4,8% de la población total.
- Sin tratamiento "NO siguiendo" el protocolo (CPa4): 1 caso, 0,2% de la población total.

Fig. 4.6 – Clasificación de los recién nacidos en cuatro grupos protocolo actual



En relación con el seguimiento del protocolo, se han calculado los porcentajes en la muestra seleccionada y se ha observado que el 94.99% de la población a estudio ha seguido el protocolo, mientras que el 5.01% no lo ha seguido.

4.2.2.2. Análisis de cumplimiento del ingreso en la Unidad Neonatal

Para cuantificar exactamente el seguimiento ó no del protocolo desde el punto de vista de la necesidad de ingreso en la unidad neonatal, se efectúa un tratamiento similar, clasificando a los grupos según la necesidad de ingreso y analizando las frecuencias de lo que ha sucedido en la realidad.

NECESIDAD INGRESO				NEONATO INGRESA		Total
				NO	SI	
NO	GRUPO 2	Recuento	22	1	23	
		% de GRUPO	95,7%	4,3%	100,0%	
	3	Recuento	196	12	208	
		% de GRUPO	94,2%	5,8%	100,0%	
	4	Recuento	11	0	11	
		% de GRUPO	100,0%	,0%	100,0%	
	5	Recuento	132	6	138	
		% de GRUPO	95,7%	4,3%	100,0%	
	7	Recuento	33	2	35	
		% de GRUPO	94,3%	5,7%	100,0%	
Total		Recuento	394	21	415	
		% de GRUPO	94,9%	5,1%	100,0%	
SI	GRUPO 1	Recuento		1	1	
		% de GRUPO		100,0%	100,0%	
	6	Recuento		3	3	
		% de GRUPO		100,0%	100,0%	
	Total		Recuento		4	4
		% de GRUPO		100,0%	100,0%	

Tabla 4.19 Distribución de los neonatos en función del grupo y el ingreso

La indicación de ingreso en la Unidad Neonatal según el protocolo se cumple en el 100% de los casos (Grupo 1 y 6). Existe un abuso de ingreso en un 5,1% de los casos, que a su vez puede estar justificado por causas no relacionadas con la sospecha ni el riesgo de infección.

4.2.2.3. Análisis de cumplimiento de la realización de un hemograma y hemocultivo

La indicación de la realización de un hemograma y un hemocultivo, siguiendo el protocolo estaría indicada ésta en 350 casos (83.53% de la población) (en todos los grupos excepto el 2, 4 y 7), sin embargo se realizó en el total de la población estudiada, los 419 casos (100% de la población).

4.2.3. Análisis de concordancia

Para analizar el grado de concordancia del cumplimiento del protocolo previo y actual empleamos el Test de McNemar ($p < 0.05$ implica que no hay la misma distribución de cumplimiento) y el Test de Kappa ($p < 0.05$ implica que hay un grado de concordancia significativo)

Tabla 4.20 Análisis de concordancia del cumplimiento protocolo previo y actual

			ACTUAL				Total
			TTO NO CUMPLE	TTO CUMPLE	NO TTO CUMPLE	NO TTO NO CUMPLE	
PREVIO	TTO NO CUMPLE	Recuento	6	3	144	0	153
		% del total	1,5%	,7%	35,5%	,0%	37,7%
	TTO CUMPLE	Recuento	11	9	152	1	173
		% del total	2,7%	2,2%	37,4%	,2%	42,6%
	NO TTO CUMPLE	Recuento	0	1	58	0	59
		% del total	,0%	,2%	14,3%	,0%	14,5%
	NO TTO NO CUMPLE	Recuento	1	0	20	0	21
		% del total	,2%	,0%	4,9%	,0%	5,2%
Total		Recuento	18	13	374	1	406
		% del total	4,4%	3,2%	92,1%	,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Prueba de McNemar-Bowker	319,598	6	,000
N de casos válidos	406		

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,018	,010	1,658	,097
N de casos válidos		406			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Observamos tras el análisis del grado de concordancia del cumplimiento entre el protocolo previo y actual, que no hay la misma distribución de cumplimiento (Test de McNemar, $p < 0.05$) y que no hay un grado de concordancia significativo (Test de Kappa, $p > 0.05$).

4.3. Análisis de la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto.

4.3.1. Protocolo previo

En la figura 4.7 se puede apreciar la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto: eutócico y cesárea, concluyendo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cumplimiento del protocolo (NS).

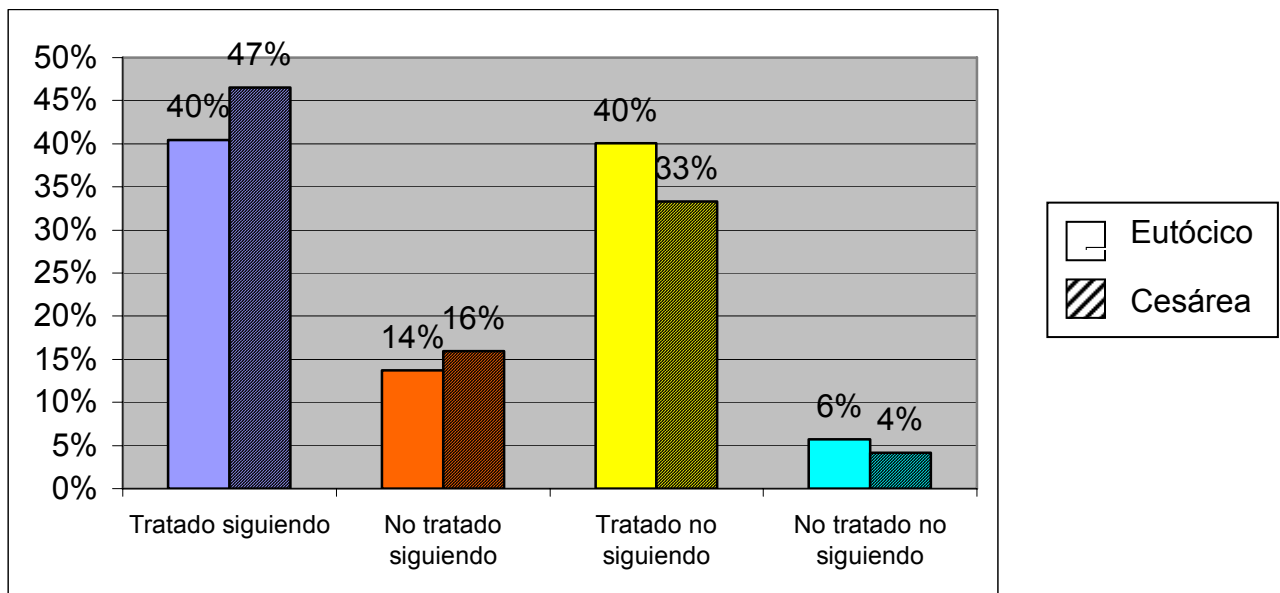


Figura 4.7 – Clasificación de neonatos según tipo de parto Pp.

4.3.2. Protocolo actual

En la figura 4.8 se puede apreciar la clasificación de los neonatos en función del tratamiento y del seguimiento del protocolo dependiendo de la modalidad del parto: eutócico y cesárea, concluyendo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cumplimiento del protocolo (NS).

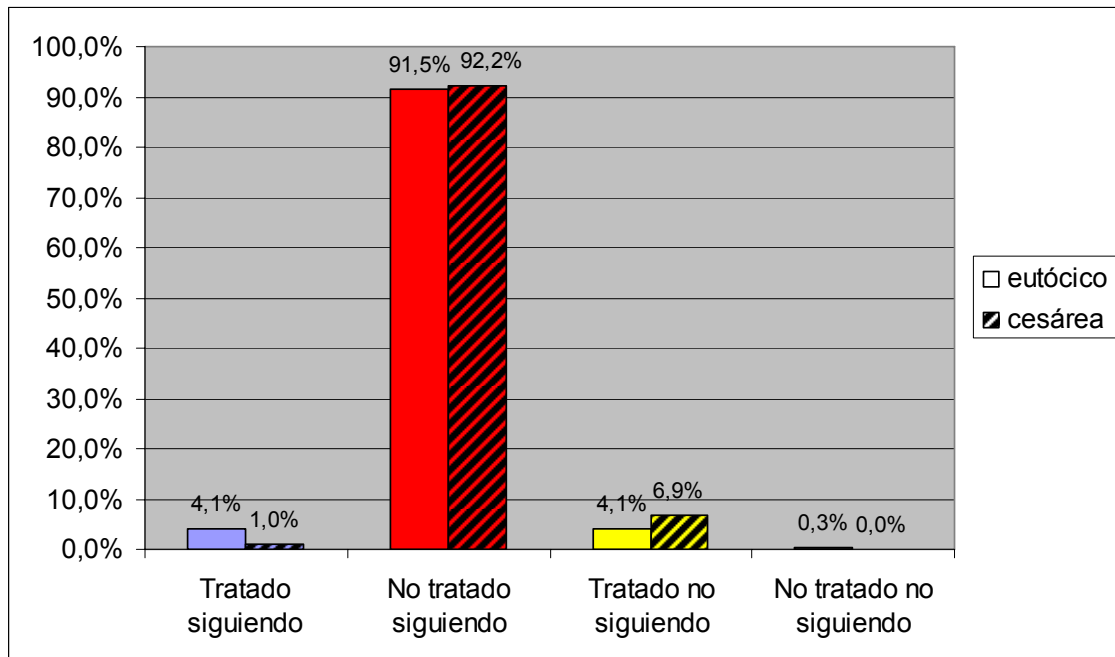


Fig 4. 8- Clasificación de neonatos según tipo de parto Pa

4.4. Análisis de los casos de neonatos con hemocultivo positivo

4.4.1. Protocolo previo

Tabla 4.21 – Neonatos con hemocultivo positivo Pp

	Estreptococo grupo B	Escherichia coli	Staphylococcus Aureus
Profilaxis siguiendo protocolo (CPp1)		1	1
Profilaxis NO siguiendo protocolo (CPp3)	1	1	

Si bien cuatro niños de la población seleccionada mostraron hemocultivo positivo, en ninguno de ellos se llegó a poner de manifiesto la patología infecciosa.

Dos de los hemocultivos (50%) son positivos a bacterias Gram (+) y los otros dos (50%) a bacterias Gram (-).

De estos cuatro casos, uno de ellos (CPp3) tenía un hemocultivo positivo a EGB se trató empíricamente y no se siguió el protocolo, porque éste dirige el tratamiento de neonatos en aquellas madres con colonización positiva en el tercer trimestre del embarazo. En este caso concreto, su madre era portadora del EGB en el primer trimestre y había sido tratada, pero debido a una depresión durante el último trimestre cambió de médico y no se ha podido disponer de sus datos.

Ante la razonable duda de que esa colonización pudiera persistir durante el tercer trimestre el neonatólogo decidió administrar antibióticos al recién nacido. Esto nos demuestra, que si bien estandarizar unas pautas a seguir en la práctica clínica es muy importante, esto no excluye la importancia que tiene el juicio clínico de un profesional con experiencia. De hecho, en este caso concreto, su decisión fue acertada, ya que el hemocultivo del recién nacido fue positivo. De ser confirmada esa colonización en el tercer trimestre estaría justificado el tratamiento del recién nacido, dado que se clasificaría en la Fila 2 del protocolo con hemograma anormal.

En otros dos casos se detectó hemocultivo positivo a *E. coli*. Uno de ellos (CPp1) se empezó a tratar tras recibir el resultado del hemocultivo por lo que no es un caso de tratamiento empírico, sino que es un tratamiento en base a un resultado positivo.

El segundo (CPp3) se clasificaría en tratamiento no siguiendo el protocolo, puesto que se trató al neonato con un recuento leucocitario de 22.000 leucocitos/mm³, que no está incluido en la indicación de tratar según el protocolo, sí estaría incluido si hubiese presentado 26.000 leucocitos/mm³. Una vez más se corroboró la importancia del juicio clínico en la toma de decisiones.

El cuarto y último caso (CPp1) es el de un neonato con hemocultivo positivo a *S. aureus*, que se trató siguiendo el protocolo.

4.4.2. Protocolo actual

Tabla 4.22 – Neonatos con hemocultivo positivo Pa

	Streptococcus grupo B	Escherichia coli	Enterococcus durans	Streptococcus grupo viridans	Klebsiella pneumoniae	Staphylococcus Aureus
Profilaxis siguiendo protocolo (CPa1)				1		
NO profilaxis siguiendo protocolo (CPa2)	1	1	2		1	1

Si bien siete niños de la población seleccionada mostraron hemocultivo positivo, ninguna bacteriemia evolucionó a sepsis porque cuando se detectó la bacteriemia fueron tratados.

Cinco de los hemocultivos (71,43%) son positivos a bacterias Gram (+) y los otros dos (28,57%) a bacterias Gram (-).

De estos siete casos, uno de ellos (CPa1) tenía un hemocultivo positivo a Streptococcus grupo viridans. Se trató empíricamente como indicaba el protocolo. En este caso concreto, su madre no era portadora del EGB, pero debido a una sospecha de corioamnionitis, se trató al neonato como sospecha de infección, aún sin signos clínicos ni alteraciones analíticas, administrándole durante cuatro días ampicilina y gentamicina intravenosas. La evolución fue favorable recibiendo el alta al cuarto día, una vez que el segundo hemocultivo de control resultó negativo.

Resalta el hecho de que en los otros seis casos en que se detectó hemocultivo positivo a diversas bacterias, el protocolo indicaba no tratar empíricamente. Todos estos neonatos (CPa2) se empezaron a tratar tras recibir el resultado del hemocultivo por lo que no es un caso de tratamiento empírico, sino que es un tratamiento en base a un resultado positivo.

La presencia de seis hemocultivos positivos en nuestra serie que no fueron incluidos en el protocolo de profilaxis, demuestra de manera clara que aún haciendo un protocolo estricto, hay riesgo de que neonatos que no

consideramos grupo de riesgo infeccioso y por lo tanto que no seleccionamos para ser sometidos a profilaxis antibiótica, tienen riesgo de desarrollar infección.

4.5. Análisis comparativo en el grupo de neonatos tratados

La intención de este análisis es discriminar los motivos por los que se ha incurrido en el abuso.

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso, este análisis no cabe lugar.

4.5.1. Protocolo previo

Con objeto de discriminar la influencia de las variables: colonización materna, factores de riesgo de sepsis y profilaxis materna intraparto, en el seguimiento del protocolo se han comparado los dos grupos de neonatos con tratamiento, en un caso siguiendo el protocolo (“grupo control”) y en el otro NO siguiéndolo; CPp1 frente a CPp3.

Al comparar el grupo de neonatos tratados entre sí frente a la colonización materna se ha observado que existe asociación entre el tratamiento antibiótico del neonato que no sigue el protocolo (grupo de supuesto abuso) con “colonización materna desconocida” y con “colonización materna positiva” (Tabla 4.23).

La asociación con colonización materna positiva se explica porque en la bibliografía se ha descrito (Mercer BM et al., 1995) que el conocimiento de la presencia de colonización materna por *Estreptococo* grupo B determina un aumento del 2.6 en el tratamiento del neonato con antibióticos (75.1% frente a un 29.1%). Los autores han llegado a esta conclusión después de evaluar el impacto en la antibioterapia neonatal de la fiebre intraparto, la condición de portadora de EGB, la profilaxis materna intraparto y la duración de la rotura de

membranas, a través de encuestas a los miembros de la Academia Americana de Pediatría acerca de su práctica clínica.

Esto refleja la influencia de la colonización materna en el tratamiento con antibióticos del recién nacido, aunque teniendo en cuenta el protocolo de la CDC, la única presencia de la colonización materna no es un factor determinante para someter al neonato a tratamiento.

Tabla 4.23- Influencia de la colonización materna en los neonatos tratados

			COLONIZACIÓN MATERNA			
			controlado (negativo)	no controlado	controlado (positivo)	Total
C U M P L I M	Tratamiento y Sigue protocolo Pp 1	Recuento	121	3	49	173
		% de Cumpl.	69.9%	1.7%	28.3%	100%
		% de Coloniz.	66.9%	27.3%	36.6%	53.1%
	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	60	8	85	153
		% de Cumpl.	39.2%	5.2%	55.6%	100%
		% de Coloniz.	33.1%	72.7%	63.4%	46.9%
	Total	Recuento	181	11	134	326
		% de Cumpl.	55.5%	3.4%	41.1%	100%
		% de Coloniz.	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

Al comparar el grupo de neonatos tratados entre sí frente a factores de riesgo se ha observado que el total de neonatos en los que no se sigue el protocolo (grupo de supuesto abuso) presentaba ausencia de factores de riesgo, entendiendo como tales uno mayor ó dos menores a la vez. Sin embargo en las referencias bibliográficas se describe (Cueto M, et al., 1995; ACOG, 1996; AAP, 1997; J. A. Miranda Carranza, 2001; S. Salcedo Abizanda, 2001) la transmisión vertical del Estreptococo al recién nacido, incluso en ausencia de factores de riesgo.

Tabla 4.24-Influencia de los factores de riesgo de sepsis en los neonatos tratados

			FACTORES DE RIESGO		Total
			negativo	positivo	
C U M P	Tratamiento y Sigue protocolo Pp 1	Recuento	12	161	173
		% de Cumpl.	6.9%	93.1%	100%
		% de FR	7.3%	100%	53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100%		100%
		% de FR	92.7%		46.9%
Total		Recuento	165	161	326
		% de Cumpl.	50.6%	49.4%	100%
		% de FR	100.0%	100.0%	100.0%

P < 0.001

Al comparar el grupo de neonatos tratados entre sí frente a la profilaxis materna intraparto se ha observado que existe asociación entre el tratamiento antibiótico del neonato que no sigue el protocolo (grupo de supuesto abuso) con ausencia de profilaxis.

Tabla 4.25 - Influencia de la profilaxis materna intraparto en los neonatos tratados

			PROFILAXIS INTRAPARTO		Total
			no profilaxis	si, >=2 dosis	
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	102	71	173
		% de Cumpl.	59.0%	41.0%	100%
		% de PROFILAXIS	44.7%	72.4%	53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	126	27	153
		% de Cumpl.	82.4%	17.6%	100%
		% de PROFILAXIS	55.3%	27.6%	46.9%
Total		Recuento	228	98	326
		% de Cumpl.	69.9%	30.1%	100%
		% de PROFILAXIS	100%	100%	100%

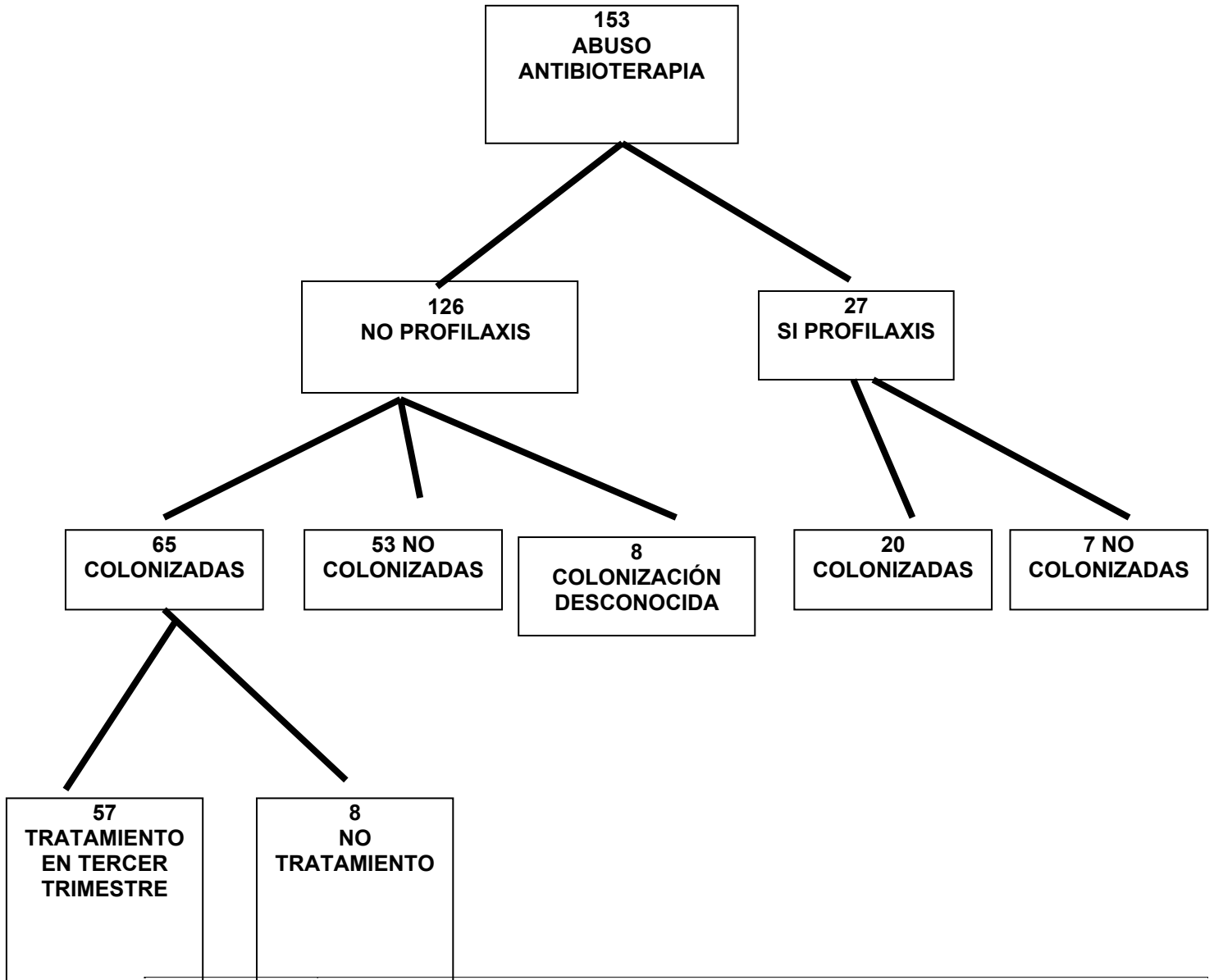
p < 0.001

A la vista del excesivo porcentaje de mujeres que no recibieron profilaxis en el grupo CPp3 (grupo de neonatos que recibió antibióticos sin seguir el protocolo), se ha revisado la información y se ha comprobado (Fig. 4.9) que era debido a que no estaban colonizadas (42.1%) ó que estando colonizadas habían sido tratadas con antibióticos durante el tercer trimestre del embarazo (45.2%).

Por lo que se puede apreciar que el tratamiento de la colonización materna durante el embarazo influyó en la no profilaxis intraparto. Sin embargo la CDC (CDC, 1996) recomienda ofrecer profilaxis a todas las portadoras, independientemente de que haya sido tratada durante el tercer trimestre.

Además observamos que esta ausencia de profilaxis provoca un aumento del número de neonatos tratados no siguiendo el protocolo.

Fig. 4.9 – Profilaxis materna en el grupo de abuso de antibióticos.



4.6. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo en el tratamiento de los neonatos

La intención de este análisis es discriminar los motivos por los que se ha incurrido en el abuso.

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso, este análisis no cabe lugar.

4.6.1. Protocolo previo

Dentro de los factores de riesgo se ha distinguido en menores (FRM_E) y mayores (FRMA). El grado de significancia, como se puede observar en las tablas 4.26 y 4.27 respectivamente, es nulo, luego se puede inferir la influencia de los factores de riesgo en los neonatos tratados, esto es que la presencia de factores de riesgo siempre ha implicado el tratamiento de los neonatos, tal como establece el protocolo (CDC 1996) para los casos estudiados.

Tabla 4.26 - Influencia de los factores de riesgo menores en los neonatos tratados

		Factores de riesgo menores			
			NO	SI	Total
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	117	56	173
		% de Cumpl.	67.6%	32.4%	100.0%
		% de FRM_E	43.3%	100.0%	53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de FRM_E	56.7%		46.9%
Total		Recuento	270	56	326
		% de Cumpl.	82.8%	17.2%	100.0%
		% de FRM_E	100.0%	100.0%	100.0%

P < 0.001

Tabla 4.27 - Influencia de los factores de riesgo mayores en los neonatos tratados

		Factores de riesgo mayores			
		NO	SI	Total	
C U M P L I M.	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	36	137	173
		% de Cumpl.	20.8%	79.2%	100.0%
		% de FRMA	19.0%	100.0%	53.1%
	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de FRMA	81.0%		46.9%
Total	Recuento	189	137	326	
	% de Cumpl.	58.0%	42.0%	100.0%	
	% de FRMA	100.0%	100.0%	100.0%	

p < 0.001

Como la influencia de los factores de riesgo menores y mayores fue significativa se desciende al análisis de los factores particulares, tanto menores como mayores.

4.6.1.1. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo menores

a) Rotura de membranas > 12 horas (RPM_12)

Tabla 4.28 - Influencia de la rotura de membranas en los neonatos tratados

		Rotura prolongada membranas			
		<12 h	>=12 h	Total	
C U M P L I M.	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	45	128	173
		% de Cumpl.	26.0%	74.0%	100.0%
		% de RPM_12	23.7%	94.1%	53.1%
	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	145	8	153
		% de Cumpl.	94.8%	5.2%	100.0%
		% de RPM_12	76.3%	5.9%	46.9%
Total	Recuento	190	136	326	
	% de Cumpl.	58.3%	41.7%	100.0%	
	% de RPM_12	100.0%	100.0%	100.0%	

p < 0.001

b) Fiebre materna intraparto > 37,5° C (TO_37.5)

Tabla 4.29 - Influencia de fiebre materna intraparto en los neonatos tratados

			Fiebre		Total
			<=37.5° C	>37.5° C	
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	134	39	173
		% de Cumpl.	77.5%	22.5%	100.0%
		% de T0_37.5	48.0%	83.0%	53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	145	8	153
		% de Cumpl.	94.8%	5.2%	100.0%
		% de T0_37.5	52.0%	17.0%	46.9%
Total		Recuento	279	47	326
		% de Cumpl.	85.6%	14.4%	100.0%
		% de T0_37.5	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

c) Apgar <5 al minuto y <7 a los 5 minutos (APGA_FRY)

Tabla 4.30 - Influencia del APGAR en los neonatos tratados

			APGAR		Total
			NO	SI	
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	173		173
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de APGA_FRY	53.2%		53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	152	1	153
		% de Cumpl.	99.3%	.7%	100.0%
		% de APGA_FRY	46.8%	100.0%	46.9%
Total		Recuento	325	1	326
		% de Cumpl.	99.7%	.3%	100.0%
		% de APGA_FRY	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.287

d) Parto prematuro (<37 semanas) (EDGES_37)

Tabla 4.31 - Influencia de la edad gestacional en los neonatos tratados

		Edad gestacional		Total	
		<37 sem	>=37 sem		
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	8	165	173
		% de DAVID	4.6%	95.4%	100.0%
	% de EDGES_37	88.9%	52.1%	53.1%	
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	1	152	153
		% de DAVID	.7%	99.3%	100.0%
	% de EDGES_37	11.1%	47.9%	46.9%	
Total		Recuento	9	317	326
		% de DAVID	2.8%	97.2%	100.0%
		% de EDGES_37	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.029

e) Líquido amniótico maloliente (OLOR_LIQ)

Tabla 4.32 - Influencia del olor del líquido amniótico en los neonatos tratados

		Olor líquido amniótico		Total	
		normal	fétido		
C U M P	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	161	12	173
		% de Cumpl.	93.1%	6.9%	100.0%
	% de OLOR_LIQ	51.8%	80.0%	53.1%	
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	150	3	153
		% de Cumpl.	98.0%	2.0%	100.0%
	% de OLOR_LIQ	48.2%	20.0%	46.9%	
Total		Recuento	311	15	326
		% de Cumpl.	95.4%	4.6%	100.0%
		% de OLOR_LIQ	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.032

f) Colonización madre por EGB (EGB_M_E)

Tabla 4.33 - Influencia de la colonización materna en los neonatos tratados

			Colonización materna		Total
			NO	SI	
C U M P L I M.	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	124	49	173
		% de Cumpl.	71.7%	28.3%	100.0%
		% de EGB_M_E	64.6%	36.6%	53.1%
L I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	68	85	153
		% de Cumpl.	44.4%	55.6%	100.0%
		% de EGB_M_E	35.4%	63.4%	46.9%
Total		Recuento	192	134	326
		% de Cumpl.	58.9%	41.1%	100.0%
		% de EGB_M_E	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

g) Resumen de los factores de riesgo menores

A la vista de las tablas anteriores se puede inferir que la rotura prolongada de membranas (límite 12 h), la fiebre materna (límite 37,5° C), el olor del líquido amniótico, la edad gestacional y la colonización materna influyen por separado en el tratamiento del neonato en desacuerdo con el protocolo. No se puede sacar ninguna conclusión con el APGAR por el pequeño tamaño muestral en el caso positivo.

4.6.1.2. Análisis de la influencia relativa de los factores de riesgo mayores

a) Rotura de membranas(RPM) ≥ 18 horas (RPM_18)

Tabla 4.34 - Influencia de la rotura de membranas en los neonatos tratados

		Rotura prematura de membranas			
		<18 h	≥ 18 h	Total	
C U M P L I M.	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	64	109	173
		% de Cumpl.	37.0%	63.0%	100.0%
		% de RPM_18	29.5%	100.0%	53.1%
	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de RPM_18	70.5%		46.9%
Total		Recuento	217	109	326
		% de Cumpl.	66.6%	33.4%	100.0%
		% de RPM_18	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

b) Fiebre materna intraparto $\geq 38^\circ\text{C}$ (TO_38)

Tabla 4.35 - Influencia de la fiebre en los neonatos tratados

		Fiebre		Total	
		<38° C	$\geq 38^\circ\text{C}$		
C U M P L I M.	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	146	27	173
		% de Cumpl.	84.4%	15.6%	100.0%
		% de TO_38	48.8%	100.0%	53.1%
	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de TO_38	51.2%		46.9%
Total		Recuento	299	27	326
		% de Cumpl.	91.7%	8.3%	100.0%
		% de TO_38	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

c) Corioamnionitis (CORIO)

Tabla 4.36 - Influencia de la corioamnionitis en los neonatos tratados

		Corioamnionitis			
			NO	SI	Total
C U M P L	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	170	3	173
		% de Cumpl.	98.3%	1.7%	100.0%
		% de CORIO	52.6%	100.0%	53.1%
I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de CORIO	47.4%		46.9%
Total		Recuento	323	3	326
		% de Cumpl.	99.1%	.9%	100.0%
		% de CORIO	100.0%	100.0%	100.0%

ns

d) Taquicardia fetal mantenida (TAQUICAR)

Tabla 4.37 - Influencia de la taquicardia en los neonatos tratados

		Taquicardia			
			no	si	Total
C U M P L	Tratamiento y sigue protocolo Pp 1	Recuento	157	16	173
		% de Cumpl.	90.8%	9.2%	100.0%
		% de TAQUICAR	50.6%	100.0%	53.1%
I M.	Tratamiento y NO sigue protocolo Pp 3	Recuento	153		153
		% de Cumpl.	100.0%		100.0%
		% de TAQUICAR	49.4%		46.9%
Total		Recuento	310	16	326
		% de Cumpl.	95.1%	4.9%	100.0%
		% de TAQUICAR	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

e) Resumen para los factores de riesgo mayores

A la vista de las tablas anteriores se puede inferir que todos los factores de riesgo mayores influyen en que el tratamiento de los neonatos no sea abusivo.

4.6.1.3. Análisis mediante regresión logística

En el caso de los factores de riesgo menores, que se ha comprobado que estadísticamente influyen en el tratamiento de los neonatos, se ha efectuado un análisis mediante regresión logística para determinar cuales discriminan menos entre los dos grupos.

Como se puede observar en la tabla 4.38 se determina que el que menos discrimina es la colonización materna, ya que es el factor que aparece en el último paso.

Tabla 4.38 – Análisis mediante regresión logística de los factores de riesgo

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	RPM_12(1)	3.942	.402	96.007	1	.000	51.524
	Constante	-2.772	.364	57.886	1	.000	.063
Paso 2 ^b	RPM_12(1)	4.647	.439	112.02	1	.000	104.30
	T0_37.5(1)	3.163	.471	45.024	1	.000	23.634
	Constante	-5.832	.594	96.248	1	.000	.003
Paso 3 ^c	RPM_12(1)	4.779	.451	112.52	1	.000	118.95
	T0_37.5(1)	3.327	.482	47.663	1	.000	27.847
	EDGES_37(1)	-3.256	1.180	7.621	1	.006	.039
	Constante	-5.962	.603	97.669	1	.000	.003
Paso 4 ^d	RPM_12(1)	7.079	1.167	36.828	1	.000	1187.14
	T0_37.5(1)	5.637	1.179	22.848	1	.000	280.68
	EDGES_37(1)	-3.867	1.513	6.533	1	.011	.021
	EGB_M_E(1)	2.959	1.130	6.859	1	.009	19.288
	Constante	-11.021	2.270	23.574	1	.000	.000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: RPM_12.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: T0_37.5.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: EDGES_37.

d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: EGB_M_E.

Para los factores de riesgo mayores no tiene sentido este análisis ya que en este caso el protocolo siempre propone tratamiento del neonato en el caso de su presencia, luego no hay ningún caso en el grupo CPp3, ya que no tiene sentido “tratamiento sin cumplir el protocolo”.

4.7. Análisis de la influencia de la colonización y de los factores de riesgo en la profilaxis materna.

La CDC (1996) recomendó dos estrategias profilácticas intraparto, una basada en los factores de riesgo y otra basada en la detección de portadoras de EGB.

En el protocolo previo se llevo a la praxis la primera estrategia, basada en factores de riesgo, analizaremos por lo tanto la influencia de cada uno de los factores en la decisión de aplicar la PAI (profilaxis Antibiótica Intraparto).

En el protocolo actual se llevo a la praxis la segunda estrategia, basada en la detección de portadoras, por lo tanto ya no cabe lugar este análisis.

4.7.1. Protocolo previo

4.7.1.1. Influencia de la colonización materna

En primer lugar se ha tratado de analizar aquellos casos en los que la madre padeció colonización por EGB en el tercer trimestre (169 casos) en relación a la posterior profilaxis intraparto. Para ello se ha clasificado a estas mujeres en tres grupos: aquellas que no recibieron tratamiento durante dicho trimestre, aquellas que sí lo recibieron y por último las que fueron tratadas dos veces.

Tabla 4.39 – Influencia de la colonización materna en la profilaxis

		Colonización materna			Total	
		controlad (negativo)	no controlado	controlad (positivo o no tto)		
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	161	14	122	297
		% de PROFILAX	54.2%	4.7%	41.1%	100.0%
		% de colonización	70.6%	100.0%	72.2%	72.3%
	si, >=2 dosis	Recuento	67		47	114
		% de PROFILAX	58.8%		41.2%	100.0%
		% de colonización	29.4%		27.8%	27.7%
Total		Recuento	228	14	169	411
		% de PROFILAX	55.5%	3.4%	41.1%	100.0%
		% de colonización	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p=0.058 (NS)

En la tabla anterior puede observarse que no hay asociación significativa entre la profilaxis materna y la colonización mientras que el protocolo (CDC 1996) recomienda en casos de colonización materna positiva la profilaxis intraparto.

a) Influencia de la colonización materna “sin tratamiento en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto.

Tabla 4.40 – Influencia de la colonización materna “sin tratamiento en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto

PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	14
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	66.7%
	si, >=2 dosis	Recuento	7
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	33.3%
Total		Recuento	21
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	100.0%

b) Influencia de la colonización materna “con tratamiento una vez en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto.

Tabla 4.41 – Influencia de la colonización materna “con tratamiento una vez en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto

PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	90
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% colonización	72.6
	si, >=2 dosis	Recuento	34
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	27.4
Total		Recuento	124
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	100.0%

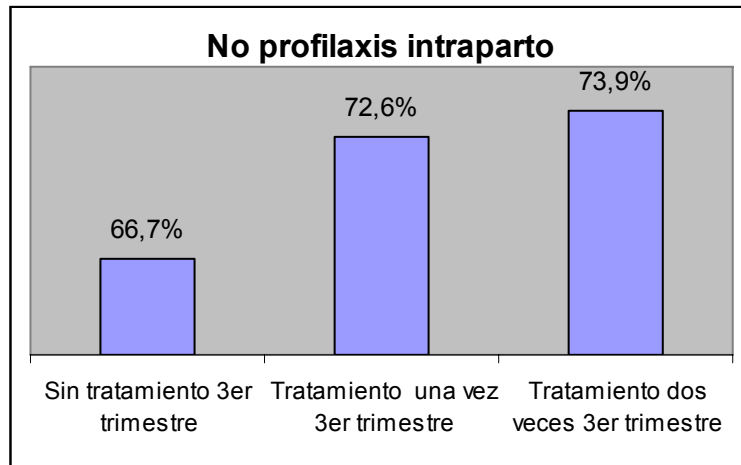
c) Influencia de la colonización materna “con tratamiento dos veces en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto.

Tabla 4.42 – Influencia de la colonización materna “con tratamiento dos veces en el tercer trimestre” en la profilaxis intraparto

PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	17
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	73.9%
	si, >=2 dosis	Recuento	6
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	26.1%
Total		Recuento	23
		% de PROFILAXIS	100.0%
		% de colonización	100.0%

Se puede observar que cuanto mayor número de veces ha sido tratada la gestante con colonización positiva a EGB durante el tercer trimestre, disminuye el tratamiento profiláctico intraparto, como se puede observar en la figura 4.10.

Fig. 4.10 – Influencia en caso de colonización materna del tratamiento durante el tercer trimestre del embarazo en la profilaxis intraparto



4.7.1.2. Influencia de los factores de riesgo

Se ha analizado la asociación entre profilaxis y factores de riesgo, encontrando que existe una clara asociación entre factor de riesgo positivo y administración de profilaxis intraparto, resultando más significativa en el caso de factores de riesgo mayores que menores, como se puede observar en las tablas 4.43, 4.44 y 4.45

Tabla 4.43 – Influencia de los factores de riesgo (FR_E) en la profilaxis

		Factores de riesgo			
		negativo	positivo	Total	
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	194	103	297
		% de PROFILAXIS	65.3%	34.7%	100.0%
		% de factor riesgo	84.0%	57.2%	72.3%
	sí, >=2 dosis	Recuento	37	77	114
		% de PROFILAXIS	32.5%	67.5%	100.0%
		% de factor riesgo	16.0%	42.8%	27.7%
Total		Recuento	231	180	411
		% de PROFILAXIS	56.2%	43.8%	100.0%
		% de factor riesgo	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

Tabla 4.44 – Influencia de los factores de riesgo mayores (FRMA) en la profilaxis

		Factores de riesgo mayores			
		NO	SI	Total	
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	215	82	297
		% de PROFILAXIS	72.4%	27.6%	100.0%
		% de FRMA	82.1%	55.0%	72.3%
	si, >=2 dosis	Recuento	47	67	114
		% de PROFILAXIS	41.2%	58.8%	100.0%
		% de FRMA	17.9%	45.0%	27.7%
Total		Recuento	262	149	411
		% de PROFILAXIS	63.7%	36.3%	100.0%
		% de FRMA	100.0%	100.0%	100.0%

p < 0.001

Tabla 4.45 – Influencia de los factores de riesgo menores (FRM_E) en la profilaxis

		Factores de riesgo menores			
		1.0	2.0	Total	
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	261	36	297
		% de PROFILAXIS	87.9%	12.1%	100.0%
		% de FRM_E	75.2%	56.3%	72.3%
	si, >=2 dosis	Recuento	86	28	114
		% de PROFILAXIS	75.4%	24.6%	100.0%
		% de FRM_E	24.8%	43.8%	27.7%
Total		Recuento	347	64	411
		% de PROFILAXIS	84.4%	15.6%	100.0%
		% de FRM E	100.0%	100.0%	100.0%

p=0.004

4.8. Análisis en el caso de colonización materna positiva de la influencia de la profilaxis en la decisión de tratamiento de los neonatos. Análisis desglosando según el tipo de tratamiento de la madre durante el embarazo.

La intención de este análisis es discriminar los motivos por los que se ha incurrido en el abuso.

Debido a las modificaciones en el protocolo actual, que han implicado una baja tasa de antibioterapia neonatal, eliminándose por tanto el abuso (ver apartado 4.2.2.), este análisis no cabe lugar.

Además de que con el protocolo actual las nuevas recomendaciones indican tratar a la gestante únicamente intraparto

4.8.1. Protocolo previo

Se han seleccionado las mujeres colonizadas en el tercer trimestre (un total de 169), estudiando la influencia de la profilaxis materna en el tratamiento del neonato. En la tabla siguiente puede observarse que son absolutamente independientes, esto es la profilaxis materna no está influyendo en el tratamiento de los neonatos pese a lo que cabría esperar.

Para observar si el tratamiento en el tercer trimestre del embarazo ha tenido alguna influencia, volvemos a clasificar a estas mujeres en tres grupos: aquellas que no recibieron tratamiento durante dicho trimestre, aquellas que sí lo recibieron y por último las que fueron tratadas dos veces.

Tabla 4.46 – Influencia de la profilaxis en el tratamiento del neonato

		Tratamiento neonato			
		NO	SI	Total	
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	23	99	122
		% de PROFILAXIS	18.9%	81.1%	100.0%
		% de tratamiento	71.9%	72.3%	72.2%
	si, >=2 dosis	Recuento	9	38	47
		% de PROFILAXIS	19.1%	80.9%	100.0%
		% de tratamiento	28.1%	27.7%	27.8%
Total		Recuento	32	137	169
		% de PROFILAXIS	18.9%	81.1%	100.0%
		% de tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

p=0.965

a) Influencia de la profilaxis intraparto “sin tratamiento en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato.

Tabla 4.47 – Influencia de la profilaxis intraparto “sin tratamiento en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato

		Tratamiento neonato			
		NO	SI	Total	
PROFILAXIS	no profilaxis ó <2dosis	Recuento		14	14
		% de PROFILAXIS		100.0%	100.0%
		% de tratamiento		70.0%	66.7%
	si, >=2 dosis	Recuento	1	6	7
		% de PROFILAXIS	14.3%	85.7%	100.0%
		% de tratamiento	100.0%	30.0%	33.3%
Total		Recuento	1	20	21
		% de PROFILAXIS	4.8%	95.2%	100.0%
		% de tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

p=0.147 (ns)

b) Influencia de la profilaxis intraparto “con tratamiento una vez en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato

Tabla 4.48 – Influencia de la profilaxis “con tratamiento una vez en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato

		Tratamiento neonato			
		NO	SI	Total	
PROFILAX	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	20	70	90
		% de PROFILAXIS	22.2%	77.8%	100.0%
		% de tratamiento	71.4%	72.9%	72.6%
	si, >=2 dosis	Recuento	8	26	34
		% de PROFILAXIS	23.5%	76.5%	100.0%
		% de tratamiento	28.6%	27.1%	27.4%
Total	Recuento	28	96	124	
	% de PROFILAXIS	22.6%	77.4%	100.0%	
	% de tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%	

p=0.877 (ns)

c) Influencia de la profilaxis intraparto “con tratamiento dos veces en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato.

Tabla 4.49 – Influencia de la profilaxis “con tratamiento dos veces en el tercer trimestre del embarazo” en el tratamiento del neonato

		Tratamiento neonato			
		NO	SI	Total	
PROFILAX	no profilaxis ó <2dosis	Recuento	3	14	17
		% de PROFILAXIS	17.6%	82.4%	100.0%
		% de tratamiento	100.0%	70.0%	73.9%
	si, >=2 dosis	Recuento		6	6
		% de PROFILAXIS		100.0%	100.0%
		% de tratamiento		30.0%	26.1%
Total	Recuento	3	20	23	
	% de PROFILAXIS	13.0%	87.0%	100.0%	
	% de tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%	

p=0.270 (ns)

El desglose de este análisis por el tipo de tratamiento de la gestante en el 3^{er} trimestre no aporta ninguna riqueza a esta discusión debido al pequeño tamaño muestral que se obtiene en los casos extremos, sin tratamiento y tratamiento dos veces.

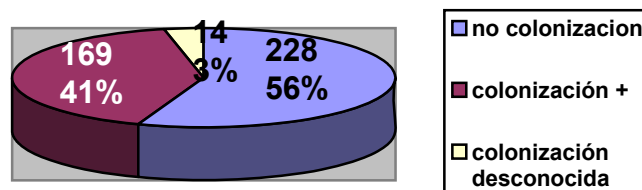
4.9. Análisis de la colonización materna.

4.9.1. Cálculo del porcentaje de la colonización materna por EGB en el tercer trimestre:

4.9.1.1. Protocolo previo

Se calculó el porcentaje de mujeres colonizadas en la población de estudio que resultó ser del 41%. Aunque en la bibliografía se describe un porcentaje de colonización del 5-25% (Badri et al., 1977; Cueto et al., 1995; S Salcedo Abizanda, 2001; J. A. Miranda, 2001), tenemos que tener en cuenta que en este caso se ha seleccionado un grupo de riesgo.

Fig. 4.11- Porcentaje de colonización materna por EGB

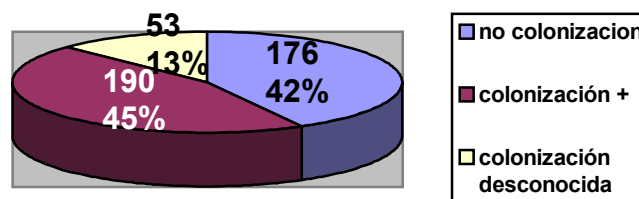


4.9.1.2. Protocolo actual

Se calculó el porcentaje de mujeres colonizadas en la población de estudio que resultó ser del 45%. Aunque en la bibliografía se describe un porcentaje de colonización del 5-25% (Badri et al., 1977; Cueto et al., 1995; S Salcedo Abizanda, 2001; J. A. Miranda, 2001), tenemos que tener en cuenta

que en este caso se ha seleccionado un grupo de riesgo. Según los datos facilitados por codificación, en el año 2004 de 4200 nacimientos, 629 eran mujeres portadoras de EGB, lo que supone un porcentaje de colonización del 14,98% en la población total.

Fig. 4.12- Porcentaje de colonización materna por EGB



4.9.2. Relación entre colonización y diversos factores:

Posteriormente se analizó la relación entre diversos factores y la colonización materna:

4.9.2.1. Relación entre colonización y diabetes:

4.9.2.1.1. Protocolo previo

Al estudiar la influencia de la diabetes en la colonización materna se encontró que de 13 mujeres diabéticas hay 8 colonizadas y 5 no colonizadas, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la colonización, entre mujeres diabéticas y no diabéticas (datos no mostrados). Estos resultados coinciden con los datos publicados por Piper JM et al., en 1999.

4.9.2.1.2. Protocolo actual

Al estudiar la influencia de la diabetes en la colonización materna se encontró que de 37 mujeres diabéticas hay 24 colonizadas, 11 no colonizadas y 2 con colonización desconocida, a pesar de la aparente asociación no existen diferencias estadísticamente significativas en la colonización, entre mujeres diabéticas y no diabéticas (ver tabla 4.50). Estos resultados coinciden con los datos publicados por Piper JM et al., en 1999.

Tabla 4.50 - Asociación entre colonización y diabetes

			DIABETES GESTACIONAL		Total
			NO	SI	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	165	11	176
		% DIABETES GESTACIONAL	43,2%	29,7%	42,0%
	SI	Recuento	166	24	190
		% DIABETES GESTACIONAL	43,5%	64,9%	45,3%
	??	Recuento	51	2	53
		% DIABETES GESTACIONAL	13,4%	5,4%	12,6%
Total		Recuento	382	37	419
		% DIABETES GESTACIONAL	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.03 (ns)

4.9.2.2 Relación entre colonización y CSD (condición social desfavorable):

4.9.2.2.1. Protocolo previo

Se comprobó que la condición social desfavorable está relacionada con colonización desconocida por embarazo no controlado.

Tabla 4.51 - Asociación entre colonización y condición social desfavorable

		CSD		Total
		NO	si	
COLONIZ. controlado(negativo)	Recuento	222	6	228
	% de Coloniz.	97.4%	2.6%	100%
	% de CSD	56.2%	37.5%	55.5%
no controlado	Recuento	7	7	14
	% de Coloniz.	50.0%	50.0%	100%
	% de CSD	1.8%	43.8%	3.4%
controlado (positivo tto o no tto)	Recuento	166	3	169
	% de Coloniz.	98.2%	1.8%	100%
	% de CSD	42.0%	18.8%	41.1%
Total	Recuent	395	16	411
	% de Coloniz.	96.1%	3.9%	100.0%
	% de CSD	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.001

4.9.2.2.2. Protocolo actual

Se comprobó que la condición social desfavorable está relacionada con colonización desconocida por embarazo no controlado.

Tabla 4.52 - Asociación entre colonización y condición social desfavorable

			MADRE CSD		Total
			NO	SI	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	169	7	176
		% de MADRE CSD	42,1%	38,9%	42,0%
	SI	Recuento	188	2	190
		% de MADRE CSD	46,9%	11,1%	45,3%
	??	Recuento	44	9	53
		% de MADRE CSD	11,0%	50,0%	12,6%
Total	Recuento	401	18	419	
	% de MADRE CSD	100,0%	100,0%	100,0%	

p < 0.001

4.9.2.3. Relación entre colonización y edad de la madre:

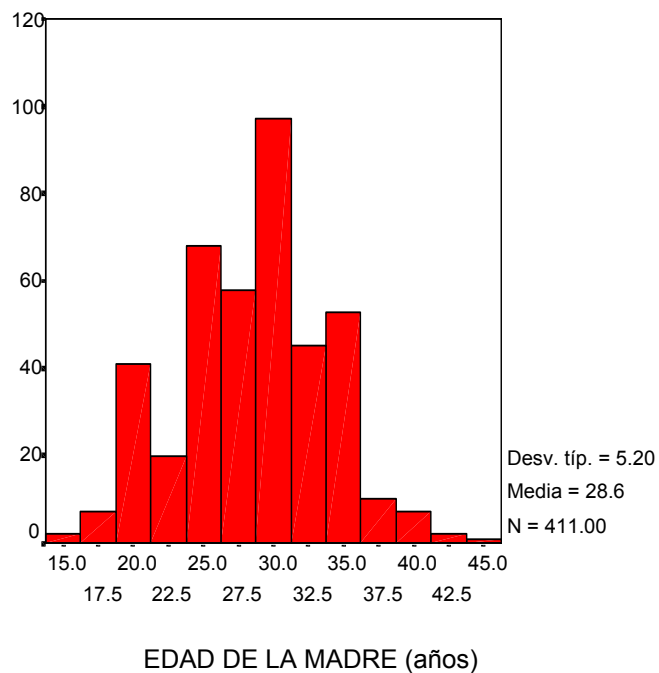
4.9.2.3.1. Protocolo previo

La edad de la madre de la población sometida a estudio se ajusta a una distribución normal (Fig. 4.13)

Tabla 4.53 - Distribución de la edad de la madre

EDAD MADRE					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
AÑOS	<25	87	21.2	21.2	21.2
	25-34	270	65.7	65.7	86.9
	>=35	54	13.1	13.1	100.0
	Total	411	100.0	100.0	

Fig. 4.13- Distribución de la edad de las madres en nuestro grupo de estudio



Al estudiar la influencia de la edad de la madre en la colonización se ha podido apreciar que a medida que aumenta la edad de la madre lo hace también la colonización por EGB, aunque las diferencias son poco significativas. Esto parece indicar que, según nuestros datos, la edad de la madre prácticamente no influye en la colonización por el Estreptococo grupo B.

Tabla 4.54 - Asociación entre colonización y edad de la madre

Coloniz.	controlado(negativo)	Recuento	EDAD MADRE			Total
			<25 años	25-34	>=35	
		46	154	28	228	
		% de Coloniz.	20.2%	67.5%	12.3%	100.0%
		% de EDAD madre	52.9%	57.0%	51.9%	55.5%
	no controlado	Recuento	7	4	3	14
		% de Coloniz.	50.0%	28.6%	21.4%	100.0%
		% de EDAD MADRE	8.0%	1.5%	5.6%	3.4%
	controlado (positivo tto o no tto)	Recuento	34	112	23	169
		% de Coloniz.	20.1%	66.3%	13.6%	100.0%
		% de EDAD MADRE	39.1%	41.5%	42.6%	41.1%
Total		Recuento	87	270	54	411
		% de Coloniz.	21.2%	65.7%	13.1%	100.0%
		% de EDAD MADRE	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0.047 (ns)

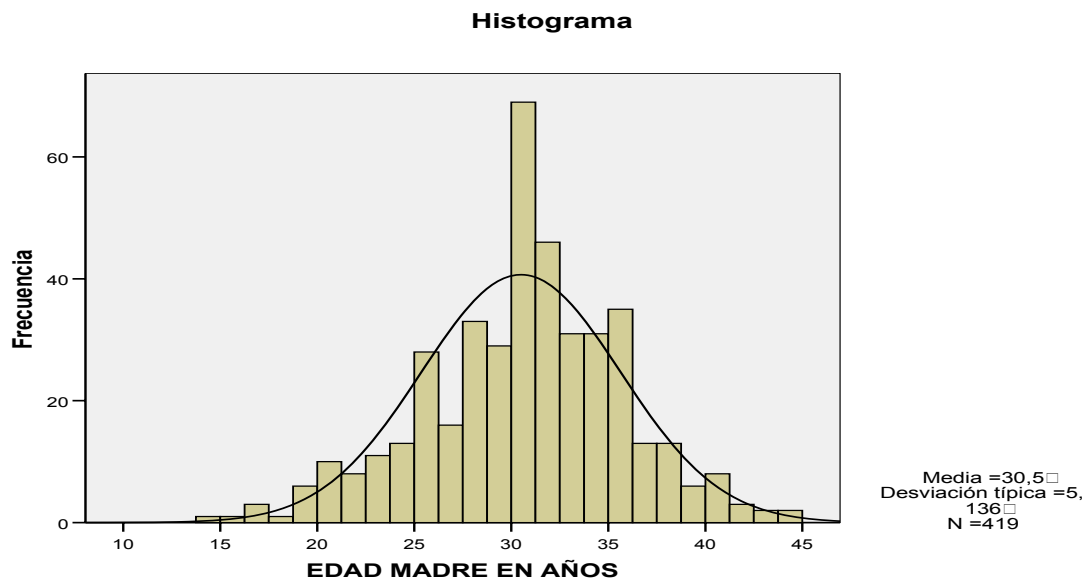
4.9.2.3.2. Protocolo actual

La edad de la madre de la población sometida a estudio se ajusta a una distribución normal (Fig. 4.14)

Tabla 4.55 - Distribución de la edad de la madre

EDAD MADRE				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ANOS < 25	54	12,9	12,9	12,9
25_34	283	67,5	67,5	80,4
> = 35	82	19,6	19,6	100,0
Total	419	100,0	100,0	

Fig. 4.14- Distribución de la edad de las madres en nuestro grupo de estudio



Al estudiar la influencia de la edad de la madre en la colonización se ha podido apreciar que a medida que aumenta la edad de la madre lo hace también la colonización por EGB, aunque las diferencias son poco significativas. Esto parece indicar que, según nuestros datos, la edad de la madre prácticamente no influye en la colonización por el Estreptococo grupo B.

Tabla 4.56 - Asociación entre colonización y edad de la madre

		EDAD MADRE			Total	
		< 25 años	25-34 años	>= 35 años		
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	25	124	27	176
		% de EDAD MADRE	46,3%	43,8%	32,9%	42,0%
	SI	Recuento	18	129	43	190
		% de EDAD MADRE	33,3%	45,6%	52,4%	45,3%
	??	Recuento	11	30	12	53
		% de EDAD MADRE	20,4%	10,6%	14,6%	12,6%
Total		Recuento	54	283	82	419
		% de EDAD MADRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

$p = 0.077$ (ns)

4.9.2.4. Relación entre colonización y número de hijos (paridad):

4.9.2.4.1. Protocolo previo

Al estudiar la influencia del número de hijos en la colonización materna, se comprobó que existe relación entre paridad > 3 y colonización desconocida por embarazo no controlado.

Tabla 4.57 - Asociación entre colonización y el número de hijos

		PARIDAD= N° HIJOS		Total	
		<=3	>3		
Coloniz	Controlado (negativo)	Recuento	221	7	228
		% de Coloniz.	96.9%	3.1%	100%
		% de PARIDAD	56.1%	41.2%	55.5%
	no controlado	Recuento	11	3	14
		% de Coloniz.	78.6%	21.4%	100%
		% de PARIDAD	2.8%	17.6%	3.4%
controlado (positivo tto o no tto)	Recuento	162	7	169	
	% de Coloniz.	95.9%	4.1%	100%	
	% de PARIDAD	41.1%	41.2%	41.1%	
Total		Recuento	394	17	411
		% de Coloniz.	95.9%	4.1%	100%
		% de PARIDAD	100%	100%	100%

p = 0.004

4.9.2.4.2. Protocolo actual

Al estudiar la influencia del número de hijos en la colonización materna, se comprobó que existe una relación entre paridad > 3 y colonización positiva, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 4.58 - Asociación entre colonización y el número de hijos

			PARIDAD		Total
			<= 3 hijos	> 3 hijos	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	171	5	176
		% de PARIDAD	43,5%	19,2%	42,0%
	SI	Recuento	175	15	190
		% de PARIDAD	44,5%	57,7%	45,3%
	??	Recuento	47	6	53
		% de PARIDAD	12,0%	23,1%	12,6%
Total		Recuento	393	26	419
		% de PARIDAD	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.034 (ns)

4.9.2.5. Relación entre colonización y edad gestacional (semanas de embarazo):

En un metanálisis dirigido por Kenyon S and Boulvain M en 1999, se propone que la colonización materna está asociada a parto pretérmino (edad gestacional < 37 semanas). Esta edad gestacional era un criterio de inclusión en esta revisión.

4.9.2.5.1. Protocolo previo

En este caso al estudiar la influencia de la edad gestacional en la colonización materna, no se ha encontrado diferencias significativas. Esto se debe a que en la población se incluyen también los partos a término y a que según los criterios que se ha tenido en cuenta al seleccionar la muestra, se han excluido los prematuros de bajo peso (< 2.000 gr.). Establecimos esta comparación para comprobar si dentro de los niños pretérmino de peso normal (≥ 2.000 gr.), podría existir una asociación con la colonización materna.

Tabla 4.59 - Asociación entre colonización y edad gestacional

		EDGES_37		Total	
		<37	≥ 37		
Coloniz.	controlado(negativo)	Recuento	12	216	228
		% de Coloniz.	5.3%	94.7%	100%
		% de EDGES_37	63.2%	55.1%	55.5%
	no controlado	Recuento	1	13	14
		% de Coloniz.	7.1%	92.9%	100%
		% de EDGES_37	5.3%	3.3%	3.4%
	controlado (positivo tto o no tto)	Recuento	6	163	169
		% de Coloniz.	3.6%	96.4%	100%
		% de EDGES_37	31.6%	41.6%	41.1%
Total	Recuento	19	392	411	
	% de Coloniz.	4.6%	95.4%	100%	
	% de EDGES_37	100%	100%	100%	

p=0.652 (ns)

4.9.2.5.2. Protocolo actual

Establecimos esta comparación para comprobar si dentro de los niños pretérmino de peso normal (≥ 2.000 gr.), podría existir una asociación con la colonización materna. En este caso al estudiar la influencia de la edad gestacional en la colonización materna, sí se ha encontrado diferencias significativas, apreciando una clara asociación entre colonización desconocida y parto pretérmino.

Tabla 4.60 - Asociación entre colonización y edad gestacional

			EDADGESTACIONAL		Total
			< 37 sem	≥ 37 sem	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	10	166	176
		% de EDADGESTACIONAL	29,4%	43,1%	42,0%
	SI	Recuento	10	180	190
		% de EDADGESTACIONAL	29,4%	46,8%	45,3%
	??	Recuento	14	39	53
		% de EDADGESTACIONAL	41,2%	10,1%	12,6%
Total		Recuento	34	385	419
		% de EDADGESTACIONAL	100,0%	100,0%	100,0%

p < 0.001

4.9.2.6. Relación entre colonización y RPM (rotura prolongada de membranas):

4.9.2.6.1. Protocolo previo

Al estudiar la relación entre la rotura prolongada de membranas (RPM) y la colonización materna, se ha encontrado que existe asociación entre colonización materna y RPM < 12h. Este hecho es debido, a la alerta que supone la posibilidad de transmisión vertical del EGB al neonato, y la consiguiente aceleración del trabajo de parto.

Tabla 4.61 - Asociación entre colonización y rotura prolongada de membranas (RPM)

		RPM			Total	
		<12	12-24	>24		
Coloniz.	Controlado (negativo)	Recuento	108	62	58	228
		% de Coloniz.	47.4%	27.2%	25.4%	100%
		% de RPM	41.7%	72.9%	86.6%	55.5%
	no controlado	Recuento	11		3	14
		% de Coloniz.	78.6%		21.4%	100%
		% de RPM	4.2%		4.5%	3.4%
	controlado (positivo o no controlado)	Recuento	140	23	6	169
		% de Coloniz.	82.8%	13.6%	3.6%	100%
		% de RPM	54.1%	27.1%	9.0%	41.1%
Total	Recuento	259	85	67	411	
	% de Coloniz.	63.0%	20.7%	16.3%	100%	
	% de RPM	100%	100%	100%	100%	

p = 0.001

4.9.2.6.2. Protocolo actual

Al estudiar la relación entre la rotura prolongada de membranas (RPM) y la colonización materna, se ha encontrado que existe asociación entre colonización materna y RPM < 12h. Este hecho es debido, a la alerta que supone la posibilidad de transmisión vertical del EGB al neonato, y la consiguiente aceleración del trabajo de parto.

Tabla 4.62 - Asociación entre colonización y rotura prolongada de membranas (RPM)

			RPM			Total
			< 12 h	12 - 24 h	> 24 h	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	85	71	20	176
		% de RPM	29,1%	73,2%	66,7%	42,0%
	SI	Recuento	163	18	9	190
		% de RPM	55,8%	18,6%	30,0%	45,3%
	??	Recuento	44	8	1	53
		% de RPM	15,1%	8,2%	3,3%	12,6%
Total		Recuento	292	97	30	419
		% de RPM	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p < 0.001

4.9.2.7. Relación entre colonización por EGB y colonización por otras bacterias.

4.9.2.7.1. Protocolo previo

Al revisar las historias clínicas maternas se ha observado la presencia de otras bacterias, unas tratadas durante el tercer trimestre del embarazo y otras sin tratar (Tablas 4.63 y 4.64).

Tabla 4.63 - Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina tratadas en el tercer trimestre

Otras bacterias (tratadas en el tercer trimestre)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	S. pyogenes	3	.7	4.1	4.1
	U. urealyticum	70	17.0	94.6	98.6
	E.coli	1	.2	1.4	100.0
	Total	74	18.0	100.0	
Perdido	Sistema	337	82.0		
Total		411	100.0		

Tabla 4.64- Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina sin tratar en el tercer trimestre

Otras bacterias (sin tratar en el tercer trimestre)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	U.urealyticum	12	2.9	85.7	85.7
	E.coli	1	.2	7.1	92.9
	Cocos	1	.2	7.1	100.0
	Total	14	3.4	100.0	
Perdidos	Sistema	397	96.6		
Total		411	100.0		

Para obtener la variable otras bacterias se han unido otras bacterias tratados con aquellas sin tratar y se ha analizado la frecuencia de su presencia en el tercer trimestre en la vagina de la gestante.

Tabla 4.65- Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina (tratadas y no tratadas)

OTRAS BACTERIAS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	S.pyogenes	3	.7	3.4	3.4
	U.urealyticum	82	20.0	93.2	96.6
	E.coli	2	.5	2.3	98.9
	Cocos	1	.2	1.1	100.0
	Total	88	21.4	100.0	
Perdidos	Sistema	323	78.6		
Total		411	100.0		

Al estudiar la influencia de la colonización materna por otras bacterias en la colonización por el EGB no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.66 - Asociación entre colonización por EGB y colonización por otras bacterias en vagina tratadas y sin tratar en el tercer trimestre.

		OTRAS BACTERIAS			
			negativo (otras Colonizaciones)	positivo (otras Colonizaciones)	Total
Coloniz.	Controlado (negativo)	Recuento	183	45	228
		% de Coloniz.	80.3%	19.7%	100%
		% de Otras bacterias	56.7%	51.1%	55.5%
no controlado	no controlado	Recuento	12	2	14
		% de Coloniz.	85.7%	14.3%	100%
		% de Otras bacterias	3.7%	2.3%	3.4%
controlado (positivo tto o no tto)	controlado (positivo tto o no tto)	Recuento	128	41	169
		% de Coloniz.	75.7%	24.3%	100%
		% de Otras bacterias	39.6%	46.6%	41.1%
Total	Total	Recuento	323	88	411
		% de Coloniz.	78.6%	21.4%	100%
		% de Otras bacterias	100%	100%	100%

p=0.445 (ns)

4.9.2.7.2. Protocolo actual

Al revisar las historias clínicas maternas se ha observado la presencia de otras bacterias, unas tratadas durante el tercer trimestre del embarazo y otras sin tratar (Tablas 67 y 68).

Tabla 4.67 - Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina tratadas en el tercer trimestre

Otras bacterias tratadas en el tercer trimestre			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Flora mixta	1	2,6
	U. urealyticum	34	89,5
	Mycoplasma hominis	3	7,9
	Total	38	100,0

Tabla 4.68- Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina sin tratar en el tercer trimestre

Otras bacterias (sin tratar en el tercer trimestre)

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Flora mixta	1	14,3
	U.urealyticum	6	85,7
	Total	7	100,0

Para obtener la variable otras bacterias se han unido otras bacterias tratados con aquellas sin tratar y se ha analizado la frecuencia de su presencia en el tercer trimestre en la vagina de la gestante.

Tabla 4.69- Frecuencia de la presencia de otras bacterias en vagina (tratadas y no tratadas)

Otras bacterias

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Flora mixta	2	4,4
	U.urealyticum	40	88,9
	Mycoplasma hominis	3	6,7
	Total	45	100,0

Al estudiar la influencia de la colonización materna por otras bacterias en la colonización por el EGB no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.70 - Asociación entre colonización por EGB y colonización por otras bacterias en vagina tratadas y sin tratar en el tercer trimestre.

			Otras bacterias en vagina el tercer trimestre				Total
			Ninguna	Flora mixta	U. urealyticum	Mycoplasma hominis	
MADRE PORTADORA EGB	NO	Recuento	150	1	22	3	176
		% de Otras bacterias	40,1%	50,0%	55,0%	100,0%	42,0%
	SI	Recuento	173	1	16	0	190
		% de Otras bacterias	46,3%	50,0%	40,0%	,0%	45,3%
	??	Recuento	51	0	2	0	53
		% de Otras bacterias	13,6%	,0%	5,0%	,0%	12,6%
Total	Recuento	374	2	40	3	419	
	% de Otras bacterias	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

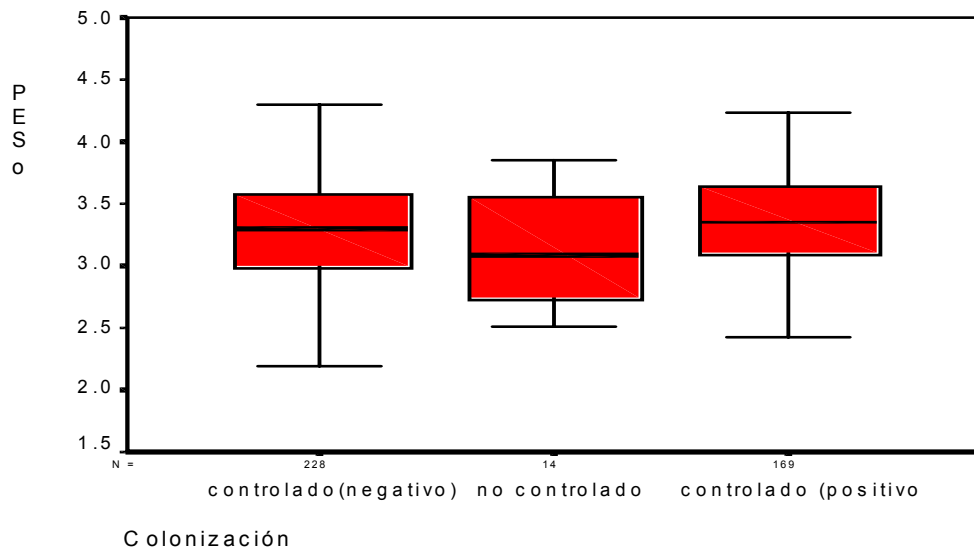
p= 0.184(ns)

4.9.2.8. Relación entre colonización y peso del neonato:

4.9.2.8.1. Protocolo previo

Se estudió la influencia de la colonización materna en el peso del neonato, se observó que es el grupo de no controlados los que tienen un peso menor, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, de nuevo hay que tener en cuenta que están excluidos aquellos neonatos de bajo peso al nacer (< 2.000 gr.).

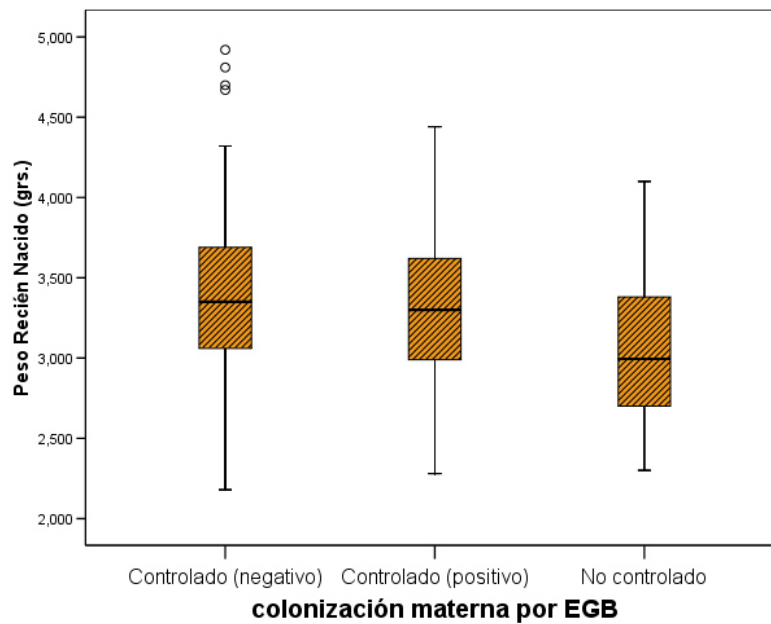
Fig. 4.15 - Asociación entre colonización y peso del neonato



4.9.2.8.2. Protocolo actual

Se estudió la influencia de la colonización materna en el peso del neonato, se observó que es el grupo de no controlados los que tienen un peso menor, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, de nuevo hay que tener en cuenta que están excluidos aquellos neonatos de bajo peso al nacer (< 2.000 gr.).

Fig. 4.16 - Asociación entre colonización y peso del neonato



4.10. Duración del tratamiento con antibióticos en el grupo de neonatos que no siguen el protocolo.

4.9.10.1. Protocolo previo

Tabla 4.71 - “Número de días de tratamiento del supuesto grupo de abuso (CPp3) y su frecuencia”

Número de días	Frecuencia
1,5	1
2	5
2,5	12
3	64
3,5	22
4	29
4,5	8
5	4
5,5	1
6	3
6,5	1

4.9.10.2. Protocolo actual

Tabla 4.72 - “Número de días de tratamiento del supuesto grupo de abuso (CPa3) y su frecuencia”

Número de días	Frecuencia
1 (dosis única IM)	9
2	2
3	4
4	4
5	1

Podemos observar como en el protocolo previo tanto la frecuencia como el número de días de tratamiento es bastante más elevado que en el protocolo actual, con las repercusiones que este hecho supone.

En el tratamiento empírico, como ya se ha comentado anteriormente, se administra ampicilina y gentamicina. El abuso de estos antibióticos podría tener repercusiones desde el punto de vista biológico, que afectarían a la alteración de la flora comensal del neonato y su sustitución por microorganismos con mayor resistencia ó patogenicidad (Prog Obstet Ginecol, 1998; 41: 431-435). Además, podría inducir resistencias en gérmenes previamente sensibles a estos antibióticos (Morales WJ, et al., 1999)

En relación con las reacciones adversas, además de la hipersensibilidad a la ampicilina, es de sobra conocida la ototoxicidad de los aminoglucósidos en general. Recientemente (Moreno F, 2002) se ha asociado la sordera inducida por los aminoglucósidos con mutaciones de genes nucleares, de hecho se han caracterizado varios casos de portadores de estas mutaciones con alta susceptibilidad a los aminoglucósidos, por lo que estos antibióticos tendrían que ser evitados en pacientes que lleven esta mutación.

Desde un punto de vista sanitario, económico y ético, el hecho de que sea tratado está en muchos casos repercutiendo en una estancia más prolongada de madre y neonato con el consiguiente aumento del gasto sanitario e incomodidad para los citados pacientes.

4.11. Análisis del valor predictivo de la PCR como marcador de sepsis

4.9.11.1. Protocolo previo

Con el protocolo previo no tiene sentido este análisis porque no se realizaba esta determinación analítica.

4.9.11.2. Protocolo actual

En nuestro medio actualmente está indicado por protocolo en determinadas circunstancias dos controles de PCR la primera extraída en las primeras 12 h de vida y la seriada a las 48 -72 h.

1. Análisis comparativo según grupos de riesgo (definidos por protocolo):

PCR 0-12 h (mg/dl):

Grupo Riesgo [n=15] (perdidos 4, válidos 11)

(Rango (0,04-3,81) Media (1,02±1,49) (0 casos > punto corte)

versus

Grupo No Riesgo [n=404] (perdidos 43, válidos 361)

(Rango (0,03-102,8) Media (1,59±6,67) (8 casos > punto corte)

PCR 36-48 h (mg/dl):

Grupo Riesgo (perdidos 10, válidos 5)

(Rango (0,7-23,9) Media (8,49±9,31) (1 caso > punto corte)

versus

Grupo No Riesgo (perdidos 196, válidos 208)

(Rango (0,09-87,6) Media (7,61±13,95) (29 casos > punto corte)

2. Análisis comparativo según grupos de antibioterapia:

PCR 0-12 h (mg/dl):

Grupo Tratado [n=34] (perdidos 10, válidos 24)

(Rango (0,04-3,81) Media (0,73±1,09) (0 casos > punto corte)

versus

Grupo No Tratado [n=385] (perdidos 37, válidos 348)

(Rango (0,03-102,8) Media (1,64±6,79) (8 casos > punto corte)

PCR 36-48 h (mg/dl):

Grupo Tratado (perdidos 23, válidos 11)

(Rango (0,37-23,9) Media (5,11±7,14) (1 casos > punto corte)

Versus

Grupo No Tratado (perdidos 183, válidos 202)

(Rango (0,09-87,6) Media (7,76±14,11) (29 casos > punto corte)

Autores defienden que la determinación seriada de PCR podría ser un marcador útil de sepsis neonatal y buen patrón para la valoración del tratamiento (Matesanz J, 1980; Shortland DB, 1990); otros autores ponen en duda su utilidad (Hatherhill M et al, 1999). La PCR puede estar elevada por otros factores no relacionados con la infección (Ainbender E. et al, 1982) como la aspiración meconial, hipoxia perinatal, trabajo de parto prolongado y hemorragia intracraneal.

En nuestra población hemos observado como los valores de PCR no han diferido entre los grupos de Riesgo y No Riesgo, así como tampoco han

discriminado en la decisión de prescribir antibioterapia empírica a los neonatos, coincidiendo con la opinión de algunos autores (Jaye DL et al, 1997) que concluyen que: *"No hay justificación para emplear valores aislados de PCR, sean normales o alterados, como fundamento para decidir iniciar o suspender tratamientos antibióticos"*.

Revisando la bibliografía sólo dos estudios de tipo ensayo clínico correspondieron a la fase IV (ensayos controlados) (Diederichsen HZ. et al, 2000; Dahler-Eriksen BS. et al, 1999) en medicina general. Ambos concluyen que el uso u omisión de PCR no modifica la decisión de los médicos de usar o no antibióticos ni el pronóstico de los pacientes.

Mientras que otros autores (Gendrel D et al, 2000) consideran la PCR: *"un excelente marcador, pero con baja especificidad que induce uso excesivo de antibióticos"*.

Su uso ha ido incorporándose a la práctica en cantidad y diversidad de situaciones clínicas creciente. Sin embargo, aún se busca argumentos para demostrar su utilidad.

Si se agrega a esto la gran variedad de puntos de corte y al arbitrio de cada autor o grupo de autores, aún en una misma línea de investigación, se puede entender que uno de los factores de invalidez en este proceso es la autonomía con que los autores establecen puntos de corte.

En este caso hemos seleccionado el punto de corte en 12 mg/dl tal y como sugiere el Grupo Castrillo en un consenso del año 1995 para definir sepsis comprobada con vistas a realizar estudios epidemiológicos prospectivos de ámbito nacional.

CONCLUSIONES

5. Conclusiones

1.- Se encuentran diferencias importantes en los porcentajes de madres portadoras entre hospitales gallegos, que puede ser debido a:

- En algunos centros no se realiza la detección de EGB de forma sistemática.
- La detección de EGB no está documentada en la historia clínica.
- Estando documentada la detección de EGB, esta condición no está codificada.

2.- En estos últimos seis años observamos en los neonatos una tendencia clara hacia el aumento de la presencia de gérmenes Gram (-) y una estabilización de los Gram (+).

3.- El protocolo previo (1999) inducía por un lado, a utilizar en exceso la profilaxis antibiótica (en casos de colonización materna positiva ó desconocida aún en ausencia de otros factores de riesgo) y, por otro, a no tratar neonatos que sí deberían de ser tratados.

La detección durante el estudio (Blanco Barca I. et al, 2002) de los hechos anteriormente citados; obligó en Mayo del 2004 a instaurar un nuevo protocolo, en función de las nuevas evidencias científicas y las recomendaciones a nivel nacional de las Sociedades de Obstetricia y de Neonatología (protocolo actual 2004).

4.- Hemos comprobado, al comparar los datos de ambos protocolos, que el cumplimiento de las recomendaciones en cuanto a profilaxis antibiótica era significativamente menor en el protocolo previo, 57.14% (protocolo 1999) versus 94,99% (protocolo 2004), $p < 0.001$.

De hecho, de los neonatos que deberían recibir profilaxis antibiótica, se observó una mayor ausencia de la misma en el protocolo de 1999, un 5.17%, frente al 0,24% del protocolo del 2004, $p < 0.001$.

Además, en el protocolo previo fue significativamente mayor el porcentaje de neonatos en los que se utilizó profilaxis antibiótica sin un criterio definido, un 37.69% (1999) frente a 4,77% (2004), $p < 0.001$.

5.- Cuatro niños (0,99% de la población) (protocolo previo, 1999) versus siete (1,67% de la población) (protocolo actual, 2004) tuvieron hemocultivos positivos a bacterias patógenas, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (NS). Ninguna bacteriemia evolucionó a sepsis.

6.- La implantación del nuevo protocolo implicó una reducción significativa (80,3% vs 8,11%, $p < 0.001$) en la profilaxis antibiótica neonatal sin que supusiera una variación significativa (NS) de sepsis neonatal ni de morbilidad; siendo comparable en ambos protocolos tanto la colonización materna positiva (no existen diferencias significativas) como la profilaxis intraparto (NS).

7.- La condición social desfavorable está asociada a embarazo no controlado y por lo tanto a colonización por EGB desconocida.

8.- La PCR no discriminó el riesgo de sepsis en la población estudiada.

9.- El conocimiento de los niveles de PCR, no modificó la decisión de los médicos para realizar antibioterapia ó no.

10.- Parece indispensable desarrollar sistemas de diagnóstico precoz, tanto bioquímico como clínico, que permitan identificar con fiabilidad a los recién nacidos subsidiarios de tratamiento antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, et al.: Serum C reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 1982.
- Alba Romero C, Ramos Amador JT and Gómez del Castillo E. El neumococo ¿un germen nuevo en el recién nacido? *An Esp Pediatr* 2001; 54: 390-393.
- American Academy of Pediatrics. Committee on infectious Diseases and Committee on fetus and newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B Streptococcal (GBS) infections. *Pediatrics* 1997; 99: 489-496.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med*. 1992; 20: 864-74.
- American College of Obstetricians and Gynecologist. Prevention of early onset group B Streptococcal disease in newborn. *ACOG Comm Opin* 1996; 173: 1-8.
- Ancona RJ, Ferrieri P and Williams PP: Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol* 13: 273, 1980.
- Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, et al., 2003. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por Estreptococo del grupo B-Barcelona 1994-2001- Relación con las políticas profilácticas. *Enf Infec Microbiol Clin*. 21: 174-179.
- Anthony B. F. and Okada D. M.: The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Annu. Rev. Med*. 28: 355-69, 1977.
- Anthony B. F., Okada D. M, and Hobel C.J.: Epidemiology of the group B Streptococcus: Longitudinal observations in pregnancy. *J. Infect. Dis*. 137: 524-530, 1978.

-
- Appenzeller C, Ammann RA, Duppenenthaler A, et al. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 345-50.
 - Badri M. S., ZAWANEH S., Cruz A. C. et al.: Rectal colonization with group B Streptococcus: Relation to vaginal colonization of pregnant women. *J. Infect. Dis.* 135:308-312, 1977.
 - Baker CJ and Barret FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; 83: 919-925.
 - Baker CJ and Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B Streptococcal infection. *N Eng J Med* 1976; 294: 753-756.
 - Baker CJ. The GBSI Epidemiology Investigators: Correlation between low levels of maternal IgG antibodies to group B Streptococcal (GBS) polysaccharides and susceptibility of neonates to early-onset GBS disease: A case-control study (abstract G66). In Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996, p 155.
 - Baker C. J., and Barrett F. F.: Group B Streptococcal infections in infants: The importance of the various serotypes. *J.A.M.A.* 230: 1158, 1974.
 - Bennet R, Bergdahl S, Eriksson M, et al.: The outcome of neonatal septicemia during fifteen years. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 40.
 - Bergqvist G., Eriksson M. and Zetterstrom R.: Neonatal septicemia and perinatal risk factors. *Acta Paediatr. Scand.* 68: 337, 1979.
 - Blanco Barca I, et al. "INFECCIÓN PERINATAL: FACTORES ETIOLÓGICOS Y FARMACOTERAPIA" Tesina de Licenciatura. USC, 2002.
 - Boyer KM and Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal group B Streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1665-1669.

-
- Boyer K. M., Gadzala C. A., Burd L. I., et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B Streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J. Infect. Dis.* 148: 795-801, 1983.
 - Boyer K. M., Gadzala C. A., Kelly P. D., et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B Streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J. Infect. Dis.* 148: 802-809, 1983.
 - Boyer K. M., Gadzala C. A., Kelly P. D., et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B Streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *J. Infect. Dis.* 148: 810-816, 1983.
 - Bradley J. S. Neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 315.
 - Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1538-48.
 - Center for Disease Control and Prevention: Decreasing incidence of perinatal group B Streptococcal disease. United States, 1993-1995. *MMWR* 46 (No. 21) 1997: 473-477.
 - Center for Disease Control and Prevention; Prevention of perinatal group B Streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 45 (No. RR-7). 1996: 1-24.
 - Chiesa C, Panero A., Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: A clinical and laboratory challenge. *Clin Chem.*2004; 50:279-87.
 - Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.*2003; 49:60-8.
 - Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period; Reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001; 47:1016-22.

-
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonate. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 664-72.
 - Chuang YY, Chiu CH, Wong KS, Huang JG, Chang LY, Lin TY. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 37-4.
 - Cloherty J. P. Manual de cuidados neonatales. 3ª ed., 1999.
 - Coto Cotallo GD, López Sastre JB and Fernández Colomer B. Epidemiología de la sepsis vertical. *Relan* 1999; (supl 1): 120-125.
 - Cueto M, Sánchez MJ, Moltó L, Miranda JA, Herruzo AJ and De la Rosa M. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococci disease. *Eur J Microbial Infect Dis* 1995; 14: 810-812.
 - Coto GD, López Sastre J, Bousofio C, Álvarez Berciano F, Crespo M. Patrones de normalidad de proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular y leucograma en el período neonatal. *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr*. 1982; 23: 11-20.
 - Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, et al. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: Assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45: 478-85.
 - DeCueninck B. J., Eisenstein T. K., McIntosh T. S., et al.: Quantization of in vitro opsonic activity of human antibody induced by a vaccine consisting of the type III-specific polysaccharide of group B *Streptococcus*. *Infect. Immun.* 39:1155-1160, 1983.
 - DeCueninck B. J., Eisenstein T. K., McIntosh T. S., et al.: Type-specific protection of neonatal rats from lethal group B *Streptococcal* infection by immune sera obtained from human volunteers vaccinated with type III-specific polysaccharide. *Infect. Immun.* 37:961-965, 1982.
 - Diederichsen HZ., Skamlin M, Diederichsen A, et al. Randomized controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health* 2000; 18: 39-43.

-
- Documento consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y de la Sociedad Española de Neonatología desde 1998. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por Estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41: 431-435.
 - Dunham and E. C.: Septicemia in the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 45: 229, 1993.
 - Dyggve H.: Prognosis in meningitis neonatorum. *Acta Pediat. Scand.*, 51: 303-312, 1962.
 - Edwards, M.S., Baker et al.: Group B streptococcal infections. En: Remington, J.S., Klein, J.O. (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant*, 5th ed. WB Saunders Co., Philadelphia 2001; 1091-1056.
 - Edwards MS and Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (group B Streptococcus). In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5°.ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000:2.156-2.167.
 - Eisenstein T. K., DeCueninck B. J., Resavy D., et al.: Quantitative determination in human sera of vaccine induced antibody to type-specific polysaccharides of group B streptococci using an enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Infect. Dis.* 147: 847-856, 1983.
 - Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6; S138-S45.
 - Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants_2,000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*, 2000; 106; 256-63.
 - F. Moreno. *Noticias Médicas* N° 3.813 Mayo 2002, Pág.14-17.
 - Faro S: Group B beta-hemolytic streptococci and puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 139: 686, 1981.
 - Fischer JE. Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children, *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: S120-S5.

-
- Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, Benn A, Ringer SA, Goldmann DA, et al. Quantifying uncertainty: Physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1383-90.
 - Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fanconi S, Nadal D. Hindsight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children. Poor consensus amongst experts? *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 840-3.
 - Franciosi R. A., Knostman J. D. and Zimmerman R. A.: Group B Streptococcal neonatal and infant infections. *J. Pediatr.* 82: 707-718, 1973.
 - Freedman R. M., Ingram D. L., Gross I., et al.: A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *Am. J. Dis. Child.* 135: 140, 1981.
 - Gendrel D, Bohoun C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *PIDJ* 2000; 19: 679-87.2.
 - Gladstone I M, Ehrenkranz R A, Edberg S C et al.: A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819.
 - Gluck L., Wood H. F. and Fousek M.D.: Septicemia of the newborn. *Pediatr. Clin. North Am.* 13:1131, 1966.
 - Gotoff S. P.: Neonatal immunity. *J. Pediatr.* 85: 149-154, 1974.
 - Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2-8.
 - Graves G. R. and Rhodes P. G.: Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis.* 3: 404, 1984.
 - Guerina Nicholas. Infecciones bacterianas y fúngicas. En: John Cloherty, Ann Stark. *Manual de cuidados neonatales: 3°. Ed.* Editorial Barcelona: Masson, 1999; 306.
 - Hatherhill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.

-
- Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: S45-S9.
 - Heimler R, Nelin LD, Billman DO and Sasidharan P. Identification of sepsis in neonates following maternal antibiotic therapy. Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA. *Clin Pediatr (Phila)* 1995 Mar; 34 (3): 133-7.
 - Hervas J A, Alomar A, Salva F et al. Neonatal Sepsis and Meningitis in Mallorca. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 719.
 - Hodgman J E. Sepsis in the neonate. *Perinatol Neonatol* 1981; 5: 45.
 - Howard J. B. and Mc Cracken G. H. Jr.: The spectrum of group B Streptococcal infections in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 128:815, 1974.
 - Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *PIDJ* 1997; 16: 735-47.
 - J. A. Miranda Carranza: Profilaxis de la infección perinatal por Estreptococo del grupo B. Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal, 2001.
 - J. Botella and J. A. Clavero Núñez. Tratado de Ginecología. Ediciones Díaz de Santos. Patología del amnios. 14^a ed., 1993. p. 457-461.
 - Juncosa T, Bosch J, Dopico E, et al: Infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Enf Infec Microbiol Clin.* 16:312-315, 1998.
 - Kagan B. M., Hess J. H., Mirman. B., et al.: Meningitis in premature infants. *Pediatrics*, 4: 479-483, 1949.
 - Kasper D. L., Baker C. J., Galdes B., et al.: Immunochemical analysis and immunogenicity of the type II group B Streptococcal capsular polysaccharide. *J. Clin. Invest.* 72: 260-269, 1983.
 - Kenyon S and Boulvain M: Antibiotics for preterm premature rupture of membranes- The Cochrane Library, 1999 Issue 2.
 - Kinney JS, Jonson K, Papasian C, et al. Early-onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the newborn infant. *Pediatric Infect Dis J* 1993; 12: 739-743.

-
- Klegerman ME, Boyer KM, Papierniak CK, et al.: Estimation of the protective level of human IgG antibody to the type-specific polysaccharide of group B Streptococcus type Ia. *J Infect Dis* 148: 648, 1983.
 - Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1125-9.
 - Lannering B., Larsson L. E., Rojas J., et al.: Early onset group G Streptococcal disease. Seven year experience and clinical scoring system. *Acta Pediatr. Scand.* 72: 597-602, 1983.
 - Ledger WJ, Norman j, Gee C et al.: Bacteremia on an obstetric-gynecology service. *Am J Obstet Gynecol* 121: 205, 1975.
 - Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Intens Care Med.* 2003; 29:530-8.
 - Linder N, ohel G, Gazit G, Keidar D, et al. Neonatal Sepsis after Prolonged Premature Rupture of Membranes. *J Perinat* 1995; 15:36.
 - López Sastre J., Pérez Solís D., Roques Serradilla V., Fernández Colomer B., Coto Cotallo G. D. y "Grupo de Hospitales Castrillo". Evaluation of Procalcitonin for Diagnosis of Neonatal Sepsis of Vertical Transmisión. *BMC Pediatrics.* 2006.
 - López Sastre J., Pérez Solís D., Roques Serradilla V., Fernández Colomer B., Coto Cotallo G. D. y "Grupo de Hospitales Castrillo". Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatrics.* 2006, 6:16.
 - López Sastre J., Pérez Solís D., Fernández Colomer B., Coto Cotallo G. D., Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002; 30: 149-57.
 - López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Fernández Colomer B. Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *An Esp Pediatr.* 2002; S6:493-6.

-
- López Sastre JB, Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, and “Grupo de Hospitales Castrillo“. 2002. Impact of antimicrobial prophylaxis in the epidemiology of vertical transmission sepsis”. GBS neonatal disease symposium. Granada. November 2002.
 - López Sastre J., Coto Cotallo GD., Fernández Colomer B., Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis vertical transmission: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2000; 28: 309-15.
 - López Sastre JB, Coto Cotallo GD and Fernández Colomer B. Sepsis de transmisión vertical. *Esp Pediatr* 1997; (supl 97): 63-66.
 - López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, et al.: Infecciones del Recién Nacido. Libro del Año. Pediatría. Edit. Saned S. A. Madrid. 1994: 123-169.
 - Louvois J DE, Dagan R and Tessin I.: Comparación de regímenes a base de ceftazidima y aminoglucósidos como tratamiento empírico en 1316 casos de presunta sepsis en neonatos. *Eur J Pediatr* 1992; 151:876.
 - M. García del Río, G. Lastra, J. Lucena and A. Martínez Valverde: Etiología de la sepsis de transmisión vertical. Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal, 2001.
 - Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: A systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003; 157:511-6.
 - Manroe BL, Weinberg AG, Roswifeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease, I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979, 95: 89-98.
 - Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus/newborn infant. *Acta Paediatr* 2000; 89:1082-6.
 - Martín Andrés A. y Luna del Castillo J. De D.: Bioestadística para las ciencias de la salud. Madrid; Ediciones Norma, 1998.

-
- Matesanz J, Málaga S, Santos F, et al: Valor de la proteína C reactiva para el diagnóstico de la sepsis neonatal. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 671-678.
 - Mc Cracken G. H. Jr. and Shinefield H. R.: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Am. J. Dis. Child.* 112:33, 1966.
 - McKenzie H, Donnet ML, Howie PA, et al.: Risk of preterm delivery in pregnant women with group B Streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B Streptococcal and E. coli antigens. *Br J Obstet Gynecol* 101: 107, 1994.
 - Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: A review. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 879-87.
 - Mercer BM; Ramsey RD and Sibai BM. Prenatal screening for group B Streptococcus. II. Impact of antepartum screening and prophylaxis on neonatal care. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Memphis, USA. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Sep; 173 (3 Pt 1): 842-6.
 - Moller M, Thomsen AC, Borch K, et al.: Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 2: 69, 1984.
 - Morales WJ, Dickey SS, Bornick P and Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B Streptococcus: impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Aug; 181 (2): 310-4.
 - Nyhan W. L. and Fousek M. D.: Septicemia of the newborn. *Pediatrics* 22: 268, 1958.
 - Oberhoffer M, Rubwurm S, Bredle D, et al: Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor α and interleukin6 in ICU patients with syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26: S170-S174.
 - Overall J. C. Jr.: Neonatal bacterial meningitis: Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *J. Pediatr.* 76: 499, 1970.

-
- Pass MA, Gray BM, Khare S, et al.: Prospective studies of group B Streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 95: 437, 1979.
 - Pass SM, Gray BM, Khare S and Dillon HC. Prospective studies of group B Streptococcal infections in infants. *J Pediatrics* 1979; 95: 431-443.
 - Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64; 341-8.
 - Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64; 349-53.
 - Phls report. Neonatal meningitis: a review of routine national data 1975-83. *Br Med J* 1985; 290: 778.
 - Piper JM, Georgiou S, Xenakis EM and Langer O. Group B Streptococcus infection rate unchanged by gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 1999 Feb; 93 (2): 292-6.
 - Placzek M M and Whitelaw A.: Early and late neonatal septicaemia. *Arch Dis Child* 1983; 58: 728.
 - Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: A study of doctor's knowledge and perception about sepsis. *Crit Care*. 2004; 8: R409-R13.
 - Purtillo D T & Sullivan J L. Immunological bases for superior survival of females. *Am J Dis Child* 1979; 133:1251.
 - Quinn G. P. Y Keough M. J.: *Experimental Design and Data Analysis for Biologist*. Cambridge; Cambridge University Press, 2002.
 - Reyna-Figueroa J, Yuri-Yoala E, Ortiz-Ibarra FJ, Rodríguez-Ramírez E, Limón-Rojas AE. Disponibilidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65; 536-40.

-
- Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: A physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91: 617-23.
 - Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001 138:92-100.
 - Rios S.: Métodos estadísticos. Madrid; Ediciones del Castillo, 1967.
 - Robbins J. B., McCracken G. H. Jr., Gotschlich E. C., et al.: Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 290: 1216, 1974.
 - Romero R, Mazor M, Oyarzun E, et al.: Is there an association between colonization with group B Streptococcus and prematurity? *J Reprod Med* 34: 797, 1989.
 - Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, et al.: Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B Streptococcal sepsis: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 83: 483, 1994.
 - S. Salcedo Abizanda. Epidemiología y fisiopatología de la infección perinatal de transmisión vertical. Ponencia mixta: Sepsis de transmisión vertical. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal, 2001.
 - Salcedo Abizanda S and Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infección en el recién nacido. En: Natal Pujol, Prats Viñas. *Manual de Neonatología*. Madrid: Mosby, 1996; 127.
 - Sarff L. D., McCracken G. H. Jr., Schiffer M. S., et al.: Epidemiology of Escherichia coli K1 in healthy and diseased newborns. *Lancet* 1: 1099, 1975.
 - Schelonka RL, Yoder BA, DesJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr*. 1994; 125: 603-6.
 - Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. 2000: Group B Streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med.* 342:15-20.

-
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. 2002. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 51(RR11):1-22.
 - Schuchat A, Whitney C and Zangwill K: Prevention of perinatal group B Streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45:1, 1996.
 - Schuchat A. Neonatal group B Streptococcal disease. Screening and prevention. *N Engl J Med* 2000; 343: 209-210.
 - Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S 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.
 - Shortland DB Evaluation of C reactive protein values in neonatal sepsis. *J Perinat Med* 1990; 18: 157163.
 - Siegel J. D. and McCracken G. H. Jr.: Sepsis neonatorum. *Engl. J. Med.* 304: 642, 1981.
 - Silva Ayçaguer L. C.: Excursión a la regresión logística en las ciencias de la salud. Madrid; Díaz de Santos, 1995.
 - Sinclair JC, Haughton DE, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Cochrane neonatal systematic reviews: A survey of the evidence for neonatal therapies. *Clin Perinatal.* 2003; 30:28S-304.
 - Smaill F: Intrapartum antibiotics for Group B Streptococcal colonisation- The Cochrane Library, 1999 Issue 2.
 - Smith R. T., Platou E. S. and Good R. A.: Septicemia of the newborn: Current status of the problem. *Pediatrics* 17: 549, 1956.
 - Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por Estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41: 431-435.
 - Speer C P, Hauptmann D, Stubbe P et al.: Neonatal septicemia and meningitis in Gottingen, West Germany. *Pediatric Infect Dis J* 1985; 4:36.

-
- Squire E N, RJ, Reich H M, Merenstein G B et al.: Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatr Infet Dis* 1982; 1:85.
 - Stoll B J, Gordon T, Korones S B, Shankaran S, Tyson J E, et al.: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:63.
 - Tamow-Mordi WO. What have we learned about randomized, controlled trials in neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: S146-S9.
 - Tessin I, Trollfors B and Thiringer K.: Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975- 1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:1023.
 - The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing, performance of neonatal intensive care units. *Lancet*.1993; 342: 193-8.
 - Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest*. 2005; 127: 242-5.
 - Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: F220-F4.
 - Vincent JL. Dear SIRS, I' m sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*.1997; 25: 372-4.
 - Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, et al: Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
 - Washburn T C, Medearis D N, Jr & Childs B. Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics* 1965; 35:57.
 - Yu J. S. and Grauaug A.: Purulent meningitis in the neonatal period. *Arch. Dis. Child.*, 38: 391-396, 1963.

-
- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD, et al.: Group B Streptococcal disease in the United States, 1990: Report from a multistate active surveillance system. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41: 25, 1992.
 - Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomised clinical trials. *J Pediatr*. 2001; 138: 76-80.
 - Ziai M. and Haggerty R. J.: Neonatal meningitis. *New Eng. J. Med.*, 259: 314-320, 1958.

Aportaciones al tema de las Infecciones perinatales:

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Autores: Blanco Barca I.

Coautores: Couceiro Naveira E., Pedrido Reino E., Fontanillo Fontanillo M., Paradela Carreiro A., Martínez Vilela J.

Título: Valoración de la capacidad predictiva de la proteína C reactiva (PCR) como indicador de riesgo de sepsis y por tanto de necesidad de antibioterapia en la profilaxis de la infección perinatal.

Tipo de participación: Autora

Congreso: 52 CONGRESO NACIONAL SEFH

Lugar de celebración: Arona (Tenerife)

Fecha: 25-28 Septiembre 2007.

Autores: Blanco Barca I.

Coautores: Concheiro Guisán A., Cadarso Suárez C., Pedrido Reino E., González Costas S., Arias Santos I.

Título: Empirical treatment of newborns from colonized mothers or not by group B Streptococci.

Tipo de participación: Autora

Congreso: 7TH SPRING CONFERENCE ON CLINICAL PHARMACY "TACKLING INEQUALITIES IN THE DELIVERY OF PHARMACEUTICAL CARE"

Publicación: Comunicación a Congreso

Lugar de celebración: Edinbrough, UK

Fecha: 16-19 May 2007.

Autores: Blanco Barca I

Coautores: Arias Santos I, Concheiro Guisán A, Cadarso Suárez C, Paradela Carreiro A, Fernández Lorenzo JR.

Título: Análisis de un protocolo diagnóstico-terapéutico en la sepsis neonatal precoz

Tipo de participación: Autora

Congreso: 50 CONGRESO NACIONAL SEFH

Publicación: Comunicación a Congreso.

Editado en la Revista Nacional de la SEFH. Vol. 29, Nº ext. 1,35- Septiembre 2005.

Lugar de celebración: Oviedo

Fecha: del 27 al 30 de Septiembre 2005

Anexo**DOCUMENTO DE CONSENSO****PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN PERINATAL
POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B.
RECOMENDACIONES ESPAÑOLAS REVISADAS
(2003)**

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 y Comunitaria

OBJETIVO: Actualizar la estrategia para la prevención de la infección perinatal por *Streptococcus agalactiae* o estreptococo grupo B (EGB) de transmisión vertical madre-feto.

En 1998 se publicó el Documento de Consenso de las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología y de Neonatología, “Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B” avalado por las Sociedades Españolas de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de Quimioterapia⁽⁵⁹⁾. Estas recomendaciones han supuesto un cambio importante en la práctica obstétrica para la prevención de esta patología en nuestro país y han producido una caída en la incidencia de esta infección^(7, 40).

A pesar de que las recomendaciones del documento continúan siendo válidas, las sociedades participantes y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria han considerado oportuno efectuar una revisión que incluya la nueva información disponible y las nuevas recomendaciones propuestas por los CDC⁽⁵⁵⁾.

INTRODUCCIÓN

El estreptococo del grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* es un coco gram positivo que causa infecciones fundamentalmente en recién nacidos (RN), embarazadas y adultos con enfermedades de base (p.e. diabetes)^(9,56).

La enfermedad en el RN cursa como septicemia, neumonía o meningitis y aproximadamente un 25 % de las infecciones ocurren en prematuros^(9,21). EGB es también causa importante de corioamnionitis y endometritis posparto^(13,64). Así mismo se ha señalado una asociación entre colonización vaginal y parto prematuro, rotura pretérmino de membranas, bajo peso al nacer y muerte intraútero^(22,41,48). 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 ^(44,48,56).

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 RN vivos, con una mortalidad que en los años 70 alcanzaba el 50% y que se ha reducido al 4-5% como resultado de los avances en neonatología ^(7,21,34,39,53). Como demuestran datos recientes, en ámbitos en los que se han instaurado programas de prevención, es posible reducir sensiblemente la incidencia de esta infección ^(40,55), llegando hasta el 0,26 por mil ⁽⁷⁾.

FACTORES PATOGENICOS

Tanto en el hombre como en la mujer, el tracto gastrointestinal (recto) es el reservorio de EGB ⁽¹²⁾. La colonización vaginal es intermitente y la tasa de colonización vaginal en embarazadas oscila entre el 10-30% ⁽⁴⁷⁾. En España la tasa de colonización vaginal en embarazadas se sitúa entre 11 y 18,2 % ^(5,20,42).

La transmisión del EGB de la madre al RN sucede principalmente al comienzo del parto o tras la rotura de membranas ⁽⁵⁵⁾. La frecuencia de colonización de los RN de madres colonizadas es del orden del 50% ^(20,21) y un 1-2% de los RN colonizados desarrollan infección ⁽⁵⁵⁾. La colonización vaginal intensa por EGB o el aislamiento de EGB en un urocultivo (lo que indica intensa colonización vaginal) incrementa el riesgo ⁽⁴⁶⁾.

Además de la colonización materna, diferentes factores aumentan el riesgo del recién nacido de sufrir infección por EGB. Estos incluyen prematuridad (<37 semanas), rotura prolongada de membranas (>18 horas), corioamnionitis, fiebre intraparto (>38°C) o un hermano afecto previamente por infección neonatal por EGB (lo que indica que la madre posee bajos niveles de anticuerpos protectores frente al EGB) ⁽⁵⁵⁾.

Los RN de embarazadas sin factores de riesgo y colonizadas por EGB presentan una probabilidad de padecer infección neonatal 25 veces mayor que los RN de madres que presentan factores de riesgo sin estar colonizadas (cultivo negativo) ⁽⁵⁴⁾. Es decir, la presencia de factores de riesgo en ausencia de colonización no aumenta la posibilidad del RN de sufrir infección precoz por EGB. De hecho sólo en menos de la mitad de los RN que se infectan por EGB durante el parto existen factores de riesgo ^(7,54,55).

La tasa de transmisión de EGB desde la madre al RN es muy baja durante las cesáreas programadas que se realizan antes del comienzo del parto y sin rotura de membranas ⁽⁵⁵⁾.

La colonización vaginal por EGB es intermitente y cultivos realizados con anterioridad a 5 semanas no son fiables para predecir el estado de portadora en el momento del parto ⁽⁶⁵⁾ y deben ser repetidos. Por ello embarazadas que hayan estado colonizadas por EGB en un embarazo anterior pueden no estar

colonizadas en el embarazo actual.

PREVENCIÓN

En los últimos 15 años se ha demostrado repetidamente que la administración endovenosa de antibióticos intraparto, iniciada al menos cuatro horas antes del nacimiento, es una buena estrategia para evitar la infección neonatal precoz por EGB ^(1,7,15,20,26). Sin embargo la administración de antibióticos por vía general o local durante la gestación es ineficaz para erradicar el estado de portadora vaginal de EGB ^(25,30).

Estudios recientes sugieren que la infección por EGB ocurre sobre todo en RN de madres en las que no se había investigado su estado de portadora o que no presentaban factores de riesgo y que por ello no recibieron profilaxis antibiótica ^(5,7,19,28,34,37,54,55).

Un bajo nivel de anticuerpos maternos (y por tanto en feto y RN) frente al EGB es un factor determinante en el desarrollo de la infección en el RN. Teóricamente, sería posible prevenir la infección neonatal por EGB mediante la vacunación de las embarazadas, pero este enfoque, aunque prometedor, no está aún suficientemente contrastado para su utilización clínica ^(21,45,55,56).

La evidencia respecto a la utilidad de los antisépticos vaginales aplicados intraparto para prevenir la transmisión materno-fetal de EGB es contradictoria ^(31,61).

La utilidad de cualquier estrategia de prevención depende de que sea realizable, de sus costes asociados y del grado de cumplimiento. Un programa generalizado de detección y profilaxis de la embarazada y vigilancia de los RN con riesgo, requiere concienciación general y una actuación coordinada de los servicios clínicos, los laboratorios de microbiología y las unidades administrativas ^(32,63).

Un punto de preocupación es la posibilidad de aumento de infección neonatal causada por otros patógenos como consecuencia del uso de antibióticos para profilaxis de infección neonatal por EGB. La mayoría de estudios no han encontrado este efecto, sino que han hallado tasas estables (o incluso descensos) de infección neonatal por otros patógenos diferentes al EGB tras el establecimiento de programas de prevención de la infección neonatal por EGB ^(6,10,18). Aunque existen estudios aislados que han mostrado un incremento de frecuencia de infección neonatal precoz causada por otros patógenos ^(38,62), ello parece limitado al grupo de RN prematuros o de bajo peso ^(57,60). A pesar de ello y dada la gravedad de sepsis por bacterias gram negativas, parece prudente limitar la profilaxis antibiótica a aquellos casos en que sea necesaria, evitando situaciones en que no está indicada (p.e. cesárea programada), utilizar penicilina en vez de ampicilina y evitar tratamientos prolongados con antibióticos que obedezcan al único motivo de proteger al RN de la infección por EGB ⁽⁵⁷⁾.

RECOMENDACIONES

La 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. Esta recomendación se basa en: ^(5,7,14,17,33,34,39,40,54)

- 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 y
- La elevada frecuencia con que la enfermedad perinatal se presenta en ausencia de factores de riesgo

Estas recomendaciones son, con algunas modificaciones, similares a las propuestas por los CDC en 2002 (Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines) ⁽⁵⁵⁾ y que han sido aceptadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ⁽⁴⁾.

I. INDICACIONES DEL CRIBADO DE EGB

Efectuar cultivo vaginal y rectal a todas las embarazadas en la semana 35-37 de gestación.

Si la gestante ha tenido bacteriuria por EGB durante la gestación o existe un hijo anterior con infección neonatal por EGB no es necesario realizar el cultivo y debe administrarse siempre profilaxis.

Dada la naturaleza intermitente de la colonización por EGB, los cultivos realizados con más de 5 semanas no predicen adecuadamente la colonización en el momento del parto ⁽⁶⁵⁾. Por ello, el cultivo se debe repetir si han transcurrido más de 5 semanas desde que se realizó y el parto aún no se ha producido ⁽⁵⁵⁾. La actuación frente a la prevención de la infección por EGB debe ser consecuencia del resultado del último cultivo.

II. DETECCIÓN DE PORTADORAS DE EGB

Se recomienda estudiar a todas las gestantes entre las semanas 35 y 37, preferentemente en la semana 36 y siempre que exista sospecha de corioamnionitis.

Para ello debe efectuarse un cultivo utilizando un escobillón vaginal y otro anorrectal. Si se desea, puede utilizarse un sólo escobillón obteniendo primero el exudado vaginal y luego introduciéndolo en el recto. Los cultivos cervicales no son aceptables.

La muestra ha de obtenerse, antes de cualquier manipulación vaginal, del tercio externo de vagina (no se necesita espéculo) y de la zona ano-rectal (introduciendo el escobillón en el ano), utilizando escobillones con medio de transporte. Los escobillones se enviarán al laboratorio el mismo día de su toma. Si excepcionalmente ello no es posible y como alternativa menos satisfactoria podrían conservarse hasta 24 horas en frigorífico antes de su envío.

Estos escobillones se siembran en medio líquido de enriquecimiento selectivo para EGB (p.e. caldo BHI o Todd Hewitt con Colistina y Nalidíxico o con Gentamicina y Nalidíxico) y tras 18-24 horas de incubación se efectúa subcultivo a medio Granada o a agar sangre. Las colonias anaranjadas o rojas en medio Granada se identifican directamente como EGB y las colonias betahemolíticas en agar sangre son identificadas usando antisueros específicos o por el test CAMP. Una alternativa válida es sembrar los escobillones directamente en medio Granada.

No hay que olvidar que algunas cepas de EGB (1-3%) son no hemolíticas y no pigmentadas ^(24,49,50,51,55).

No es necesaria la realización rutinaria del antibiograma (salvo en pacientes alérgicas a penicilina) pues hasta la fecha no se han observado cepas de EGB con resistencia confirmada a penicilina o ampicilina ^(33,55).

Los resultados de los cultivos han de estar disponibles en el momento del parto, por lo que debe establecerse un sistema adecuado de comunicación de resultados entre el laboratorio y los centros asistenciales.

Dada la elevada frecuencia de resultados falsamente negativos de las pruebas basadas en detección de antígeno de EGB directamente sobre exudados vaginales o rectales se desaconseja su uso para el estudio de la colonización intraparto ^(23,52,55).

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular (p.e. PCR en tiempo real) podrían identificar en el momento del parto las gestantes colonizadas ⁽³⁶⁾. Sin embargo su alto costo y la necesidad de garantizar su disponibilidad a cualquier hora todos los días hacen difícil (por ahora) su generalización ⁽⁵⁵⁾.

III. INDICACIONES DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO PARA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EGB

Estas recomendaciones se refieren exclusivamente a la prevención de la infección neonatal precoz por EGB. Otros posibles problemas infecciosos deben ser manejados de acuerdo con los criterios clínicos de los obstetras y pediatras implicados en la atención de cada caso.

III a. Independientemente de la edad gestacional:

1. Todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo practicado durante las cinco semanas previas al parto.
2. 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.
3. Todas las gestantes que previamente hayan tenido un hijo con infección neonatal por EGB, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.

4. Todos los partos en que exista rotura de membranas >18 horas cuando no se disponga de los resultados del cultivo.
5. Todos los partos en que exista fiebre intraparto (38°C ó más). En estos casos debe considerarse la posibilidad de existencia de corioamnionitis (punto V) u otra infección maternal.

III b. Partos de <37 semanas de gestación:

Todos aquellos en los que el estado de colonización por EGB se desconozca.

III c. Partos de ≥37 semanas de gestación sin ningún factor de riesgo (no incluidos en los puntos III a. 2, 3, 4 y 5) **y en el caso (no deseable y que debe ser excepcional) en 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 RN se someterá a observación clínica (punto VII.5).

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

1. Cultivo vaginal y rectal negativo a EGB en la presente gestación (en un cultivo practicado durante las cinco semanas previas al parto), aunque existan factores de riesgo y aunque hayan sido positivas en un embarazo anterior.
2. Cesárea programada con cultivo positivo a EGB sin comienzo del parto y membranas íntegras⁽⁵⁵⁾.

IV. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO.

Con los datos disponibles 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 puede sugerirse la siguiente conducta⁽⁵⁵⁾

:

1. Si el cultivo para detectar colonización por EGB se ha realizado y es negativo no es necesario efectuar profilaxis antibiótica para EGB.
2. 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 hasta tener el resultado del cultivo, suspendiendo su administración en caso de ser negativo.
3. Si se conoce que la mujer es portadora de EGB, debe aplicarse profilaxis antibiótica (penicilina), cuya duración será establecida de acuerdo con el criterio del obstetra y las circunstancias de la paciente.

V. SOSPECHA DE CORIOAMNIONITIS

En caso de existir algún signo clínico o biológico que haga sospechar corioamnionitis (infección intraamniótica) u otro tipo de infección bacteriana materna, la posible administración de antibióticos a la madre adquiere carácter terapéutico y se deberán utilizar los recursos diagnósticos apropiados (e.g hemocultivo) y un tratamiento antibiótico materno-fetal que además de cubrir EGB cubra otros probables patógenos como Escherichia coli (e.g. ampicilina + gentamicina, cefalosporinas de amplio espectro, amoxicilina- clavulánico).

Se sospechará corioamnionitis ante la presencia de ^(11,43):

- En la madre: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, dolor uterino a la palpación, leucocitosis (>12.000 leucocitos/ mm^3) con desviación a la izquierda (si se están administrando corticoides puede existir leucocitosis sin desviación a la izquierda), proteína C reactiva (PCR) elevada.
- En el feto: anormalidades del ritmo cardiaco e.g. taquicardia basal (no útil si a la madre se le han administrado tocolíticos betamiméticos).
- En líquido amniótico: leucocitos elevados o esterase leucocitaria positiva, tinción de Gram con microorganismos, cultivo positivo.

Los signos clínicos pueden estar ausentes en el momento de la evaluación inicial sobre todo en amenaza de parto prematuro con membranas intactas.

VI. RECOMENDACIONES ANTIBIÓTICAS PARA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EGB:

- **Recomendada:** Penicilina G intravenosa, 5 millones de unidades como dosis inicial al comienzo del parto y repetir 2,5 millones de unidades cada 4 horas hasta su finalización.
- **Alternativa:** Cuando no se disponga de penicilina, la alternativa sería administrar ampicilina intravenosa, 2 g al comienzo del parto y repetir 1 g cada 4 horas hasta su finalización.
- **En caso de alergia a beta-lactámicos:** Clindamicina intravenosa 900 mg, cada 8 horas o Eritromicina intravenosa 500 mg, cada 6 horas hasta la finalización del parto.
 - En las cepas de EGB procedentes de gestantes alérgicas a penicilina (lo que ha de hacerse constar en la solicitud de estudio) debe estudiarse la susceptibilidad a eritromicina y clindamicina pues se han comunicado en nuestro medio cifras de resistencia a macrólidos y/o lincosaminas superiores al 10% ^(8,27). Para la realización del antibiograma se usará un procedimiento aceptado, como por ejemplo difusión con discos (clindamicina 2 μg y eritromicina 15 μg) en Mueller Hinton sangre incubando 20-24 h, en 5% CO_2 ⁽⁵⁵⁾.
 - Si el antibiograma muestra que EGB es resistente a eritromicina y clindamicina, los CDC proponen ⁽⁵⁵⁾ utilizar vancomicina IV 1g cada 8h hasta la finalización del parto. La utilización sistemática de vancomicina en pacientes que indican ser alérgicas a beta-lactámicos debe evitarse por la posibilidad de selección de bacterias resistentes (fundamentalmente enterococos). Otros antibióticos alternativos están actualmente en estudio pero no existe experiencia sobre su uso.
- **Si existen signos clínicos y/o biológicos de posible infección materna**

y/o fetal: La administración de antibióticos adquiere carácter terapéutico debiendo cubrir un espectro de etiologías más amplio (p.e. ampicilina + gentamicina u otros antibióticos de acuerdo con la política antibiótica del centro).

VII. ACTITUD CON EL RECIÉN NACIDO ASINTOMÁTICO DE MADRE PORTADORA (O ESTADO DE PORTADORA DESCONOCIDO) DE EGB SIN SOSPECHA DE CORIOAMNIONITIS

1. Madre correctamente tratada y RN de edad gestacional \geq 35 semanas (profilaxis iniciada como mínimo cuatro horas antes del final del parto y administración de las dosis sucesivas necesarias de antibiótico hasta el final del mismo, según lo indicado en VI):

El RN se someterá a observación clínica durante un mínimo de 24 horas y a ser posible durante 48 horas. Esta observación no requiere necesariamente el ingreso independiente del RN.

Esta recomendación está basada ^(16,20,29,54) en:

- La efectividad demostrada de la profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la infección neonatal por EGB y disminuir la transmisión vertical.
- Que la administración intraparto de antibióticos no parece alterar el curso clínico ni retrasar la aparición de síntomas en el RN infectado intraútero.
- Que más de un 80% de las infecciones neonatales precoces por EGB se desarrollan en menos de 24 horas y el 90% en las primeras 48 horas.

2. Madre correctamente tratada y RN de edad gestacional $<$ 35 semanas (profilaxis iniciada como mínimo cuatro horas antes del final del parto y administración de las dosis sucesivas necesarias de antibiótico hasta el final del mismo, según lo indicado en VI):

El RN se someterá a observación clínica durante 48 horas y se le practicará recuento y fórmula leucocitaria y PCR en las primeras 12 horas de vida. Estos RN serán manejados de acuerdo con sus características de inmadurez y edad gestacional. Se realizará hemocultivo si existe algún signo clínico o analítico que indique posibilidad de infección.

3. Madre con tratamiento incompleto (profilaxis iniciada menos de cuatro horas antes del final del parto o falta de las dosis sucesivas de antibiótico si el parto duró más de cuatro horas):

- **RN con edad gestacional $<$ 35 semanas.** El manejo del RN será idéntico al punto 2.
- **RN con edad gestacional \geq 35 semanas.** El RN se someterá a observación clínica durante 48 horas y se le practicará recuento y fórmula leucocitaria y PCR en las primeras 12 horas de vida. Asegurado este control no es imprescindible el ingreso del RN en la unidad neonatal.

4. Madres a las que se les debería haber realizado profilaxis (Sección III) pero por cualquier motivo no se realizó independientemente de la edad gestacional.

Se recomienda administrar al RN una sólo dosis de Penicilina G intramuscular durante la primera hora de vida (50.000 U si el peso al nacer es mayor de 2.000 g ó 25.000 U si el peso es menor). Estos RN se mantendrán bajo observación clínica durante al menos 48 horas ^(2,3,55,58).

En los recién nacidos de edad gestacional <35 semanas se practicará hemocultivo antes de administrar la penicilina y recuento, fórmula leucocitaria y PCR a las 12 horas de vida.

5. Madres con más de 37 semanas de gestación sin ningún factor de riesgo (no incluidos en los puntos III a. 2, 3, 4 y 5), **en caso (no deseable y que debe ser excepcional) que se desconozca si la madre es portadora de EGB** (no realización de cultivo, pérdida de resultados etc.): El recién nacido se someterá a observación clínica que se prolongará un mínimo de 48 horas.

VIII. ACTITUD CON EL RECIÉN NACIDO ASINTOMÁTICO SI HAY SOSPECHA DE CORIOAMNIONITIS

Si durante el parto se han presentado signos o síntomas maternos o fetales que sugieran corioamnionitis (Sección V), independientemente del tratamiento que se haya administrado intraparto (tratamiento que además de EGB debe ser activo frente a otros posibles patógenos), de la edad gestacional y del estado del niño al nacer se iniciará tratamiento antibiótico empírico activo frente a EGB y otros microorganismos capaces de causar infección neonatal (e.g. ampicilina y gentamicina) y se iniciará evaluación diagnóstica completa incluyendo hemocultivo y estudio de LCR.

IX. ACTITUD CON EL RECIÉN NACIDO SINTOMÁTICO

Cualquier recién nacido con signos o síntomas de enfermedad (independientemente de si la madre es o no portadora de EGB), con profilaxis intraparto o sin ella, recibirá tratamiento de forma inmediata con antibióticos activos frente a EGB y otros microorganismos capaces de causar infección neonatal (e.g. ampicilina y gentamicina) y se iniciará evaluación diagnóstica completa incluyendo hemocultivo y estudio de LCR.

X. CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO POSTERIOR DEL RECIÉN NACIDO

1. En los casos en que se recomienda iniciar control de infección, la actitud posterior dependerá de la evolución clínica y de los resultados de la evaluación diagnóstica.
2. En caso de RN en que la madre hubiese recibido alguna dosis de antibióticos intraparto y posteriormente se presente clínica o marcadores de infección positivos en el RN se recomienda repetir el hemocultivo.

3. Si a las 48 horas de vida el hemocultivo es negativo, la situación clínica es normal y los marcadores de infección (hemograma, PCR) son negativos, se suspende la administración de antibióticos (si se habían iniciado) y el caso se considera falsa sospecha de sepsis neonatal.
4. Si a las 48 horas el hemocultivo es negativo, pero existe clínica de infección y/o los marcadores de infección fueron o son positivos, se realiza el diagnóstico de sepsis clínica del RN y se continúa o se inicia la administración de antibióticos.
5. Si a las 48 horas el hemocultivo es positivo y los marcadores de infección fueron o son positivos, se inicia o continúa la administración de antibióticos y se realiza el diagnóstico de sepsis del RN.
6. Si a las 48 horas el hemocultivo es positivo pero no hubo ni hay clínica de sepsis y los marcadores de infección fueron negativos, se realizará el diagnóstico de bacteriemia neonatal asintomática y se inicia o continúa tratamiento antibiótico, para disminuir el riesgo de desarrollo de sepsis vertical.

NOTA

Estas recomendaciones no avalan una pauta única de comportamiento. Otras pautas alternativas para la prevención de la infección perinatal por EGB pueden ser también adecuadas de acuerdo con las circunstancias particulares de cada centro asistencial y del juicio clínico de los médicos implicados en la atención de cada caso.

COMISIÓN REDACTORA

Presidentes

Dr. D. Luis Cabero Roura
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Vall d'Hebron. BARCELONA

Dr. D. Manuel Moro Serrat
Departamento de Pediatría. Servicio de Neonatología.
Hospital Clínico San Carlos. MADRID

Vocales

Dra. Dña. Antonia Andréu Domingo
Servicio de Microbiología
Hospital Vall d'Hebrón. BARCELONA

Dr. D. Lorenzo Arribas Mir
Unidad Docente Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Salud la Chana. GRANADA

Dra. Dña. Antonia Blanco Galán
Unidad de Microbiología
Hospital Maternal Santa Cristina. MADRID

Dra. Dña. Marina de Cueto López
Departamento Microbiología
Hospital Virgen Macarena. SEVILLA

Dr. D. Esteban Davi Armengol
Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología
Hospital Clínico. BARCELONA

Dr. D. Juan Jesús Larráz Soravilla
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Nuestra Señora de Aranzazu. SAN SEBASTIÁN

Dr. D. José López Sastre
Departamento de Pediatría. Servicio de Neonatología
Hospital Universitario Central de Asturias. OVIEDO

Dr. D. José Miranda Carranza
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Virgen de las Nieves. GRANADA

Dr. D. Félix Omeñaca Teres
Servicio de Neonatología
Hospital Infantil La Paz. MADRID

Dr. D. Manuel de la Rosa Fraile (Secretario)
Servicio de Microbiología
Hospital Virgen de las Nieves. GRANADA

Dr. D. Salvador Salcedo Abizanda
Servicio de Neonatología
Hospital Vall d'Hebron. BARCELONA

REFERENCIAS

1. Allen UD, Navas L, King SM. 1993. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 149:1659-1665.
2. Allen SR. 1997. Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics. Part 1: Rationale for intrapartum antibiotic therapy. *Clin Pediatr.* 36:563-568.
3. Allen SR. 1997. Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics. Part 2: Diagnostic tests and management strategies. *Clin Pediatr.* 36:617-624.
4. American College of Obstetrics and Gynecologists. 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion 279. December 2002. *Obstet Gynecol.* 100:1405-1412.
5. Andreu A, Barranco M, Bosch J, Dopico E, Guardia C, Juncosa T, Lite J, Matas L, Sanchez F, Sanfeliu I, Sierra M, Viñas L. 1997. Prevention of perinatal group B streptococcal disease in Europe. *Scand J Infect Dis.* 29:532.
6. Andreu A, Ortega E, Planes A, Salcedo S. 2001. Evolución de la sepsis perinatal por *Escherichia coli* en la era de la profilaxis del estreptococo de grupo B. *Med Clin (Barc).* 117:521- 524.
7. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E, Guardia C, Juncosa T, Lite J, Matas L, Sánchez F, Sierra M. 2003. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B-Barcelona 1994-2001-Relación con las políticas profilácticas. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 21: 174-179.
8. Aracil B, Miñambres M, Oteo JC, de la Rosa M, Gomes-Garces JL, Alos JI. 2002. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamines, phenotypic patterns and resistance genes. *Clin Microbiol Infect.* 8:745-748.
9. Baker CJ, Edwards MS. 2000. *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus). pp. 2156-2167. In Mandell GL., Bennett JE., Dolin R. (ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Churchill Livingstone. New York.
10. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. 2001. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics.* 108:1094-1098.
11. Blanco Galán MA. 2002. Microbiología de la Infección Perinatal. J.J. Picazo ed. *Procedimientos en Microbiología Clínica* No. 13. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

12. Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, Foxman B. 2002. Group B streptococcus colonization in male and nonpregnant female university students: a cross-sectional prevalence study. *Clin Infect Dis.* 15:184-190.
13. Bosch J, Pericot A, Amorós M, Ros R. 1995. Endometritis puerperal: estudio de 52 casos con diagnóstico clínico y microbiológico. *Enf Infec Microbiol Clin.* 13:203-208.
14. Bosch Mestres J, Palau Charles A, Serra Azuara L, Alvarez Domínguez E, Ricart Costa MC, Ros Vallverdu R, Carbonell Estrany X. 1997. Sepsis neonatal precoz por *Streptococcus agalactiae*. Estudio de diez años (1985-1994) y eficacia de la profilaxis intraparto. *An Esp Pediatr.* 46:272-276.
15. Boyer KM, Gotoff SP. 1986. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med.* 314:1665-1669.
16. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DB. 2000. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics.* 106:244-250.
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2000. Group B streptococcal disease. United States, 1998-1999. *MMWR* 49 (35): 793-796.
18. Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. 2001. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B Streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol.* 185:854-858.
19. Cueto M, Sánchez MJ, Molto L, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz Bravo A, Rosa Fraile M. 1995. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 14:810-812.
20. Cueto M, Sánchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M de la. 1998. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol.* 91:112-114.
21. Edwards MS, Baker CJ. 2001. Group B streptococcal infections. pp. 1091-1156. *In: Remington J.S., Klein J.O. (ed.). Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant.* 5th ed. WB Saunders Co., Philadelphia.
22. Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A. 2001. Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *Am J Obstet Gynecol.* 184:427-433.
23. Food and Drug Administration. 1997. FDA safety alert: Risks of devices for direct detection of group B streptococcal antigen. March, 24. 1997.
24. García Gil E, Rodríguez MC, Bartolomé R, Bejarano B, Cabero L, Andreu A.

1999. Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women *J Clin Microbiol.* 37:2648-2651.
25. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. 1979. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 135:1062-1065.
26. Garland SM, Fliegner JR. 1991. Group B streptococcus (GBS) and neonatal infections: the chase for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 31:119-122.
27. GEIP (Grupo de Estudio SEIMC de la Infección Perinatal). 2003. Resultados del estudio multicéntrico de sensibilidades de estreptococo grupo B. Comunicación personal. Reunión SEIMC. Oviedo.
28. Gilson GJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. 2000. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation. *J Perinatol.* 20:491-495.
29. Grupo Castrillo. 2003. Estudio incidencia sepsis neonatal en los hospitales Españoles. (Comunicación personal).
30. Hall RT, Barnes W, Krishnan L, Harris DJ, Rhodes PG, Fayez J, Miller GL. 1976. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol.* 124:630-634.
31. Hennequin Y, Tecco L, Vokaer A. 1995. Use of chlorhexidine during labor: How effective against neonatal group B streptococci colonization? *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 74:168.
32. Jafari HS, Schuchat A, Hilsdon R, Whitney CG, Toomey KE, Wenger JD. 1995. Barriers to prevention of perinatal Group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 14:662-667.
33. Jeffery HE, Moses Lahra M. 1998. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics* 101:E2.
34. Juncosa T, Bosch J, Dopico E, Guardia C, Lite J, Sierra M, Andreu A, Barranco M, Matas L, Sánchez F, Sanfeliu I, Viñas L. 1998. Infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 16:312-315.
35. Kaplan EL, 1997. Recent evaluation of antimicrobial resistance in b-hemolytic streptococci. *Clin Infect Dis.* 24 (Suppl 1): S89-92.
36. Ke D, Bergeron MG. 2001. Molecular methods for rapid detection of group B streptococci. *Expert Rev Mol Diagn.* 1:175-181.

37. Levine EM, Strom CM, Ghai V, Barton JJ. 1998. Intrapartum management relating to risk of perinatal transmission of group B streptococcus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 6:25-29.
38. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. 1999. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 7:210-213.
39. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. 2000. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med.* 28:309-315.
40. López Sastre JB, Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, and "Grupo de Hospitales Castrillo". 2002. Impact of antimicrobial prophylaxis in the epidemiology of vertical transmission sepsis". GBS neonatal disease symposium. Granada. November 2002.
41. Matorras R, García Perea A, Omeñaca F, Usandizaga JA, Nieto A, Herruzo R. 1989. Group B *Streptococcus* and premature rupture of membranes and preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 27:14-18.
42. Mazon A, Salvo MS, Ezcurra R. 2000. Resultados del programa de prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Gynecol.* 43:233-236.
43. Mead PB. 2000. Infection of the female pelvis. pp. 1235-1243. *In* Mandell GL., Bennett JE, Dolin R. (ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Churchill Livingstone. New York.
44. Møller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. 1984. Rupture of membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet.* ii:69-70.
45. Paoletti LC, Madoff LC. 2002. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Seminars in Neonatology.* 7:315-323.
46. Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. 1986. Group B streptococci at delivery: high counts in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis.* 18:525-531.
47. Regan JA, Klebanoff A, Nugent RP. Vaginal Infection and Prematurity Study Group. 1991. The epidemiology of group B colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 77:604-610.
48. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Yu Lou YS, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R, VIP Study Group. 1996. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 174:1354-1360.

49. Rosa M, Villarreal D, Vega D, Miranda C, Martínez Brocal. 1983. Granada Medium for detection and identification of Group B streptococci. *J Clin Microbiol.* 18:779-785.
50. Rosa M, Pérez M, Carazo C, Peis JI, Pareja L, Hernández L. 1992. New Granada Medium for detection and Identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol.* 30:1019-1021.
51. Rosa-Fraile M, Rodríguez-Granger J, Cueto-Lopez M, Sampedro A, Biel Gaye E, Haro JM, Andreu A. 1999. Use of Granada Medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 37:2674-2677.
52. Samadi R, Stek A, Greenspoon JS. 2001. Evaluation of a rapid optical immunoassay-based test for group B streptococcus colonization in intrapartum patients. *J Matern Fetal Med.* 10:203-208.
53. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila M, Cieslak PR, Schuchat. 2000. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med.* 342:15-20.
54. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A. 2002. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med.* 347:233-239.
55. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. 2002. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 51(RR11):1-22.
56. Schuchat A. 1999. Group B streptococcus. *Lancet.* 353:51-56.
57. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. 2000. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics.* 105:21-26.
58. Siegel JD, Cushion NB. 1996. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol.* 87:692-698.
59. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. 1998. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. *Prog Obstet Gynecol.* 41:431-435.
60. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. 2002. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 347:240-247.

-
61. Stray-Pedersen B, Bergan T, Hafstad A, Normann E, Groggaard J, Vangdal M. 1999. Vaginal disinfection with chlorhexidine during childbirth. *Int J Antimicrob Agents*. 12:245-251.
 62. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. 1998. Potential consequences of widespread use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol*. 179:879-883.
 63. Whitney CG, Plikaytis BD, Gozansky WS, Wenger JD, Schuchat A. 1997. Prevention practices for perinatal group B streptococcal disease: A multi-state surveillance analysis. *Obstet Gynecol*. 89:28-32.
 64. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. 1994. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol*. 84:816-819.
 65. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VI, Markenson GR. 1996. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol*. 88:811-815.