



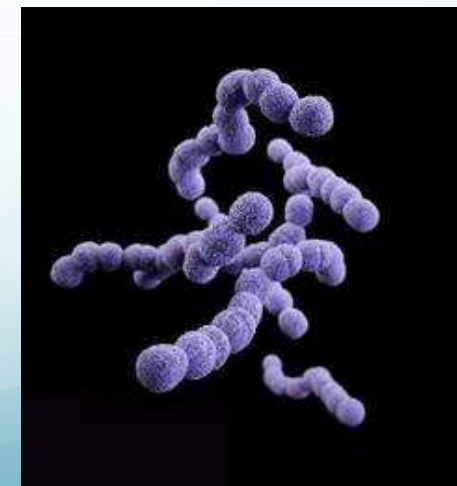
Por un niño sano
en un mundo mejor

8^a Congreso Argentino de Infectología Pediátrica

Streptococcus agalactiae ¿Qué modificó la profilaxis?



Dra Cecilia Enfechaque neonatóloga, infectóloga
UCIN Hospital de Niños R Gutiérrez



Streptococcus agalactiae (EGB)

- El EGB es colonizante asintomático del aparato digestivo humano y del tracto genital de la mujeres
- En la mujer embarazada puede causar corioamnonitis, endometritis e infección urinaria
- Produce en el RN sepsis precoz (<7días), tardía (hasta 3 m) y muy tardía (>3 m)
- 20% (10 a 40%) de las embarazadas son portadoras en recto y/o vagina al final del embarazo. Mayor frecuencia en raza negra. Argentina portación de los últimos años 4 a 8%
- Con madre colonizada con EGB 50 a 70% de los RN se colonizan y de ellos sólo el 1 a 2 % se enferma

EGB

- Es el microorganismo más frecuente de sepsis neonatal (75% causa sepsis precoz)
- El mayor porcentaje de infecciones se da en RNT pero el riesgo es mayor en RNPreterm <2000 g
- El factor de riesgo más importante es la colonización materna (35% riesgo), además corioamnionitis (19%), RPM > 18 hs (19%), bacteriuria por EGB (4.3%), hijo anterior con sepsis por EGB (1,3%)
- Tasas de infección precoz :

USA	0.34-0.37/ 1000 nac vivos
Europa	0.5-1.9
Argentina	0.3-1.3
Sudáfrica	1.21
- Letalidad 5 a 10%

Prevención sepsis por EGB

- **Profilaxis ATB intraparto (PAI): de elección Penicilina, Ampicilina y Cefalosporinas 1º gen. En alergia a Penicilina, Clindamicina o Vancomicina**
- **USA 1996: PAI en embarazadas con factores de riesgo**
2002: screening universal para EGB 35-37 sem gestación
y PAI a las que presenten hisopados positivos
- **Argentina 2004: PAI en embarazadas con factores de riesgo**
2008: screening universal embarazadas y PAI las que
presentan hisopados positivos

A partir del uso de la PAI para la prevención de la sepsis precoz por EGB

- Disminuyó la incidencia de sepsis neonatal precoz por EGB?
- Se modificó la epidemiología de la sepsis neonatal precoz?
- Se modificó la epidemiología de la sepsis neonatal tardía?
- Se alteron los patrones de resistencia de los microorganismos más frecuentemente involucrados en la sepsis neonatal?

FIGURE 1. Incidence of early- and late-onset invasive group B streptococcal (GBS) disease — Active Bacterial Core surveillance areas, 1990–2008, and activities for prevention of GBS disease

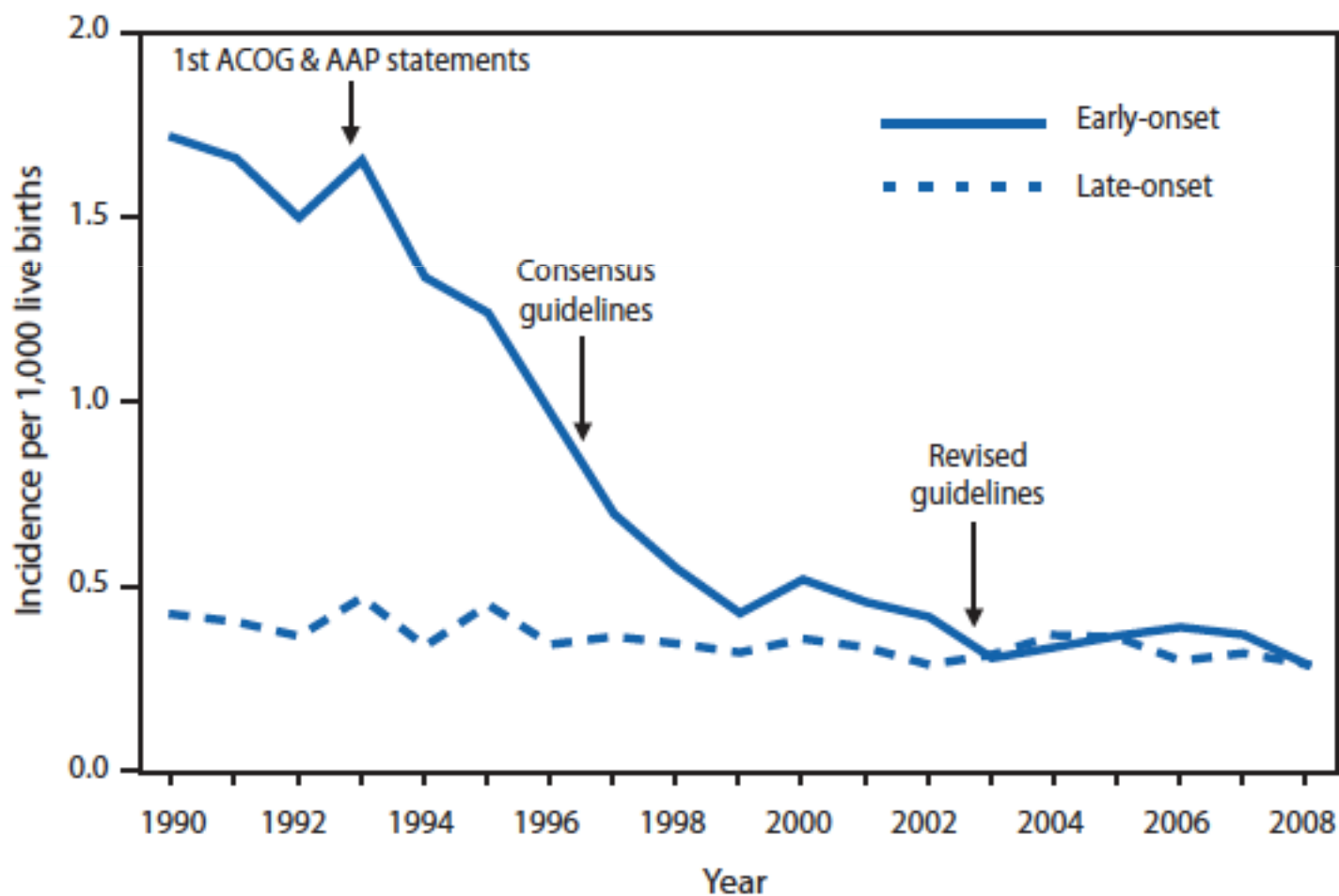
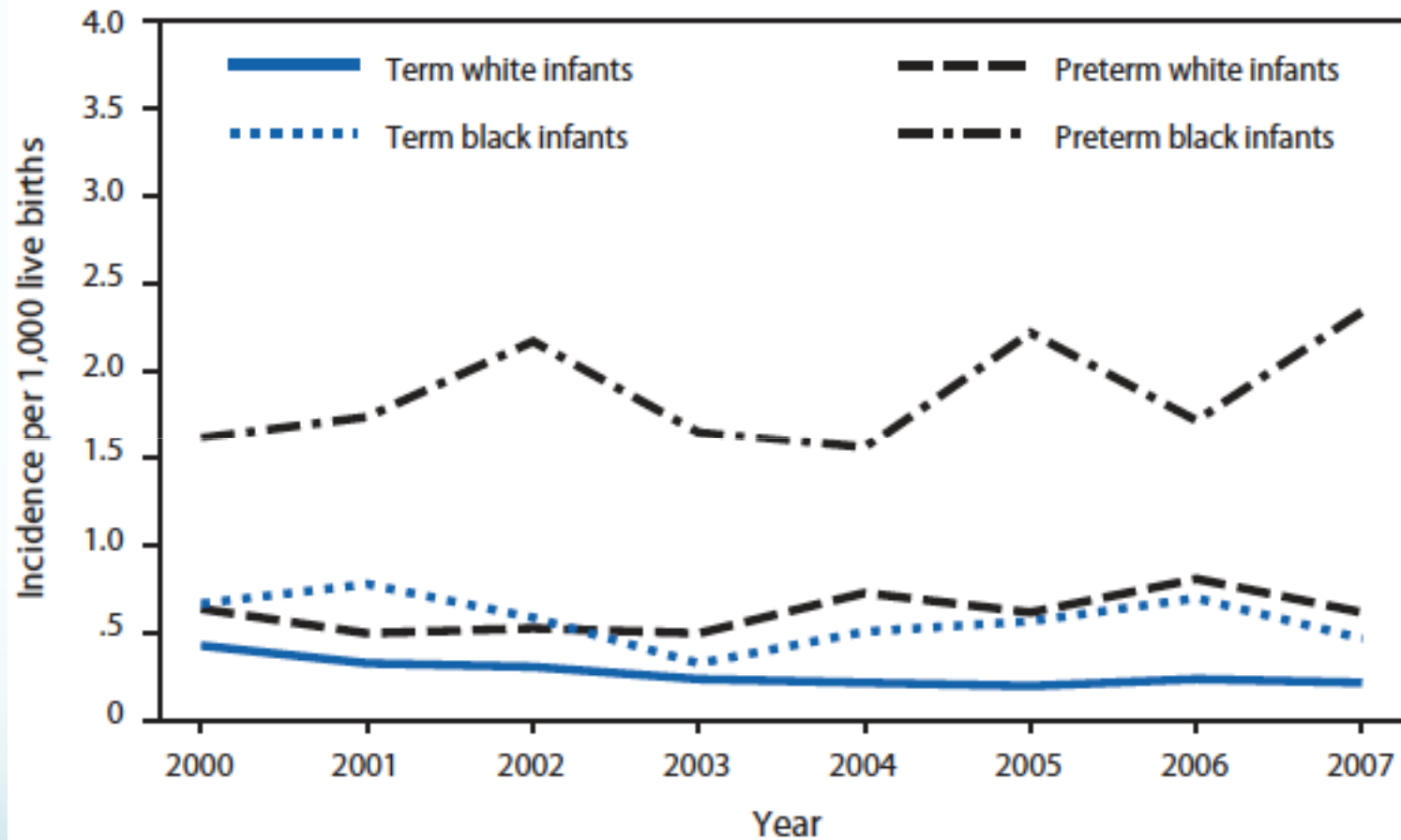


FIGURE 4. Incidence of early-onset invasive group B streptococcal disease, stratified by race and term — Active Bacterial Core surveillance areas, 2000–2007



Source: Adapted from CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. MMWR 2009;58:109–12.

**Tabla 1. Incidencia y etiología de los casos de sepsis precoz en dos períodos.
Hospital Clínico Universidad Católica de Chile**

	1995-1996	2001-2004
n/ n° partos	13/5.170	9/9.002
Incidencia* (x/1.000 RNV)	2,5	1,0
Etiología	<i>Streptococcus agalactiae</i> 54% **	<i>Streptococcus agalactiae</i> 11%
	<i>Escherichia coli</i> 0%	<i>Escherichia coli</i> 22%
	<i>Listeria monocytogenes</i> 2%	<i>Listeria monocytogenes</i> 11%
* valor-p = 0,027; ** valor-p = 0,01. RNV= recién nacidos vivos		

**Tabla 2. Número de casos y etiología de sepsis tardía en dos períodos.
Hospital Clínico Universidad Católica de Chile**

	1995-1996	2001-2004
N ° de casos	32	37
Etiología	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-) 59%	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-) 49%
	<i>Staphylococcus aureus</i> 34%	<i>Candida albicans</i> 16%
		<i>Staphylococcus aureus</i> 5,4%

Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the NICU in the Era of intrapartum Antibiotic Prophylaxis

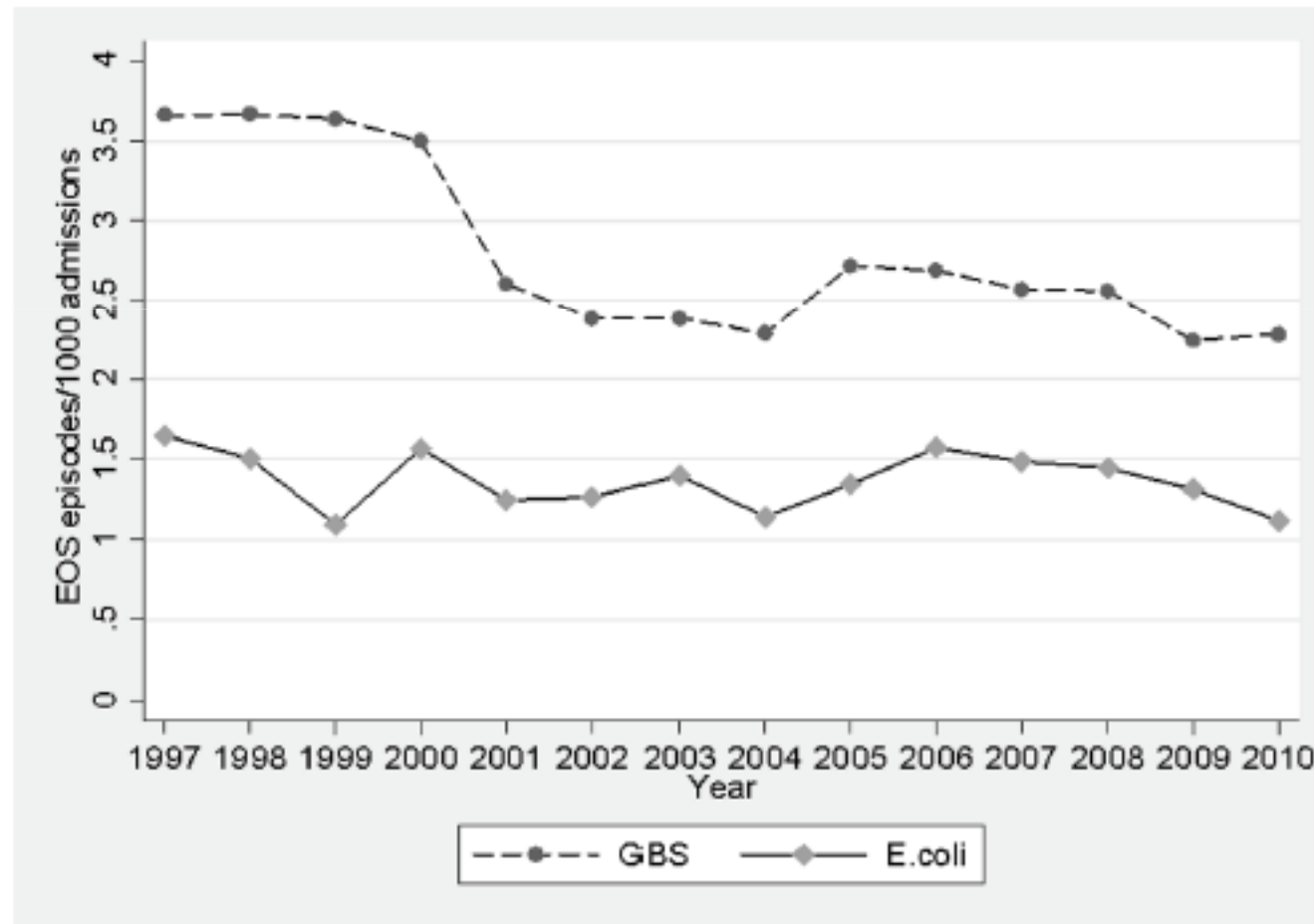
Bausserman M, Laughton M et al. P Infec Dis J 2014; March 32 (3): 208-18

- Estudio observacional retrospectivo de 322 UCIN 1997-2010
- Se investigaron 2 períodos 1997-2001 v 2002-2010
- Se analizaron los siguientes factores de riesgo: EG, raza, Apgar, ARM, exposición a corticoides y ATB prenatales y modo de parto
- Se estudiaron 716407 RN admitidos a UCIN. Sepsis 4996 RN

Sepsis	EGB	E coli	P
% admisiones	0.4%	0.3%	
EG sem	38	30	< 0.001
Peso Nac	2927	1356	< 0.001
Exp ATB	25%	55%	< 0.001

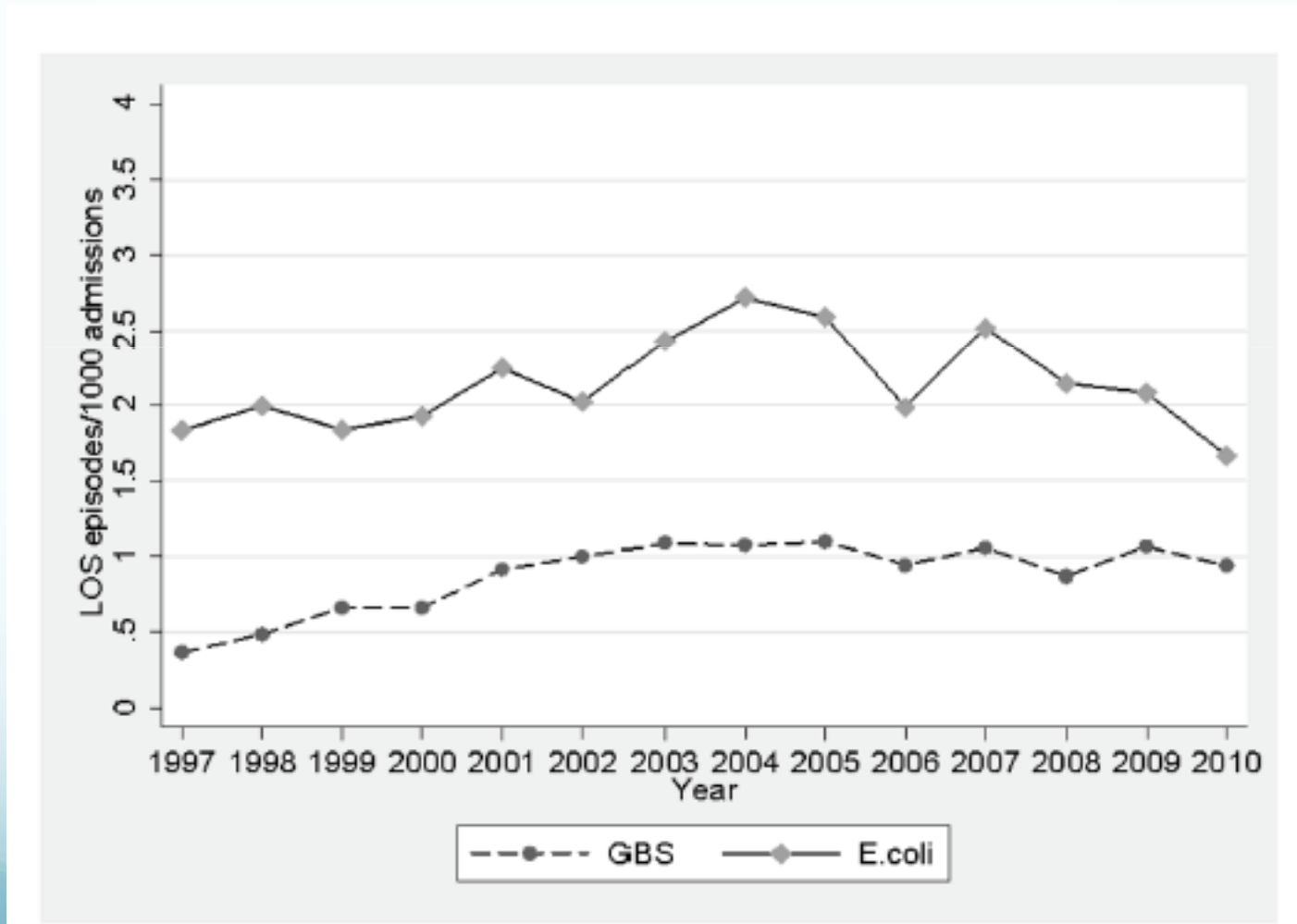
Incidencia de Sepsis Precoz por E coli y EGB

Bausserman P Infect Dis 2013



Incidencia de sepsis tardía por E coli y EGB

Bausserman P Infect Dis 2013



Sitio de infección de SP y ST

Bausserman P Infect Dis 2013

	Early-onset SBI, n (%)		Late-onset SBI, n (%)	
	GBS	<i>E. coli</i>	GBS	<i>E. coli</i>
n	1869	971	663	1522
Blood	1839 (98)	956 (98)	626 (92)	1344 (86)
Urine	5 (<1)	9 (<1)	13 (2)	174 (11)
CSF	6 (<1)	4 (<1)	11 (2)	32 (2)
Blood & urine	4 (<1)	0 (0)	1 (<1)	6 (<1)
Blood & CSF	15 (<1)	2 (<1)	31 (5)	5 (<1)

Mortalidad de los RN con SP y ST por E coli y EGB en dos períodos

Bausserman P Infect Dis 2013

	Early-onset SBI, n (%)		Late-onset SBI, n (%)	
	GBS	<i>E. coli</i>	GBS	<i>E. coli</i>
Mortality	72/1751 (4)	86/882 (10)	41/584 (7)	184/1307 (14)
1997–2001	17/381 (4)	14/156 (9)	3/71 (4)	16/212 (8)
2002–2010	55/1370 (4)	72/726 (10)	38/513 (7)	168/1095 (15)

Tasas de sepsis tardía en dos períodos

Bausserman P Infect Dis 2013

Períodos	EGB	E coli
1997-2001	0.8/ 1000 adm	2.2/ 1000 adm
2002-2010	1.1/ 1000 adm	2.5/ 1000 adm
p	OR 1,67 p <0,001	no significativo

Conclusiones

Bausserman P Infect Dis 2013

- La incidencia de SP por EGB disminuyó después de la aplicación de la PAI
- No se observaron cambios en las tasas de SP por E coli
- Se observó un aumento de la incidencia de ST en el último período (desplazamiento por PAI?, aumento de la vulnerabilidad de RN más prematuros?)
- La mortalidad por ST se incrementó en el último período (por la supervivencia de RN muy prematuros y de muy bajo peso?)

Risk factors for Invasive Early Onset E coli Infections in the era of Widespread Intrapartum Antibiotic Use Schrag S et al. Pediatrics 2006; vol 18, N2

- Estudio retrospectivo caso control en 33 hospitales, 1997-2001
- **Resultados:** 132 casos <37 sem 67% expuestos a PAI 53%
E coli R a Ampic 59% mortalidad 16%
- **F de riesgo significativos** (analisis multivariado)
 - Prematurez <33sem
 - RPM y fiebre materna intraparto
- **No se encontró evidencia de que el uso de PAI aumente el riesgo de SP por E coli y de SP por E coli R a Ampicilina**
- **70% de eficacia de la PAI para disminuir la SP en RNT**

Análisis uni y multivariado de los factores de riesgo para SP por E coli

Schrag S et al. Pediatrics 2006; vol 18, N2

TABLE 3 Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors for Early-Onset, Invasive *Escherichia coli* Sepsis Based on a Comparison of Case and Control Subjects

Characteristic	Proportion of Control Subjects Exposed (n = 1212), %	<i>E coli</i> (n = 132)			Ampicillin-Resistant <i>E coli</i> (n = 68)		
		Proportion of Case Subjects Exposed, %	OR (95% CI)	aOR ^a (95% CI)	Proportion of Case Subjects Exposed, %	OR (95% CI)	aOR ^a (95% CI)
Intrapartum antibiotic prophylaxis	25.1	53.0	3.4 (2.3–4.9)	1.2 (0.7–2.0) ^b	55.9	3.8 (2.3–6.2)	1.2 (0.6–2.6) ^b
Intrapartum antibiotic prophylaxis for >4 h before delivery	15.9	37.4	3.2 (2.1–4.7)	0.8 (0.5–1.5) ^b	45.2	4.4 (2.6–7.4)	1.1 (0.5–2.4) ^b
Exposure to intrapartum penicillin or ampicillin prophylaxis	21.9	40.2	2.4 (1.7–3.5)	0.9 (0.5–1.6) ^b	44.1	2.8 (1.7–4.6)	0.9 (0.4–2.0) ^b
Exposure to ≥2 doses of intrapartum penicillin or ampicillin prophylaxis	11.9	25.0	2.5 (1.6–3.8)	0.8 (0.4–1.4) ^b	29.4	3.1 (1.8–5.4)	0.7 (0.3–1.7) ^b

^a aORs reflect the strength of association between the variable of interest and the outcome, controlling for other factors of importance.

^b These terms did not remain in the final multivariate models; the aORs reported reflect values when these terms were forced individually into the final model.

Early Onset Neonatal Sepsis: The burden of GBS and E coli continues

Stoll B, Hansen A et. Pediatrics Vol127 N5 May 2011

- Estudio prospectivo de vigilancia de la SP en E K Schrider National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network
- 396586 partos (2006-2009) **Sepsis Precoz** 0,98/1000 nac vivos
- **EGB** 0,41/1000 nac vivos **E coli** 0,28/1000 nac vivos
- Tasas de E coli más altas en Pret <1500g (5,09 v 2,08)
1500-2000g (0,58 v 0.35)
- 4 a 6% meningitis, más frecuente en E coli
- Todos los EGB S Penic y Ampic, 46% R Eritro, 20% R a Clinda

Patógenos asociados con Sepsis Precoz y Tardía

Stoll B, Hansen A et al. Pediatrics Vol127 N5 May 2011

TABLE 1 Pathogens Associated With EOS and EOM

Pathogen	EOS ^a		EOM ^b	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gram-positive	231	62	8	50
GBS	159	43	3	19
Viridans group streptococci	20	5	2	13
<i>S aureus</i> ^e	9	2	1	6
Enterococci	10	3	1	6
Group A streptococci	9	2	—	—
Coagulase-negative staphylococci ^d	3	<1	—	—
Other Gram-positive ^e	21	6	1	6
Gram-negative	137	37	8	50
<i>E coli</i>	107	29	7	44
Haemophili	11	3	—	—
Other Gram-negative ^f	19	5	1	6
Fungi	2	<1	—	—
<i>Candida albicans</i>	2	<1	—	—
Total	370	100	16	100

Tasas de Sepsis Precoz por Peso de nacimiento

Stoll B, Hansen A et. Pediatrics Vol127 N5 May 2011

TABLE 2 Rates of EO Infections per 1000 LBs According to Birth Weight

	BW, g			All
	401–1500 ^a	1501–2500	>2500	
All	10.96	1.38	0.57	0.98
GBS	2.08	0.38	0.35	0.41
<i>E coli</i>	5.09	0.54	0.07	0.28

Early Onset Neonatal Sepsis: The burden of GBS and E coli continues

Stoll B, Hansen A et al.
Pediatrics Vol 127 N5 May 2011

- E coli 78% r a Ampic, 4% R a Genta, 3% R a Cefalo 3° gen
- La R a Ampic no fue más frecuente en madres que recibieron PAI
- 53% de las madres con RN con SP recibieron PAI
- Solo 67% de las madres con RNT con SP tenían hecho el screening con hisopado vaginorectal
- El resultado del hisopado materno fue negativo en 81% de los RNT y en 26% de los RNPrent con SP
- Sólo 76% de las madres con bacteriuria por EGB o con hisopados positivos y 66% de las madres con colonización desconocida y factores de riesgo recibieron PAI

Resumiendo

- La PAI resultó efectiva para disminuir la sepsis precoz por EGB
- No se observaron cambios en las tasas de SP por E coli
- Se observó un aumento de la incidencia de ST por EGB y de la ST en general (desplazamiento por PAI?, aumento de la vulnerabilidad de RN más prematuros?)
- No se encontró evidencia de que el uso de PAI aumente el riesgo de SP por E coli y de SP por E coli R a Ampicilina

Pero....

- Todavía es importante la carga de enfermedad por EGB y durante los últimos años no han seguido descendiendo las tasas de S Precoz
 - Poca adherencia a las guías?
 - madres con hisopados negativos que tuvieron RN con SP cultivos falsos negativos? adquisición posterior del EGB?
- Se han encontrado algunos aislamientos de EGB con aumento de la CIM para Penicilina y Ampicilina

Por lo tanto debe seguir manteniéndose una estricta vigilancia sobre la epidemiología de la sepsis neonatal y la sensibilidad de los microorganismos involucrados

Muchas gracias

