

**ENFERMEDAD NEONATAL TEMPRANA POR *STREPTOCOCCUS*
AGALACTIAE EN UNA UNIDAD DE RECIÉN NACIDOS, FACTORES DE
RIESGO MATERNOFETALES ASOCIADOS A SEVERIDAD Y MORTALIDAD**

CLINICA MATERNO INFANTIL ORQUIDEAS - COLSUBSIDIO

AUTORES

Dra Norma Carolina Barajas Viracachá
Médico Residente de Pediatría

Dra Martha Baez
Médica Neonatóloga y Epidemióloga

TUTOR METODOLOGICO

Dr Carlos Pinzón
Profesor Asistente Universidad del Rosario

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
BOGOTA, NOVIEMBRE DEL 2010**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Guía de Contenido

| | |
|--|-------|
| 1. Resumen | 3 |
| 2. Título | 5 |
| 3. Introducción | 5 |
| 4. Justificación | 6 |
| 5. Problema | 7 |
| 6. Marco teórico | 8 |
| 7. Objetivos | 15 |
| 7.1 Objetivo principal | 15 |
| 7.1 Objetivos secundarios..... | 15 |
| 8. Hipótesis | 16 |
| 8.1 Hipótesis nula..... | 16 |
| 8.2 Hipótesis alterna..... | 16 |
| 9. Aspectos metodológicos | 16 |
| 9.1 Tipo de estudio..... | 17 |
| 9.2 Población de referencia | 17 |
| 9.3 Muestreo..... | 17 |
| 9.4 Tamaño de la muestra | 17 |
| 9.5 Criterios de inclusión..... | 17 |
| 9.6 Criterios de exclusión..... | 17 |
| 9.7 Sesgos | 18 |
| 9.8 Definición de variables..... | 18 |
| 9.9 Instrumentos de recolección de datos | 20 |
| 10. Materiales y métodos | 20 |
| 11. Aspectos éticos | 20 |
| 12. Análisis de resultados | 21 |
| 13. Discusión | 23 |
| 14. Conclusiones | 25 |
| 15. Organigrama | 26 |
| 15.1 Presupuesto..... | 26 |
| 15.2 Cronograma de actividades..... | 27 |
| 16. Bibliografía | 28 |
| 17. Base de datos | Anexo |

1. RESUMEN

ENFERMEDAD NEONATAL TEMPRANA POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* EN UNA UNIDAD DE RECIÉN NACIDOS, FACTORES DE RIESGO MATERNOFETALES ASOCIADOS A SEVERIDAD Y MORTALIDAD

Unidad Maternoinfantil, Clínica Colsubsidio Orquídeas. Bogotá, DC. Colombia

Introducción: la colonización materna por estreptococo del grupo B (SGB) en países en desarrollo es de 4-20%, 50% de sus hijos nacen colonizados y el 1-2% desarrollan enfermedad invasiva con alto riesgo de morbimortalidad y secuelas. La incidencia de infección es diez veces más alta en menores de 1500gramos.

Objetivo: determinar los factores de riesgo materno-fetales asociados a enfermedad severa y mortalidad neonatal por *Streptococcus agalactiae* en una unidad de recién nacidos.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio observacional analítico de cohorte histórica durante un periodo de 2 años. Se tomaron 11 (once) recién nacidos con cuadro clínico de enfermedad invasiva por SGB, con confirmación en ocho (8) casos con hemocultivos, un (1) caso con cultivo de líquido cefalorraquídeo y dos (2) con ambos. Quince (15) controles que correspondían a las madres colonizadas con recién nacidos asintomáticos y con cultivos negativos. Las características demográficas de los dos (2) grupos no mostraron diferencias significativas. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas y se buscaron asociaciones mediante el cálculo del estadístico χ^2 , se aceptaron valores de $p < 0.05$, bajo el programa SPSS 15.0 para Windows.

Resultados: los factores maternos predictivos para enfermedad por SGB incluyeron, fiebre periparto mayor a 37.5 grados centígrados ($p < 0.05$), corioamnionitis y ruptura de membranas mayor a 18 horas ($p < 0.05$). Los factores de riesgo neonatal incluyeron prematuridad (<37 semanas) y bajo peso al nacer (<2500 gramos) ($p < 0.05$). La severidad de la enfermedad se valoró por la presencia de neumonía, meningitis o hemorragia pulmonar. Se encontró una mortalidad de 5(45%).

Conclusiones: se encontró relación estadísticamente significativa entre la corioamnionitis materna, la ruptura de membranas mayor a 18 horas, la prematuridad y el peso bajo al nacer con la severidad de la enfermedad y la mortalidad. La incidencia estimada de infección neonatal en la unidad de recién nacidos fue de 1,8 casos/1000 nacidos vivos y la de colonización materna fue de 4,3 casos/ 1000 maternas. Se deben realizar más estudios en el país para establecer la incidencia real de enfermedad neonatal por SGB y hacer investigación sobre la costoefectividad de las medidas de prevención.

***Streptococcus agalactidae* EARLY NEONATAL DISEASE IN A NURSERY, NEONATAL AND MATERNAL RISK FACTORS ASSOCIATED WITH SEVERITY AND MORTALITY**

Unidad Maternoinfantil, Clínica Colsubsidio Orquídeas. Bogotá, DC. Colombia

Introduction: maternal colonization of group B streptococcus (GBS) in developing countries is 4-20%, 50% of their children born colonized and 1-2% develop invasive disease at high risk of mortality and sequelae. The incidence of infection is ten times higher in children under 1500gramos.

Objective: to determine maternal-fetal risk factors associated with severe disease and neonatal mortality by *Streptococcus agalactidae* in a nursery.

Materials and Methods: an observational study of historical cohort during a period of 2 years. It took 11 (eleven) infants with a diagnosis of invasive GBS disease, with confirmation in eight (8) cases with blood cultures, one (1) case with cerebrospinal fluid culture and two (2) with both. Fifteen (15) controls that corresponded to mothers colonized asymptomatic neonates with negative cultures. The demographic characteristics of the two (2) groups showed no significant differences. We calculated absolute and relative frequencies and associations were sought by calculating the statistic Chi². Were accepted p values <0.05, under the program SPSS 15.0 for Windows.

Results: the predictive maternal factors for GBS disease included peripartum fever greater than 37.5 degrees Celsius (p <0.05), chorioamnionitis and rupture of membranes more than 18 hours (p <0.05). Neonatal risk factors included prematurity (<37 weeks) and low birth weight (<2500 grams) (p <0.05). The disease severity was assessed by the presence of pneumonia, meningitis or pulmonary hemorrhage. We found a mortality of 5 (45%).

Conclusions: We found a statistically significant relationship between maternal corioaminionitis, rupture of membranes more than 18 hours, prematurity and low birth weight with disease severity and mortality. The estimated incidence of neonatal infection in the nursery was 1.8 per 1000 live births and maternal colonization was 4.3 cases per 1000 maternal. Further studies should be conducted in the country to establish the true incidence of neonatal GBS disease and do research on cost-effectiveness of preventive measures.

2. TITULO

Enfermedad neonatal temprana por *Streptococcus agalactiae* en una unidad de recién nacidos, factores de riesgo maternofetales asociados a severidad y mortalidad.

3. INTRODUCCION

El *Streptococcus agalactiae* o estreptococo beta hemolítico del grupo B (SGB) es un habitante normal del recto y tracto genital humano y uno de los principales causantes de muerte neonatal por sepsis severa por transmisión vertical (1). El 40-70% de los hijos de madres portadoras se colonizan y el 1 – 2% de éstos desarrollan enfermedad invasiva como sepsis, meningitis y neumonía (2). Las mujeres embarazadas colonizadas tienen 25 veces más probabilidad de tener hijos con infección temprana que aquellas con cultivos negativos (3).

Dado el gran impacto en la morbimortalidad neonatal y materna secundaria a infección invasiva por SGB, desde los años 80 se han implantado estrategias de prevención. La primera se basó en el uso de antibioticoterapia intraparto en las mujeres con factores de riesgo y/o cultivos positivos (2,3,4). Luego en el 2002 el CDC implemento la guía de prevención basada en el tamizaje con cultivos vaginal y rectal anteparto, estrategia que no solo disminuyó de manera importante la morbimortalidad comparado con la basada solo en factores de riesgo, sino que llegó a ser una medida costoefectiva a nivel sanitario (3).

A pesar de los estudios realizados hasta el momento, en nuestro medio no se ha podido establecer la verdadera prevalencia y/o incidencia de colonización y enfermedad neonatal por SGB, por su escaso número, falta de uniformidad en los diseños y los métodos de laboratorio y en el escaso número de pacientes incluidos. La carencia de estadísticas contundentes no ha justificado la vigilancia epidemiológica en Colombia, por lo que se hace imperativo aportar datos que respalden las políticas de tamizaje y prevención que han tenido un gran impacto en la disminución de la mortalidad neonatal por infección por SGB en los países desarrollados (3).

4. JUSTIFICACION

La enfermedad neonatal por SGB continúa siendo un problema a nivel mundial. Las intervenciones dirigidas a prevenir la morbimortalidad neonatal han dado frutos en países donde sistemáticamente se aplican las medidas de prevención mediante el uso de antibióticos intraparto (AIP) en mujeres colonizadas por el SGB (3). La colonización materna por *Streptococcus agalactidae* es de 15-40% en los países desarrollados y 4-20% en los países en vía de desarrollo (5). El 50% de los hijos de madres portadoras nacen colonizados y el 1-2% desarrollan una enfermedad invasiva, con alto riesgo de mortalidad neonatal, secuelas neurológicas, pulmonares y riesgo de infección recurrente (1-6%). La incidencia de enfermedad neonatal por SGB es mayor en recién nacidos pretérmino siendo 10 veces más alta en menores de 1500 gramos. Un estudio multicéntrico reportó que la infección neonatal temprana se presentó en 3.5 casos/1000 nacidos vivos (NV), de los cuales el 16% fallecieron (5).

A pesar del éxito de las guías de prevención de infección neonatal por SGB desde hace 2 décadas en países desarrollados, en Colombia, su aplicación sistemática no ha sido posible, pues no hay suficientes estudios que soporten de manera definitiva el tamizaje con cultivos para la detección de gestantes colonizadas. La costoefectividad de esta medida que aliviaría al frágil sistema de salud colombiano fue demostrada en estudio de cohorte llevado a cabo en un área en Inglaterra que estimó el costo económico en los primeros dos años de vida de los niños que tuvieron enfermedad por SGB durante sus primeros 90 días de edad, concluyendo que los cuidados de salud de estos niños son en promedio dos veces más altos que los cuidados para los niños sin enfermedad (6).

Es importante para el pediatra como profesional que integra el equipo de cuidado materno infantil, reconocer los factores de riesgo propios de nuestra población para colonización materna, enfermedad y muerte neonatal por SGB. El conocimiento de estos factores permite al pediatra hacer diagnóstico diferencial e indicar el tratamiento antibiótico pertinente de forma temprana.

5. PROBLEMA

La infección perinatal por *Streptococcus agalactidae* es una de las principales causas de muerte neonatal durante la primera semana de vida (8). El principal factor de riesgo es la transmisión vertical por la colonización anogenital materna. Se ha visto que las mujeres de raza negra, mujeres obesas y las trabajadoras de la salud tienen más riesgo de colonización (2,9). La incidencia de la enfermedad neonatal temprana varía de acuerdo al momento y la geografía. En un hospital de Boston (1997-2003) la incidencia global fue de 0.37 casos/1000 NV, 68% en niños a término y 32% en pretérmino, estos últimos con una mortalidad alta (37%) (11). En Mont Sinai, Canadá (1995-2002) un estudio reportó una incidencia de enfermedad por SGB de 1.13 casos /1000 NV con factores de riesgo desconocidos en el 38% de los casos, hecho que respalda el screening basado en cultivos. El 80% de los neonatos tuvieron enfermedad temprana, 20% tardía (12). En Francia el 36% de los casos de enfermedad por SGB fueron de inicio temprano y el 64% tardíos. Para el 71% de los casos tempranos el screening vaginal no se había llevado a cabo o era negativo y se asoció con sepsis (72%), mientras que los casos tardíos se asociaron con meningitis (65.7%). La mortalidad fue mayor en la enfermedad tardía 14.5% vs 2.5% en la temprana (13).

La alta tasa de morbimortalidad neonatal asociada a SGB, dio como resultado la publicación de las guías de prevención del CDC en el 2002, que recomendaron el screening antenatal con cultivos vaginal y anal, probando ser una estrategia superior a la basada solo en los factores de riesgo (3,14). Coincidiendo con estas guías, en los Estados Unidos hubo una reducción de la incidencia de enfermedad invasiva temprana de 0.47 casos/1000 NV en 1999-2001 a 0.34 casos/1000 NV en 2003-2005 (10). La incidencia de enfermedad tardía por SGB no se ha modificado por los AIP en los últimos 20 años (3,14).

La ausencia de datos significativos sobre enfermedad grave y mortalidad neonatal por infección por SGB, merece más atención por las autoridades de salud colombianas, pues se ha asumido que este problema no es prevalente en nuestra población. Los pocos estudios realizados hasta el momento hacen énfasis en la prevalencia de la colonización materna por

SGB, dejando de lado las estadísticas sobre enfermedad grave y mortalidad neonatal asociadas. Proyectando los factores de riesgo para colonización materna, enfermedad y muerte neonatal establecidos en la literatura (3), nuestra población podría clasificarse de alto riesgo por los embarazos en edades extremas de la vida, la raza hispana o negra y la falta de control prenatal que hacen favorables condiciones como la prematuridad, ruptura prematura de membranas y sepsis neonatal.

6. MARCO TEORICO

El *Streptococcus agalactidae* es un coco gram positivo encapsulado, que pertenece al grupo B de la clasificación de Lancefield, produce hemólisis y es comensal del intestino humano y de la vagina hasta en un 15-30% de las mujeres sanas (15). El factor de virulencia en los estreptococos del grupo B aislados en humanos, está dado por la expresión de polisacáridos capsulares. Se dividen en serotipos capsulares (Ia Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII), los cuales son antigénica y estructuralmente únicos (15). En un estudio los serotipos Ia, Ib, II, III y V contaron por el 96% de los casos de enfermedad neonatal, siendo el serotipo III el mayor causante de casos de enfermedad temprana y tardía. (10,15). Cuando se transmite de forma vertical se constituye en el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad severa o muerte neonatal temprana y aumenta la posibilidad de ser portador (3). Este modo de contagio ocurre en recién nacidos a través de la inhalación de líquido amniótico o fluido vaginal contaminado durante el parto, o por traslocación bacteriana a través del epitelio respiratorio con infección sistémica consecuente. La ruta de transmisión en la presentación tardía es más elusiva; un posible escenario incluiría la colonización bacteriana intestinal temprana que llevaría a la multiplicación intraluminal, traslocación y acceso al torrente sanguíneo (15). Menos frecuentemente, la bacteria cruza las barreras intactas provocando infección intrauterina (14). La transmisión nosocomial ha sido demostrada y en algunos casos se ha identificado la leche materna como fuente de infección en la enfermedad de inicio tardío (14,16). Una vez ocurre traslocación el SGB tiene la habilidad de cruzar la barrera hematoencefálica y causar meningitis. Muchos factores de virulencia contribuyen a la patogénesis de la meningitis, entre ellos la

glicoproteína de superficie Srr-1 y la adhesina hipervirulenta ST-17 que promueven la adhesión e invasión de las células endoteliales microvasculares del cerebro humano (5,15).

DEFINICION DE TERMINOS

Enfermedad neonatal temprana por SGB es aquella que ocurre en los primeros 7 días de vida, manifestada clínicamente como bacteremia con o sin neumonía o meningitis. Enfermedad neonatal tardía es aquella que ocurre entre los 7 y 30 días de vida manifestada como bacteremia, meningitis (25%) (14) y rara vez como artritis u osteomielitis. Es generalmente menos letal que la enfermedad temprana (15). Enfermedad severa por SGB se define como bacteremia, neumonía o meningitis con la comorbilidad que esto implica (14).

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad por SGB continua siendo la primera causa de muerte neonatal en los Estados Unidos, a pesar de los avances logrados con la instauración de protocolos de vigilancia y prevención, sin que esto haya cambiado la prevalencia de colonización en mujeres embarazadas a través del tiempo (14). La incidencia anual de la enfermedad temprana por SGB en Estados Unidos en 1990 era de 1.7 casos/1000 NV y en los últimos 20 años ha bajado a < 0.4 casos/1000 NV. Sin embargo, la incidencia de enfermedad tardía, 0.4 casos/1000 RNV ha permanecido inalterada a través del tiempo (14). La enfermedad de inicio temprano representa el 80% de los casos y de éstos el 15 – 30% tienen secuelas a largo plazo como alteración del desarrollo psicomotor (16). La mortalidad por infección neonatal por SGB en los años 70 era casi del 50%, pero durante los años 90, gracias a los avances en los cuidados neonatales, descendió a 4% -6% (3,14). Los recién nacidos pretérminos por inmadurez inmunológica tienen un riesgo 3 a 30 veces mayor de sufrir infecciones tempranas por SGB que los niños nacidos a término, y peor pronóstico funcional a largo plazo (14,17,18). En niños pretérmino el shock y/o la trombocitopenia son importantes predictores de mortalidad (12). La manifestación más frecuente de enfermedad tardía es la meningitis. Un estudio mostró que el 12% de los pacientes con meningitis, nacieron de madres positivas para colonización por SGB. Así mismo se observó que los niños con bacteremia y meningitis estuvieron menos expuestos a AIP (19).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Frecuentemente la enfermedad neonatal temprana por SGB, se manifiesta en las primeras horas de vida y en muchos casos en las primeras 24-48 horas (14,17). Suele presentarse como sepsis, con signos de dificultad respiratoria, rechazo a la alimentación, inestabilidad hemodinámica, distermias y apnea (12,14). La meningitis se presenta como un síndrome séptico con deterioro muy rápido (14).

FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo primario más importante para la enfermedad de inicio temprano por SGB es la colonización vaginal materna, que puede ser asintomática, transitoria, intermitente o persistente. El tracto gastrointestinal constituye un reservorio para la colonización vaginal (14). En los Estados Unidos el 10-30% de las mujeres embarazadas están colonizadas, mayoritariamente las de raza negra (14). En el Reino Unido el 21.2% de las mujeres están colonizadas (17). En Latinoamérica se han reportado tasas de colonización materna variables; en Brasil (17.9%), México (10.3%), Argentina (9.39%), Chile (14%), Venezuela (32.7%) y Perú (10.9%) (20, 21, 22, 23, 24). En Colombia existen reportes de colonización materna hasta del 15.2% (22, 25). En el Hospital General de Medellín (1998) se reportó 17% de colonización en gestantes, pero ningún recién nacido con enfermedad (26). En el hospital San Vicente de Paul (2002) se estableció que la prevalencia de colonización materna en pacientes con factores de riesgo era 8.64%, con un solo neonato colonizado y otro con enfermedad (27). Un estudio en Bogotá (1999) reportó una prevalencia de colonización por GBS en gestantes con factores de riesgo del 13% (28) y en otro (2008) del 16.4% (29). En el Hospital San José, la prevalencia de colonización materna del tracto genital inferior fue similar a la hallada en los otros centros de atención de la capital (15,2%) (30). El estudio más reciente en Bogotá (2008) encontró que la prevalencia de colonización en mujeres gestantes fue del 7.8%, detectada en el 12.5% de los casos por cultivo vaginal solamente y por cultivos rectales y vaginales el 87.5% (31).

Otros factores de riesgo obstétricos mencionados en la literatura como asociados a enfermedad neonatal por SGB incluyen edad gestacional < 37 semanas, ruptura prematura de membranas > 18 horas, fiebre intraparto (T > 38C), bacteriuria por SGB durante

cualquier trimestre del embarazo y antecedente de hijos con infección por SGB (3, 5, 32). El riesgo de sepsis temprana es 10.4 más alto para prematuridad, 10 veces para fiebre materna y 25.8 veces para ruptura prematura de membranas (33). La bacteriuria es considerada un marcador de colonización materna masiva y se ha asociado a incremento en la enfermedad neonatal (14). También se asocian aunque en menor grado, la edad materna menor de 20 años, la raza negra, el origen hispano, los bajos niveles de anticuerpos contra antígeno capsular del SGB y la colonización anogenital masiva (3,4,5,14). Un estudio concluyó que la colonización masiva durante el embarazo índice se asociaba a 70% más probabilidad de recurrencia que en las mujeres con colonización leve y que el 38.2% tendrían colonización recurrente por SGB en un embarazo subsecuente. También se observó que el periodo intergenésico menor de 12 meses tuvo 60% más probabilidad de recurrencia de colonización que el intervalo mayor de 36 meses (4). En contraste, la colonización con SGB en un embarazo previo no se considera una indicación para profilaxis intraparto en embarazos subsecuentes, pero si una indicación para evaluar la colonización prenatal en cada embarazo (3). En Suecia se encontró que la obesidad materna es un factor que aumenta en un 80% el riesgo de infección neonatal temprana (34). Los factores de riesgo para enfermedad tardía no están bien caracterizados y las comorbilidades maternas como el VIH, parecen no favorecer la colonización (14).

PREVENCIÓN

Desde 1980 se ha demostrado el beneficio de la profilaxis antibiótica intraparto en la reducción del riesgo de infecciones por SGB de inicio temprano en neonatos. Una revisión sistemática de Cochrane mostro que los AIP en madres colonizadas o con factores de riesgo en el tercer trimestre redujo la colonización neonatal al 90% y la enfermedad temprana al 80% (14, 35). Esto se refleja en los países desarrollados como Estados Unidos donde la incidencia de enfermedad neonatal temprana cayó (17) tras la publicación en 1996 de las guías de prevención del CDC, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Academia Americana de Pediatría (3,14). En ellas se recomendó tomar cultivos para SGB en mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37, brindando profilaxis a aquellas con colonización positiva, con factores de riesgo como el trabajo de parto prematuro, la ruptura de membranas > de 18 horas y fiebre. También en mujeres con bacteriuria en cualquier

momento del embarazo y con historia de hijos previos con enfermedad invasiva (3). Un estudio evaluó la importancia de la identificación del SGB en el urocultivo de gestantes colonizadas y encontró que el 10% de las muestras vaginales y rectales tomadas de mujeres sin bacteriuria fueron positivas, mientras que las muestras de las mujeres con bacteriuria fueron positivas en el 60.7% de los casos. Solo el 30% de las gestantes con bacteriuria positiva y cultivo de cribado negativos recibieron profilaxis antibiótica (36). Esto sugiere que la estrategia de búsqueda de SGB en todos los urocultivos de gestantes podría tener mayor rendimiento que la estrategia de realizar únicamente cultivo rectovaginal al final del último trimestre. De esta manera se podrían obviar los cultivos rectovaginales en el 10% de los casos, lo que supone una ventaja. Aproximadamente el 4% de las mujeres que presentan algún urocultivo positivo para EGB, tienen un cultivo de tamizaje negativo, posiblemente por la intermitencia en la colonización vaginal (36).

Las guías del CDC 2002, básicamente recomiendan el screening basado en el cultivo rectovaginal universal a las mujeres entre las 35 y 37 semanas de gestación (3). Un metanálisis evaluó que la sensibilidad y especificidad de los cultivos tomados a esta edad gestacional son del 76% y 95% respectivamente (37). También se indicó la profilaxis antibiótica a las maternas con factores de riesgo y status desconocido en el momento del parto, con cualquier concentración de SGB en la orina y se aclaró que los AIP no están indicados en cesárea planeada, antes de la ruptura de membranas o del parto. La aceptación general de las guías fue buena, reflejándose en el incremento del porcentaje de mujeres con screening (48% a 85% entre 1998 y 2004). Con estas medidas la incidencia actual de enfermedad neonatal temprana por SGB permanece en 0.34 -0.37 casos/1000 NV (3,14). No se debe tratar la colonización por SGB anteparto, ya que el 30%-70% de las pacientes permanecen colonizadas al momento del parto (28,38).

En la Florida, un estudio destaca la importancia de hacer tamizaje con cultivos vaginales y rectales. Este muestra que el 24.3% de las gestantes fueron positivas para SGB por los dos cultivos y que el 18.5% de las mujeres tuvieron cultivo vaginal negativo y cultivo rectal positivo, quedando un quinto de las pacientes colonizadas sin AIP cuando se realizó solo cultivo vaginal (39). Así, la obtención de muestras vaginales y rectales aumenta la detección de colonización materna en un 40% sobre isopado vaginal solamente (17).

MANEJO DEL NEONATO

La profilaxis antibiótica intraparto es el método de elección para prevenir la sepsis neonatal temprana por SGB (3,35). El uso de profilaxis antibiótica desde 1990 despertó la preocupación sobre si ésta complicaría la detección de la sepsis temprana en el recién nacido o cambiaría la aproximación diagnóstica y terapéutica hecha por los pediatras, dado que podría enmascarar los signos de sepsis hasta el alta. En las guías de 1996 y del 2002 se incluyó un algoritmo para el manejo de neonatos expuestos a AIP, en la que se recomienda una evaluación diagnóstica completa y tratamiento empírico para recién nacidos con alto riesgo de sepsis, una evaluación más limitada en aquellos con menos riesgos y solo observación para neonatos cuyas madres recibieron antibiótico de forma apropiada al menos 4 horas antes del parto. Sin embargo, el manejo de estos pacientes continúa siendo un reto (14). Todos los niños con sepsis temprana por SGB tienen signos clínicos de infección en las primeras 8-12 horas de vida, a pesar de que la madre haya recibido AIP (14). Esto sugiere que para muchos niños la observación clínica cuidadosa es tan buena como el screening paraclínico para sepsis temprana por SGB (14). Así, en un periodo de observación de 24 horas se manifiesta el 90% de la enfermedad en neonatos que cumplen las condiciones de edad gestacional > 38 semanas y profilaxis antibiótica > 4 horas. De lo contrario el recién nacido debe ser observado por al menos 48 horas y si presenta signos de sepsis se debe iniciar antibioticoterapia (3).

A pesar del mejoramiento en el cuidado intensivo neonatal y el tratamiento antibiótico temprano las infecciones por SGB son letales en un 10% de los casos y el 25-35% de los bebés que sobreviven a la meningitis presentan secuelas neurológicas (15).

INTERVENCIONES

Un estudio encontró que los AIP tuvieron eficacia del 68.2% en evitar la sepsis de origen temprano en hijos de madres con factores de riesgo (40). Sin intervención el 1-2% de los neonatos desarrollaron infección temprana por SGB (14). En cuanto al recién nacido, una revisión de Cochrane mostró que la penicilina muscular indicada de rutina como profilaxis para prevenir la enfermedad temprana no tiene suficiente evidencia (3, 35).

Problemas asociados al uso de AIP, son la selección de organismos resistentes, la disminución de la sensibilidad del hemocultivo y del cultivo de LCR, y el incremento de falsos negativos. Afortunadamente, el germen permanece susceptible a la penicilina, ampicilina y cefalosporinas (14,19). El SGB puede llegar a ser resistente a la clindamicina y a la eritromicina por lo que se recomienda realizar antibiograma en las pacientes alérgicas a la penicilina (14,16).

A pesar de los beneficios claros de la profilaxis antibiótica intraparto, el tamizaje universal aún no se ha logrado. Un estudio en Tennessee, Estados Unidos, evaluó los problemas para su implementación y encontró un screening insuficiente, antibióticos intraparto subóptimos, cultivos falsos negativos y resultados de laboratorio no disponibles en el momento del parto (41).

PERSPECTIVAS

Se espera una revisión de las guías de prevención de enfermedad neonatal por SGB para finales del 2010. El objetivo será fortalecer y clarificar las recomendaciones donde hay datos insuficientes para su implementación óptima, como los partos pretérmino, el manejo en mujeres alérgicas a la penicilina, nuevos métodos de diagnóstico y tamizaje (14).

Futuras estrategias de prevención incluyen la inmunización materna contra SGB, que protegería contra la infección mediante la inducción de inmunidad en las mucosas, reduciendo la colonización materna y ofreciendo protección pasiva contra el inicio de la enfermedad neonatal tardía (17). La vacuna obviaría la necesidad de screening, el uso de AIP y prevendría en algún porcentaje el parto pretérmino e infecciones invasivas en las madres (14). Las vacunas conjugadas de polisacáridos capsulares SGB se encuentran en fase 1 y 2 de estudio (14, 42). Es importante monitorizar la epidemiología local y global de los serotipos de SGB, pues idealmente deberían ser incluidos en las nuevas vacunas. Las disponibles cubren solo serotipos prevalentes en Estados Unidos y Europa (42).

En cuanto a los nuevos métodos diagnósticos para colonización en gestantes, un estudio comparó la efectividad de la PCR con los cultivos y encontró que la PCR rectal fue el test más sensible (71%) y específico (92%). Al combinar PCR de muestras rectal y vaginal la

sensibilidad se incrementó al 84%, pero la especificidad disminuyó al 87%. Todos los test utilizados fueron más sensibles en gestantes con factores de riesgo y más específicos en aquellas sin ellos. En ausencia de vacunación el estudio concluyó que el tratamiento con antibióticos para grupos de alto riesgo y para mujeres con parto pretérmino fue costoefectivo, al igual que el screening basado en cultivos entre las 35-37 semanas en mujeres de bajo riesgo (17).

Para la detección temprana de colonización en neonatos mayores de 32 semanas, se comparó la PCR para SGB con el método estándar de cultivo en hijos de madres con status de portadora desconocido en el momento del parto. Las tasas de colonización en cultivo de muestras de oído, nariz, recto y aspirado gástrico fueron del 17% y con PCR del 51% (sensibilidad 90%, especificidad 80.3%, VPP 28%, VPN 98.9%). La PCR podría ser una herramienta clínica útil para el manejo de neonatos potencialmente infectados por SGB, pues excluiría pronto a los no infectados, acortando el tiempo de estancia hospitalaria (43).

7. OBJETIVOS

7.1 PRINCIPAL: determinar los factores de riesgo materno-fetales asociados a enfermedad severa y mortalidad neonatal por *Streptococcus agalactidae* en una unidad de recién nacidos.

7.2 SECUNDARIOS

- Estimar la incidencia de infección neonatal temprana por *Streptococcus agalactidae* en una unidad de recién nacidos
- Estimar la prevalencia de colonización materna por *Streptococcus agalactidae* en una unidad de atención materno-infantil

8. HIPOTESIS

8.1 HIPOTESIS NULA

- Los factores de riesgo asociados a enfermedad grave y muerte neonatal por infección por *Streptococcus agalactidae* en la unidad de recién nacidos Orquídeas, son similares a los establecidos en la literatura mundial.
- La incidencia de enfermedad temprana y mortalidad neonatal por *Streptococcus agalactidae* en la unidad neonatal Orquídeas, es igual en nuestra población que lo reportado a nivel mundial.
- La colonización materna por *Streptococcus agalactidae* en gestantes con parto atendido en la unidad neonatal Orquídeas es similar a la reportada en la literatura mundial

8.2 HIPOTESIS ALTERNA

- Los factores de riesgo asociados a enfermedad grave y muerte neonatal por infección por *Streptococcus agalactidae* en la unidad de recién nacidos Orquídeas son diferentes a los establecidos en la literatura mundial
- La incidencia de enfermedad temprana y mortalidad neonatal por *Streptococcus agalactidae* en la unidad de recién nacidos Orquídeas es mayor a la reportada a nivel mundial.
- La colonización materna por *Streptococcus agalactidae* es menor en gestantes cuyo parto fue atendido en la unidad de recién nacidos Orquídeas.

9. ASPECTOS METODOLOGICOS

9.1 TIPO DE ESTUDIO: estudio observacional analítico de cohorte histórica (2 años).

9.2 POBLACION DE REFERENCIA

9.2.1 *POBLACION DIANA*: neonatos y sus madres en Bogotá

9.2.2 *POBLACION ACCESIBLE*: neonatos y sus madres atendidas en clínica maternoinfantil Orquídeas

9.2.3 *POBLACION MUESTRA*: neonatos con enfermedad temprana por *Streptococcus agalactidae* nacidos en la clínica maternoinfantil Orquídeas en un periodo de 2 años (14/03/07 a 12/02/10)

9.3 MUESTREO: la recolección de los datos se hizo en un periodo de 2 meses, tomando los casos de infección neonatal temprana registrados en los libros de alta de enfermería y los aislamientos microbiológicos positivos para *Streptococcus agalactidae* facilitados por el laboratorio de referencia de la Clínica Colsubsidio correspondientes al periodo de tiempo del estudio.

9.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA: se tomaron veinte historias de neonatos que correspondieron al universo de aislamientos positivos registrados para *Streptococcus agalactidae* en la madre, el niño o en ambos durante el periodo de tiempo determinado para el estudio.

9.5 CRITERIOS DE INCLUSION: neonatos nacidos en la clínica maternoinfantil Orquídeas con aislamientos microbiológicos positivos para *Streptococcus agalactidae* en ellos o en sus madres.

9.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Historias de gestantes con cultivos positivos en orina para *Streptococcus agalactidae*, perdidas en el seguimiento o con atención del parto o del neonato fuera de la clínica maternoinfantil Orquídeas
- Neonatos muertos por sepsis temprana sin aislamiento microbiológico.

9.7 SESGOS

SESGOS DE INFORMACION: no se puede controlar el no registro de los datos por parte observador y encargado de la atención del paciente en ese momento.

9.8 DEFINICION DE VARIABLES

| VARIABLE | OPERALIZACION DE LA VARIABLE | TIPO | UNIDAD DE MEDICION |
|--------------------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| Sexo del neonato | Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer | Cualitativa nominal | Masculino Femenino |
| Edad materna | Se calcula desde la fecha de nacimiento materna hasta el momento del parto | Cuantitativa continua | Años |
| Edad gestacional al nacimiento | Edad gestacional del recién nacido al nacimiento determinada por fecha de última menstruación, ecografía de primer trimestre o escala de Ballard | Cuantitativa continua | Semanas |
| Paridad | Número de partos | Cuantitativa continua | Números |
| Controles prenatales | Número de controles prenatales | Cuantitativa continua | Números |
| Preeclampsia | Presencia de hipertensión y proteinuria anormal en toda mujer con embarazo mayor de 20 semanas | Cualitativa nominal | Si No |
| Diabetes gestacional | Intolerancia a los carbohidratos de gravedad variable que comienza o | Cualitativa nominal | Si No |

| | | | |
|---------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| | se reconoce por primera vez durante el embarazo. | | |
| Urocultivo positivo | Bacteriuria positiva para SGB diagnosticada por urocultivo positivo | Cualitativa nominal | Positivo Negativo |
| Momento del urocultivo positivo | Trimestre de la gestación en el cual fue positivo el urocultivo | Cualitativa nominal | Primero Segundo Tercero |
| Horas de ruptura de membranas | Duración de la ruptura de membranas en horas, hasta el momento del parto | Cuantitativa continua | Horas |
| Coriarnionitis | Evidencia de infección amniótica al momento del parto | Cualitativa nominal | Si No |
| Fiebre materna periparto | Temperatura axilar igual o mayor a 38 grados centígrados en el periparto | Cualitativa nominal | Si No |
| Vía de parto | Tipo de atención del parto | Cualitativa nominal | Vaginal Cesárea |
| Peso del neonato | Peso en gramos al momento del nacimiento | Cuantitativa continua | Gramos |
| Hemocultivo neonato | Es un medio diagnóstico que se realiza para la detección e identificación de microorganismos en la sangre utilizando el examen directo y cultivo, y definir los patrones de susceptibilidad de las bacterias por medio del antibiograma | Cualitativo nominal | Negativo Positivo |
| Meningitis | Afectación infecciosa de las meninges | Cualitativo nominal | Si No |
| Neumonía | Enfermedad inflamatoria de los | Cualitativo | Si |

| | | | |
|--------|--|------------------------|----------|
| | pulmones causada por una infección | nominal | No |
| Muerte | Abolición irreversible o permanente de las funciones vitales del organismo | Cualitativa nominal | Si No |

9.9 INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Se utilizó una tabla diseñada en excel con las variables a estudio cruzadas con los datos obtenidos de cada paciente. Ver base de datos.

10. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte histórica tomando un periodo de 2 años. Se tomaron 11 historias de recién nacidos con cuadro clínico de enfermedad temprana invasiva por *Streptococcus agalactidae*, confirmada en 8 casos por hemocultivos, un caso por aislamiento en líquido cefalorraquídeo y por ambos cultivos positivos en 2 casos. Se tomaron 15 controles que correspondían a las madres colonizadas (aislamiento en cultivo cervical, líquido amniótico y/o urocultivo) con recién nacidos asintomáticos y con cultivos negativos. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas y se hizo un análisis bivariado buscando asociaciones estadísticamente significativas mediante el cálculo del estadístico Chi 2. Se aceptaron valores de $p < 0.05$, bajo el programa SPSS 15.0 para Windows.

11. ASPECTOS ETICOS

Este estudio se considera de bajo riesgo, pues no se realizaron intervenciones sobre los pacientes y se tomaron los datos de las historias clínicas. Respetó la norma internacional

de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 8430 de 1983.

12. ANALISIS DE RESULTADOS

Los factores maternos predictivos para enfermedad neonatal temprana por SGB en este estudio incluyeron, fiebre periparto mayor a 37.5 grados centígrados ($p < 0.05$) corioamnionitis y ruptura de membranas mayor a 18 horas ($p < 0.05$) y los factores de riesgo neonatales, prematuridad (< 37 semanas) y peso bajo al nacer (< 2500 gramos) ($p < 0.05$). La severidad de la enfermedad se valoro por la presencia de neumonía, pulmonar, meningitis y hemorragia pulmonar. No hubo correlación entre enfermedad neonatal temprana y mortalidad con el sexo del recién nacido, la edad materna, la paridad, el número de controles prenatales, enfermedades asociadas al embarazo, aislamiento de SGB en orina en cualquier trimestre, número de leucocitos maternos y vía del parto. Ver cuadro.

| Factores de riesgo maternos fetales asociados a enfermedad neonatal severa (bacteremia, meningitis, neumonía) y mortalidad | | | | | | | |
|---|--------------|------------|--|----------|------------|----------|----------------|
| Variable | Total | | Enfermedad neonatal severa y mortalidad | | | | Valor P |
| | 20 | 100 | SI | | NO | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | |
| <i>Género RN</i> | | | | | | | |
| Masculino | 9 | 45 | 5 | 55 | 4 | 45 | $p > 0.05$ |
| Femenino | 11 | 55 | 4 | 36 | 7 | 64 | $p > 0.05$ |
| <i>Edad gestacional</i> | | | | | | | |
| < 37 semanas | 10 | 50 | 7 | 70 | 3 | 30 | $p < 0.05$ |
| > 37 semanas | 10 | 50 | 2 | 20 | 8 | 80 | $p > 0.05$ |

| | | | | | | | |
|--|----|----|---|------|----|------|----------|
| <i>Edad materna</i> | | | | | | | |
| < 18 años | 4 | 20 | 3 | 75 | 1 | 25 | p> 0.05 |
| 18-35 años | 16 | 80 | 6 | 37.5 | 10 | 62.5 | p> 0.05 |
| <i>Paridad</i> | | | | | | | |
| Primípara | 10 | 50 | 6 | 60 | 4 | 40 | p> 0.05 |
| Múltipara | 10 | 50 | 2 | 20 | 8 | 80 | p> 0.05 |
| <i>Control prenatal</i> | | | | | | | |
| < 8 | 15 | 75 | 5 | 33 | 10 | 67 | p> 0.05 |
| >8 | 3 | 15 | 2 | 66 | 1 | 34 | p> 0.05 |
| Desconocido | 2 | 10 | 2 | 100 | 0 | 0 | |
| <i>Enfermedad asociada al embarazo</i> | | | | | | | |
| Preeclampsia | 4 | 20 | 1 | 25 | 3 | 75 | p> 0.05 |
| Diabetes gestacional | 3 | 15 | 1 | 33 | 2 | 67 | p> 0.05 |
| Ninguna | 13 | 65 | 7 | 54 | 6 | 46 | |
| <i>Aislamiento de SGB en orina en cualquier trimestre</i> | | | | | | | |
| Si | 12 | 60 | 1 | 8.5 | 11 | 91.5 | p> 0.05 |
| No | 8 | 40 | 0 | 0 | 8 | 100 | p> 0.05 |
| <i>Ruptura prematura de membranas > 18 horas</i> | | | | | | | |
| Si | 3 | 15 | 1 | 33 | 2 | 67 | p < 0.05 |
| No | 17 | 85 | 8 | 47 | 9 | 53 | p> 0.05 |
| <i>Coriamnionitis</i> | | | | | | | |
| Si | 3 | 15 | 1 | 33 | 2 | 67 | p < 0.05 |
| No | 17 | 85 | 8 | 47 | 9 | 53 | p> 0.05 |
| <i>Fiebre periparto</i> | | | | | | | |
| Si | 1 | 5 | 0 | 0 | 1 | 100 | P< 0.05 |
| No | 19 | 95 | 9 | 47 | 10 | 53 | p> 0.05 |
| <i>Leucocitos maternos</i> | | | | | | | |
| <12000 | 8 | 40 | 2 | 25 | 6 | 75 | p> 0.05 |
| 12000 - 20000 | 4 | 20 | 4 | 100 | 0 | 0 | p> 0.05 |
| >20000 | 1 | 5 | 1 | 100 | 0 | 0 | p> 0.05 |

| | | | | | | | |
|-------------------------|----|----|---|------|---|------|----------|
| Desconocido | 7 | 35 | 2 | 28.5 | 5 | 71.5 | |
| Vía del parto | | | | | | | |
| Espontáneo | 11 | 55 | 6 | 54.5 | 9 | 45.5 | p> 0.05 |
| Cesárea | 9 | 45 | 3 | 33 | 6 | 67 | p> 0.05 |
| Peso del neonato | | | | | | | |
| 1000-1500 gramos | 4 | 20 | 2 | 50 | 2 | 50 | p < 0.05 |
| 1500-2500 gramos | 13 | 65 | 4 | 31 | 9 | 69 | p < 0.05 |
| >2500 gramos | 3 | 15 | 3 | 100 | 0 | 0 | p> 0.05 |

13. DISCUSION

En el presente estudio se evidencio una incidencia de enfermedad neonatal temprana por *Streptococcus agalactidae* de 1,8 casos/1000 NV, hallazgos más altos que estudios realizados en Estados Unidos y el Reino Unido, donde la incidencia es de 0.37 casos/1000 NV y 1.13 casos /1000 NV respectivamente (10,11,12). Es de notar que la incidencia de enfermedad neonatal por SGB en países desarrollados ha disminuido gracias a la aplicación sistemática de las medidas de prevención sugeridas por el CDC (3). En Colombia no hay estudios con un número suficiente de pacientes para establecerla. La incidencia de colonización materna es este estudio fue 4,3/1000 maternas (57%), más alta que la reportada en la literatura mundial. En Estados Unidos el 10-30% de las mujeres embarazadas están colonizadas (14), en el Reino Unido el 21.2% (17), en Brasil (17.9%), México (10.3%), Argentina (9.39%), Chile (14%), Venezuela (32.7%) y Perú (10.9%) (20, 21, 22, 23, 24). Estudios en Colombia realizados entre 1998-2008 muestran tasas de colonización variables entre el 7.8% y el 17% (26,27,28,29,30,31). Se encontró correlación estadísticamente significativa entre la corioaminionitis materna, la ruptura de membranas mayor a 18 horas, la prematurez y el peso bajo al nacer con la severidad de la enfermedad neonatal temprana y con la mortalidad, datos que concuerdan con lo encontrado a nivel mundial (3,5,32). No se encontraron otros factores de factores de riesgo o condiciones maternofetales asociadas. A destacar en nuestro estudio la alta frecuencia de colonización por SGB detectada por urocultivo, un indicador de colonización masiva (14). Sin embargo, los urocultivos positivos para SGB no se tuvieron en cuenta para la aplicación de profilaxis

antibiótica intraparto, excepto en un caso de gestante con cultivo de secreción vaginal también positivo, en quien se indicó eritromicina. Además solo en 3 de los casos se confirmó negativización de los cultivos antes del parto. La principal causa de mortalidad fue neumonía con tres casos y una hemorragia pulmonar ambas asociadas a bacteremia. La mortalidad encontrada fue más alta (19%) que la descrita en países desarrollados (4-10%), siendo los prematuros el grupo etéreo más afectado (3,11,12,14,15). Es de notar que los pacientes que murieron, además de la prematuridad, no presentaban otras patologías potencialmente letales o alteraciones irreversibles del SNC.

Si el resultado de las medidas de prevención a nivel de mortalidad neonatal fuera similar al logrado en países desarrollados, las estadísticas vitales en Colombia redundarían en la mejoría de los indicadores de calidad de atención en salud. La tasa de mortalidad neonatal en Colombia es inaceptable, para el 2004 según la OMS y la UNICEF era de 13 muertes/1000 NV, con tasas de cobertura de atención prenatal por lo menos una vez (94%) y por lo menos 4 veces (83%) entre el 2003-2008 (7). No hay datos discriminados sobre las tasas de mortalidad asociada a infección por SGB. Ante la ausencia de guías adaptadas a las condiciones de nuestro país se recomienda seguir las sugeridas por el CDC, ya que han demostrado que disminuyen de manera importante la morbimortalidad neonatal. También se recomienda prestar atención a los resultados de los urocultivos positivos para SGB, sin importar el trimestre o el conteo de colonias hallado, ya que se relaciona directamente con colonización anogenital masiva en las gestantes.

La limitación más importante del estudio fue el tamaño de la muestra. De aquí, la importancia de realizar estudios que involucren otros centros de atención en Bogotá y el resto del país, que despierten el interés de las autoridades sanitarias para que esta patología sea considerada de interés en salud pública para su estricta vigilancia.

14. CONCLUSIONES

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre la corioaminionitis materna, la ruptura de membranas mayor a 18 horas, la prematurez y el peso bajo al nacer con la severidad de la enfermedad neonatal temprana y con la mortalidad. No hubo diferencias significativas con respecto al sexo del recién nacido, edad materna, paridad, número de controles prenatales, enfermedades asociadas al embarazo, aislamiento de SGB en orina en cualquier trimestre, número de leucocitos maternos y vía del parto. Porcentualmente fue más frecuente la enfermedad severa y la mortalidad en neonatos masculinos, hijos de madres menores de 18 años, primíparas y en los nacidos por parto espontáneo. La incidencia estimada de infección neonatal temprana en la clínica maternoinfantil Orquídeas fue de 1,8 casos/1000 nacidos vivos y la incidencia de colonización materna fue de 4,3 casos/1000 maternas durante el periodo de tiempo comprendido para el estudio. Se destaca que solo en 3 casos de mujeres con urocultivo positivo para SGB en cualquier trimestre se confirmó la negativización del urocultivo antes del parto y ninguna de ellas recibió profilaxis antibiótica intraparto, excepto una en quien se aisló el SGB en secreción vaginal. La tasa de mortalidad estimada fue del 19%, el 75% de los casos por neumonía y 25% por hemorragia pulmonar masiva. Todos fueron prematuros con hemocultivos positivos

15. ORGANIGRAMA

15.1 PRESUPUESTO

| PRESUPUESTO | TIEMPO | VALOR |
|---|---------------|--------------------|
| RECURSOS HUMANOS | | |
| Médico residente investigador en la recolección de datos y redacción del artículo | 6 meses | \$0 |
| Docente en Neonatología y Epidemiología | 6 meses | \$0 |
| RECURSOS TECNICOS | | |
| Computador (de uso personal) | | \$2.000.000 |
| Papel | | \$50.000 |
| Tinta | | \$100.000 |
| SERVICIOS (Teléfono, luz) | | \$200000 |
| OTROS GASTOS | | |
| Transporte | | \$200.000 |
| Fotocopias | | \$50.000 |
| TOTAL | | \$2.600.000 |

15.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| N | NOMBRE DE LA TAREA | COMIENZO | DURACION ESTIMADA |
|----|--------------------------------|-------------|-------------------|
| 1 | APROBACION DE LA IDEA | FEB/10 | 1 MES |
| 2 | PROTOCOLO DE INVESTIGACION | MARZO/10 | 2 MESES |
| 3 | APROBACION DE PROTOCOLO | MARZO/10 | 15 DIAS |
| 4 | APROBACION DEL COMITÉ DE ÉTICA | MARZO/10 | 1 MES |
| 5 | RECOLECCION DE DATOS | MAR-ABR/10 | 2 MESES |
| 6 | ANALISIS DE DATOS | MAY/10 | 1 MES |
| 7 | CONCLUSIONES | SEPT-OCT/10 | 2 MESES |
| 8 | ENTREGA DE LA INVESTIGACION | OCT/10 | 1 DIA |
| 9 | APROBACION DE LA INVESTIGACION | OCT/10 | 1 MES |
| 10 | PRESENTACION | ENERO/11 | 1 DIA |

16. BIBLIOGRAFIA

1. Koenig JM, Keenan WJ. Group B Streptococcus and Early-Onset Sepsis in the Era of Maternal Prophylaxis. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 689–708.
2. Schrag S, Zell E. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *The New England Journal of Medicine*. 2002 July; 347:233 – 239.
3. Schrag S, Phil D, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, Revised Guidelines from CDC. *MMWR*. Revised recommendations and reports. August 16, 2002; 51: 1-22.
4. Cheng P, Chueh H. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in subsequent pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2008;111:704 – 709.
5. Schuchat A, Zywicki S. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000 Jan;105.
6. Schroeder EA, Petrou S, Balfour G, Edamma O, Heath PT. On behalf of the Health Protection Agency Group B Streptococcus Working Group. The economic costs of Group B Streptococcus (GBS) disease: prospective cohort study of infants with GBS disease in England. *Eur J Health Econ* 2009; 10:275–285.
7. http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/colombia_statistics.html#0. Estadísticas sanitarias mundial 2009.
8. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, Gershman K, Schaffner W, Petit S, Zansky SM, Morin CA, Spina NL, Wymore K, Harrison LH, Shutt KA, Bareta J, Bulens SN, Zell ER, Schuchat MS, Schrag SJ, Phil D. Evaluation of Universal antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med* 2009: 326-36.
9. Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk Factors for Group B Streptococcal Genitourinary Tract Colonization in Pregnant Women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1246–52.
10. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ, Phil D. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. 2008 May, *JAMA*; 299.

11. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-1246
12. Hamada S, Vearncombe M, Mcgeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: Incidence, presentation, and mortality. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, January 2008; 21: 53–57
13. Poyart C, Réglie-Poupet H, Tazi A, Billoët A, Dmytruk N, Bidet P, Bingen E, Raymond J, Trieu-Cuot P. Invasive Group B Streptococcal Infections in Infants, France. *Emerging Infectious Diseases*. October 2008;14:1647-49.
14. Verani JR, Schrag SJ. Group B Streptococcal Disease in Infants: Progress in Prevention and Continued Challenges. *Clin Perinatol* 2010;37: 375–392.
15. Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, Mistou MY, Khun H, Mechler C, Tardieux I, Trieu-Cuot P, Lecuit M, Poyar C. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *The Journal of Experimental Medicine*. Octubre 2010.
16. Cortés H. Prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo, ¿Es necesaria en nuestro medio? *Revista Colombiana de Obstetricia y ginecología* 2005;56.
17. Daniels J, Gray J, Pattison H, Roberts T, Edwards E, Milner P, Spicer L, King E, Hills RK, Gray R, Buckley L, Magill L, Elliman N, Kaambwa B, Bryan S, Howard R, Thompson P, Khan KS. Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2009;13.
18. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292–4.
19. Ansong AK, Smith PB, Benjamin DK, Clark RH, Li JS, Cotten M, Mangum B, Garges HP, Benjamin DK. Group B streptococcal meningitis: Cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Human Development* 2009;85; S5–S7.
20. Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca S. Prevalence of Maternal group B Streptococcal Colonization and Related Risk Factors in a Brazilian Population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006;10:242-246.
21. Valdés E, Pastene C y cols. Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) durante el embarazo pesquisando en medio de cultivo selectivo. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*. 2004;69:132 – 135.

22. Tamariz J, Obregón M y cols. Colonización vaginal y anorectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arsobispo Loayza. *Revista de Medicina Heredia*. 2004;15:144 – 150.
23. Díaz de R T, Nieves B y Vegas L. Colonización vaginoanorrectal por *Streptococcus* del grupo B en mujeres embarazadas con complicaciones ginecoobstétricas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2002;22:1 – 13.
24. Dibartolomeo S, Gentile M. *Streptococcus agalactiae* en embarazadas. Prevalencia en el Hospital Nacional Alejandro Posadas. *Revista Argentina de Microbiología*. 2005;37:142 – 144.
25. Duque CM, Gómez B, Uribe OI, Gutiérrez M, Ruiz E, Leudo GA, Montiel SS. Comparación de métodos para la recuperación y determinación de la prevalencia de *Streptococcus agalactiae* en mujeres gestantes de Medellín. *Infectio*. 2010; 14(2): 105-111
26. Abril I, Fama M, Ospina B. Reevaluación del estado de colonización por *Estreptococo* del grupo B en madres e hijos al momento del parto. *Rev Ces Medicina* 1999;13:44 – 46.
27. Restrepo A, Serna L, Vanegas C, et al. Prevalencia del *Streptococcus Agalactiae* en gestantes con factores de riesgo y sus recién nacidos. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. 2002. *Infectio* 2002;7.
28. González CP, Gonzalez JE. Prevalencia de *Estreptococo B* hemolítico en mujeres embarazadas de alto riesgo en el Hospital Simón Bolívar de Bogotá. *UCIN* 2001;2.
29. Restrepo N, Alarcón C, Reveiz L, Morales O, Martínez O, Isaza M., Torrado E, Núñez F, Téllez C, Martínez L, Otálora M, Morales J, Muñetones N, Montealegre A., Paternina R, Cabas R, Rodríguez E, Campo M, Matheus M.E, Robayo M.P. Prevalencia de la Colonización Vaginal y Rectovaginal por *Estreptococo* del Grupo B en Gestantes Usuarias de la Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia. *Rev.Medica.Sanitas* 2009, 12 (4): 8-15.
30. Rojas Arias JL, Pérez Pérez MP, Otálora EP. Prevalencia del *Streptococcus B* en el Tracto Genital Inferior en Embarazadas entre 35 y 37 Semanas. Hospital De San José. *Medicina y Cirugía*. 2010; 19.
31. Núñez Martínez AF, Alarcón C, Herrera Méndez M, Restrepo N. Infección Perinatal por *Estreptococo* del Grupo B. Línea de Investigación en Salud Sexual y Reproductiva Clínica Colsanitas Investigación requisito para el postgrado en Medicina Materno Fetal. Universidad del Rosario. 2009

32. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 188–94.
33. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case–control study. *BMJ* 2002;325:308.
34. Hakansson S, Kallen K. High maternal body mass index increases the risk of neonatal early onset group B streptococcal disease. *Acta Pædiatrica* 2008; 97:1386–1389.
35. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 1996;1:CD000115.
36. Centelles-Serrano MJ, Pérez-Moreno MA, Llovet-Lombarte MI, Cortell-Ortola M, Jardí-Baiges AM, Buj-González JJ. Impacto de la investigación sistemática de estreptococo del grupo B en orina en la identificación de gestantes colonizadas. *EnfermInfeccMicrobiolClin*.2009;27:394–398
37. Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening and reporting – Connecticut, Georgia and Minnesota, 1997–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:426–8.
38. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, Gershman K, Schaffner W, Petit S, Zansky SM, Morin CA, Spina NL, Wymore K, Harrison LE, Shutt KA, Bareta J, Bulens SN, Zell ER, Schuchat MA, Schrag SJ, Phil D. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 25.
39. *Quinlan JD, Hill DA, Maxwell BD, Boone S, Hoover F, Lense JJ.* The Necessity of Both Anorectal and Vaginal Cultures for Group B Streptococcus Screening During Pregnancy. *J Fam Pract* 2000; 49:447-448
40. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MO, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. *Pediatrics* 2000;105;21-26
41. Eisenberg E, Craig AS, Gautam S, Khalil MM, Shaktour B, Schaffner W, Griffin MR. Identifying New Barriers to Early Onset Group B Streptococcal Disease Prevention. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005 June;24.
42. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, Rappuoli R. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol*. 2006 December ; 4: 932–942.

43. Natarajan G, Johnson IR, Zhang F, Chen KM, Worsham MJ. Real-Time Polymerase Chain Reaction for the Rapid Detection of Group B Streptococcal Colonization in Neonates. *Pediatrics*. 2006 July ; 118: 14–22.

