



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

VARIABILIDAD DEL RESULTADO DEL CULTIVO PARA
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE ENTRE LA SEMANA 35-37 DE
GESTACIÓN Y EL PARTO

Isabel Navarri Ramos

Barcelona 2020

Salut/

 **Germans Trias i Pujol**
Hospital

 **IGTP** 
Institut de Recerca Germans Trias i Pujol

TESIS DOCTORAL

*Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva
i Salut Pública*

VARIABILIDAD DEL RESULTADO DEL CULTIVO PARA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* ENTRE LA SEMANA 35-37 DE GESTACIÓN Y EL PARTO

TUTORES DE LA TESIS

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Dr. Emili Pérez Picañol

DIRECTORES DE LA TESIS

Dra. Gema Fernández Rivas

Dra. Sandra Cabrera Jaime

Dr. Miguel Ángel Luna Tomás

DOCTORANDA

Isabel Navarri Ramos

Lo mejor es enemigo de lo bueno

Voltaire

AGRADECIMIENTOS

Sin duda debo mi más sincera gratitud a mis tres directores por acompañarme en este camino: **Dra. Gema Fernández Rivas, Dra. Sandra Cabrera Jaime y Dr. Miguel Ángel Luna Tomás** por los que siento una admiración inconmensurable. Por creer, apoyar y ayudarme a nadar contra la marea con sus aportaciones, accesibilidad y su tiempo.

Dr. Emili Pérez Picañol por mostrarme que un trabajo no es simple o insignificante si es impecable y se defiende con pasión.

Dr. Rodrigo Gonzalo de Liria por su amabilidad cuando sin dudarlo, confió en mí trabajo y tomó el relevo del Dr. Pérez Picañol.

A mis compañeras y amigas por el apoyo inestimable para superar todos los desafíos de la investigación y del día a día: **Laura Tarrats e Isabel Páez**. Así como a todos los compañeros de sala de partos que contribuyeron en el estudio: **Ana Ibáñez, Eva Gilaberte, Virginia Rubio, Loli Rodríguez, Meritxell Nos, Manela Sánchez y Juan Carlos Ríos**.

A **Dolors Roca, Dra. Matas y Dr. Ausina** por creer en el proyecto, apoyarlo y alentarme.

Dra. Anabel Fernández y Dr. Sergio Alonso por su apoyo y contribución en el momento oportuno, preciso e indispensable.

A **mis padres**, mis pilares, fuertes en valores, amor, confianza y apoyo incondicional de mi vida.

A todos los que de un modo u otro caminaron a mi lado. Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN/BACKGROUND.....	23
2. INTRODUCCIÓN.....	31
2.1 GENERALIDADES: <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> O ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍ - TICO DEL GRUPO B.....	33
2.2 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	38
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	50
2.3.1 Incidencia de la colonización por SGB durante la gestación.....	50
2.3.2 Incidencia de la sepsis neonatal precoz.....	54
2.3.3 Registro estadístico del HUTIP.....	55
2.3.3.1 Datos estadísticos Servicio de Microbiología.....	55
2.3.3.2 Estadística Servicio de Obstetricia y ginecología.....	59
2.3.3.3 Datos estadísticos del Servicio de Pediatría.....	60
2.3.3.4 Datos estadísticos ALPACC.....	60
2.4 INFECCIÓN POR <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i>	61
2.4.1 Mecanismo de transmisión del SGB.....	61
2.4.2 Sepsis neonatal precoz y tardía	62
2.4.2.1 Definición de Riesgo de infección y sepsis neonatales	62
2.4.2.2 Clasificación de la infección neonatal.....	62
2.4.2.3 Manifestaciones clínicas de infección neonatal precoz	64
2.4.3 Infección o fiebre puerperal.....	65
2.4.3.1 Definición infección puerperal.....	65
2.4.3.2 Manifestaciones de la infección puerperal.....	65
2.5 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN POR SGB.....	69
2.5.1 Factores de riesgo para la infección neonatal precoz.....	69

2.5.2	Factores de riesgo Materno	71
2.5.3	Factores protectores de la infección por SGB.....	75
2.5.3.1	Cadena epidemiológica.....	75
2.5.3.2	Lactancia materna	75
2.5.3.3	Contacto piel con piel de inicio precoz.....	77
2.5.3.4	Vérnix caseosa.....	77
2.5.3.5	Bilirrubina	78
2.5.3.6	Parto en el agua.....	79
2.5.3.7	Allium Sativum. Alicina de ajo.....	81
2.5.3.8	Vaginal Seedind / siembra vaginal.....	83
2.6	PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SEPSIS NEONATAL PRECOZ.....	84
2.6.1	Detección del SGB. Estrategias de cribado.....	84
2.6.1.1	Cribaje de tercer trimestre.....	84
2.6.2	Estrategias actuales prevención (protocolo cribado)	86
2.6.2.1	Inclusión en el cribado.....	86
2.6.2.2	Exclusión en el cribado.....	87
2.6.2.3	Tratamiento de las gestantes con cribado para SGB positivo (además de las gestantes de riesgo)	87
2.6.3	Validez de los resultados.....	87
2.6.4	Estrategias de cribado en otros países.....	88
2.6.5	Protocolo de atención y acompañamiento al nacimiento. Generalitat de Catalunya.....	91
2.6.5.1	Protocolo parto en casa Catalunya. Recomendaciones.....	91
2.6.6	Profilaxis antibiótica intraparto para la prevención de la SNP por SGB.....	92

2.6.6.1	Indicación de profilaxis antibiótica intraparto.....	93
2.6.6.2	Contraindicación de la profilaxis antibiótica intraparto.....	93
2.6.7	Actuación frente a la infección neonatal.....	95
2.6.7.1	Riesgo de infección.....	95
3.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	97
3.1.	PLANTEAMIENTO.....	99
3.2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	100
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	101
4.1.	HIPÓTESIS.....	103
4.2.	OBJETIVOS.....	103
4.2.1	Objetivo principal.....	103
4.2.2	Objetivos secundarios.....	103
5.	METODOLOGÍA.....	105
5.1.	ÁMBITO ESTUDIO.....	107
5.2.	DISEÑO.....	107
5.3.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	107
5.4.	TAMAÑO MUESTRAL.....	108
5.5.	SELECCIÓN DE LA MUESTRA. TÉCNICA DE MUESTREO	108
5.5.1.	Criterios de inclusión	108
5.5.2.	Criterios de exclusión.....	109
5.6.	INTERVENCIÓN. VARIABLES DE ESTUDIO.....	109
5.6.1	Variable resultado.....	109

5.6.2	Variables principales.....	109
5.6.3	Variables secundarias.....	110
5.7	INSTRUMENTACIÓN Y MÉTODOS	111
5.8	TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN DE SGB... ..	112
5.8.1	Cultivo de exudado vagino-rectal para SGB.....	112
5.8.2	PCR proteína C reactiva.....	113
6.	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	115
6.1.	COORDINACIÓN CON INVESTIGADORES DE CAMPO.....	117
6.1.1.	Protocolo del estudio.....	117
6.1.2.	Algoritmo del estudio.....	118
6.2.	CAPTACION E INCLUSIÓN.....	119
6.3.	INTERVENCIÓN.....	119
6.4.	DESARROLLLO DEL ESTUDIO. CRONOGRAMA.....	119
6.5.	RECOGIDA DE DATOS.....	119
6.6.	ASPECTOS ÉTICOS.....	121
6.6.1.	Viabilidad y aprobación del estudio.....	121
6.6.1.1.	Aprobación CEIC.....	121
6.6.1.2.	Consentimiento Informado.....	122
6.6.2.	Confidencialidad.....	13
6.6.3.	Financiación.....	123
6.6.4.	Becas y premios.....	123
6.6.5.	Conflictos de interés.....	123

7. ANALISIS DE DATOS	125
7.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	127
7.2. CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	128
7.2.1. Logaritmo predictivo portadora de SGB. Proceso estadístico.....	128
8. RESULTADOS	131
8.1. DESCRIPCIÓN DE LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	133
8.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.RESULTADOS GLOBALES.....	134
8.2.1. Características generales.....	134
8.3. ESTUDIO DE LA MODIFICACIÓN DEL CULTIVO PARA SGB Y LAS VARIABLES SELECCIONADAS.....	137
8.3.1. Factores influyentes en el cambio del resultado del cultivo de SGB.....	137
8.3.2. Estudio de la modificación del resultado del cultivo para SGB en relación con las variables estudiadas.....	138
8.3.3. Modelo Multivariante (LOGIT): Factores de riesgo del cambio de resultado.....	158
8.4. ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA POSITIVIDAD DEL CULTIVO SGB.....	162
8.4.1 Prevalencia de gestantes con <i>Streptococcus agalactiae</i> positivo.....	163
8.4.2 Análisis Bivariante de los factores.....	163
8.5. ESTUDIO DEL PERFIL DE GESTANTE CON CULTIVOS POSITIVOS PARA SGB Y LAS VARIABLES SELECCIONADAS.....	166
8.6. MODELO MULTIVARIANTE (LOGIT): FACTORES DE RIESGO DEL CAMBIO DE RESULTADOS.....	180
9. DISCUSIÓN	195
9.1. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	197

9.2. HALLAZGOS Y CONTRASTE DE HIPÓTESIS.....	198
9.2.1.Variabilidad del resultado del cultivo	198
9.2.2.Factores influyentes en un resultado positivo por <i>SGB</i>	201
9.2.3.Modelo Multivariante LOGIT para la predisposición a <i>SGB</i> positivo.....	202
9.3. DISCUSIÓN EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTE VARIABLES ESTUDIADAS.....	203
9.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	209
9.5. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	209
9.6. FUTURO EN LA PREVENCIÓN DEL SGB.....	211
10. CONCLUSIONES	217
11. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	221
12.ANEXOS.....	223
ANEXO I. HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO.....	225
ANEXO II: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	227
ANEXO III: PARRILLA RECOGIDA DE DATOS.....	228
ANEXO IV: COMITÉ DE ETICA HUGTIP	229
ANEXO V: PERMISOS Y APROBACIONES DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA Y DEL CENTRO	231
13.BIBLIOGRAFÍA.....	233

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasas de colonización de SGB según autor como otra fuente de referencia.....	53
Tabla 2. Porcentaje de cultivos con SGB positivo en relación con el total de cultivos analizados entre los años 2014-19.....	55
Tabla 3. Número de partos en el HUGTiP durante los años 2014-2019	59
Tabla 4. Datos numéricos ALPACC patos y cultivos para SGB.....	60
Tabla 5. Características clínicas de la infección por SGB	64
Tabla 6. Indicaciones y no indicaciones para la profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la enfermedad por Streptococcus agalactiae de inicio temprano. CDC 2010.....	94
Tabla 7. Variabilidad en el resultado de los cultivos en relación al total de la muestra estudiada.....	137
Tabla 8. Relación entre el resultado del primer cultivo y el resultado del segundo cultivo.....	137
Tabla 9. Análisis relación entre modificación del resultado del cultivo con: semanas de gestación, edad, peso inicial y final, talla, IMC inicio y final, tiempo entre cultivos, variación peso e IMC.....	139
Tabla 10. Prueba Mann-Whitney.....	140
Tabla 11. Asociación entre la modificación del cultivo y las semanas de gestación.....	141
Tabla 12. Asociación entre la modificación del cultivo y el IMC agrupado.....	142
Tabla 13. Asociación entre la modificación del cultivo y la paridad, etnia y raza.....	143
Tabla 14. Asociación entre la modificación de los cultivos y la diabetes y su tratamiento.....	144
Tabla 15. Asociación modificación cultivo y diabetes gestacional y pregestacional.....	145
Tabla 16. Resumen del total de cultivos positivos para SGB y sus resistencias a los antibióticos.....	146

Tabla 17. Resumen de los cultivos que han modificado su resultado y la existencia de resistencia a antibióticos.....	146
Tabla 18. Modificación del resultado del cultivo.....	147
Tabla 19. Asociación entre la modificación del cultivo y las resistencias a los antibióticos.....	148
Tabla 20. Modificación de los cultivos y resistencia a los antibióticos II.....	149
Tabla 21. Asociación entre la modificación del cultivo y antecedentes de un resultado positivo para SGB y/o antecedentes de sepsis neonatal precoz en una gestación anterior.....	150
Tabla 22. Modificación del cultivo en relación con la antigüedad de éstos.....	152
Tabla 23. Relación entre antigüedad de los cultivos y los resultados del primer y segundo cultivo.....	152
Tabla 24. Variabilidad de los cultivos y antigüedad superior a 5 semanas.....	152
Tabla 25. Asociación entre la modificación del resultado del cultivo y cultivo con una antigüedad de más de 5 semanas.....	153
Tabla 26. Modificación del cultivo e ITS y tipo de ITS.....	154
Tabla 27. Asociación entre la modificación del cultivo y la sospecha de contaminación neonatal y su motivo.....	156
Tabla 28. Tablas variables significativas para creación modelo LOGIT riesgo cambio resultado.....	161
Tabla 29. Modificación del cultivo para SGB y Prevalencia de SGB.....	162
Tabla 30. Tabla resumen del análisis bivalente de los factores estudiados.....	163
Tabla 31. Tabla que muestra el análisis de la asociación entre SGB positivo y la variable paridad (primer cultivo).....	167
Tabla 32. Tabla que muestra el análisis de la asociación entre SGB positivo y la variable paridad (segundo cultivo).....	167
Tabla 33. Tabla obtenida del programa SPSS 20, donde se muestra el análisis entre el resultado del cultivo y la etnia de la gestante participante en el estudio.....	170

Tabla 34. Análisis del resultado del primer cultivo y cultivo positivo en gestación anterior.....172

Tabla 35. Análisis de las infecciones de transmisión sexual y su origen.....174

Tabla 36. Análisis de la antigüedad de los cultivos.....176

Tabla 37. Análisis del primer cultivo en relación con la diabetes gestacional y pregestacional.....177

Tabla 38. Análisis del resultado del segundo cultivo y la diabetes gestacional y pregestacional.....178

Tabla 39. Asociación entre el total de muestras positivas y la presencia de resistencias/sensibilidad a los antibióticos.....179

Tabla 40. Análisis del resultado del segundo cultivo relacionado con diferentes variables para la creación modelo probabilístico.....181

Tabla 41. Resultados del análisis de las variables para la creación de un LOGIT 75% de la muestra total184

Tabla 42. Análisis bivariante para creación modelo destacando las variables significativas.....187

Tabla 43. Variables en la ecuación del modelo LOGIT.....190

Tabla 44. Prueba de Hosmer y Lemeshow agrupando la diabetes gestacional y pregestacional.....191

Tabla 45. Probabilidad pronosticada en relación con la diabetes, IMC inicio y la raza.....192

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pigmento rojo característico de la presencia de SGB.....	33
Figura 2. Medio de agar sangre con colonias que muestran áreas grisáceas, lisas y de bordes definidos.....	34
Figura 3. A partir del Árbol filogenético de los estreptococos basado en comparaciones de secuencias de genes de ARNr	35
Figura 4. Mapa comparativo entre 2013 y 2015 y el aumento exponencial de las bacterias que se tornan resistentes a los antibióticos.....	42
Figura 5. Asociación entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos.	43
Figura 6. Medio que muestra la resistencia de la cepa a la clindamicina y eritromicina.....	45
Figura 7. Incidencia de la sepsis neonatal precoz y tardía del SGB (1990-2008) y la relación con las actividades preventivas propuestas.....	46
Figura 8. Exposición gráfica del beneficio versus el perjuicio de administrar tratamiento antibiótico preventivo para SGB a nivel poblacional.....	47
Figura 9. SGB positivos distribuidos por meses entre los años 2014-19 HUGTiP.....	57
Figuras 10,11 y 12. Cultivos SGB positivos distribución por años y meses 2016-18. HUGTiP. Tiempo de reclutamiento de casos.....	58
Figura 13. Estadística número de partos HUGTiP durante los años 2014-2019 de manera más visual.	59
Figura 14. Tasa de incidencia del VIH, chlamydia, gonococia y sífilis por cada 100.000 habitantes por edad y sexo en Cataluña, 2016.....	74
Figura 15. Cadena epidemiológica y sus eslabones.....	75
Figura 16. Algoritmo de la profilaxis antibiótica para la prevención del SGB durante el parto.....	92
Figura 17. Algoritmo prevención sepsis neonatal del Servicio de Pediatría y Neonatología del HUGTiP.....	96
Figura 18. Instrucciones de la técnica toma cultivos vaginal y rectal.....	117
Figura 19. Algoritmo del protocolo creado para el estudio SGB.....	118
Figura 20. Cronograma del estudio SGB donde se puede observar de modo general el seguimiento realizado.....	119

Figura 21. Algoritmo de las inclusiones y exclusiones al estudio SGB.....	133
Figura 22. Esquema del número cultivos realizados y las semanas a las que llegan al parto.....	135
Figura 23. Relación entre la edad, el peso y el cambio de resultado de los cultivos para SGB.....	140
Figura 24. Resistencia a los antibióticos y cambio de resultado de los cultivos.....	149
Figura 25. Relación entre la modificación del cultivo y antecedentes de positivo para SGB.....	151
Figura 26. Gráfico que muestra la relación entre ITS y la modificación el cultivo para SGB.....	154
Figura 27. Porcentaje de las ITS en relación con el total de las muestras.....	155
Figura 28. Modificación del cultivo y sospecha de infección de manera más gráfica.....	157
Figura 29. Asociación entre los resultados de los cultivos, su modificación y el total.....	162
Figura 30. Gráfico a modo resumen visual del análisis de la paridad en relación con el SGB.....	168
Figura 31. Asociación entre la variable edad y SGB positivo.....	168
Figura 33. Asociación entre edad agrupada (<>35 años) y SGB positivo.....	169
Figura 33. Representación del resultado del segundo cultivo en relación con la etnia/raza.....	171
Figura 34. Gráfico del IMC inicial en relación con el resultado del segundo cultivo.....	171
Figura 35. Gráfico que muestra la asociación entre el IMC agrupado y el SGB.....	172
Figura 36. Gráfico donde se muestra el motivo de sospecha de contaminación neonatal y su origen.....	173
Figura 37. Gráfica de las Infecciones de transmisión sexual y SGB.....	175
Figura 38. Gráfica del análisis de la antigüedad de los cultivos.....	176
Figura 39. La diabetes gestacional y el resultado del primer cultivo.....	178
Figura 40. La diabetes gestacional y el resultado del segundo cultivo.....	178
Figura 41. Las variables estudiadas y la probabilidad de ser positiva para SGB.....	192
Figura 42. Las variables estudiadas y la probabilidad de ser positiva para SGB asociando la diabetes.....	193

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Pediatrics	NN: Neonato
ACLL: Associació Catalana de Llevadores	NICE: <i>National Institute for Clinical Excellence</i>
ACOG: American Congress of Obstetrician and Gynecologist	OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud
ALAPACC: Associació Llevadores Part a Casa Catalunya	PAI: Profilaxis Antibiótica Intraparto
APUA: <i>Alliance for the Prudent Use of Antibiotics</i>	PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polimerase Chain Reaction)
ATB: Antibiótico	PCR-TR: PCR en tiempo real
CDC: Centers for Disease Control and Prevention	RANZCOG: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
CMI: concentración mínima inhibitoria	RCOG: Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos
CPCPIP: Contacto Piel con Piel de Inicio Precoz	RPM: Rotura Prematura de Membranas
ECDC: <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>	SCMIMC: Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica
EEUU: Estados Unidos	SEN: Sociedad Española neonatología
EPC: Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas	SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
EPI: enfermedad pélvica inflamatoria	SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
FUR: Fecha Última Regla	SEMFYC: Microbiología Clínica y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
HTA: Hipertensión arterial	SNP: Sepsis Neonatal Precoz
HUGTIP: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol	SEQ: Sociedad Española de Quimioterapia
ITS : Infección de Transmisión Sexual	SGB: <i>Streptococcus agalactiae</i> o Estreptococo Betahemolítico del grupo B
IHQ: Infección Herida Quirúrgica	SPPS: <i>Statistical Package for Social Science</i>
ITU: Infección del Tracto Urinario	SEN: Sociedad Española de Neonatología
IMC: Índice de Masa Corporal	TEPAL: Fórmula Paridad
NCCLS: <i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>	TV: tacto vaginal
	UK: United Kingdom
	W: weeks, semanas de gestación.

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN

Antecedentes: El *Streptococcus agalactiae* (SGB) es la primera causa de infección bacteriana perinatal de transmisión vertical en el mundo occidental. Existe controversia respecto al protocolo de screening y tratamiento con un aumento de las resistencias a los antimicrobianos en enterobacterias, así como cada vez más, reacciones alérgicas a los antibióticos.

Se cuestionan los estudios en los que se basan las guías actuales seguidas en nuestro país y la dudosa efectividad del cribaje. Pese a todas las medidas preventivas y de tratamiento, continúan registrándose infecciones neonatales por este microorganismo.

Hipótesis: Existe variabilidad en resultado del cultivo para SGB entre la semana 35-37 de gestación y el día de parto.

Objetivo: Investigar la variabilidad del resultado de los cultivos para SGB vaginal y rectal entre el tercer trimestre de gestación (35-37w) y el día de parto en gestantes del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal de serie de casos en 304 gestantes. Técnica de muestreo no probabilística accidental y un análisis descriptivo e inferencial.

Resultados: La variabilidad de resultados se dió en 22 muestras (7,2%): Un 4% (9) se modificó de positivo a negativo y un 26% (14) de negativo a positivo. La edad y el peso influyeron en el cambio de resultado. Un antecedente de positivo en anteriores gestaciones ($p:0,021$) o una infección de transmisión sexual (riesgo $\times 3,8$) se relacionó con un cambio de resultado.

Ni la paridad, la etnia, la raza, la antigüedad de los cultivos o diabetes gestacional/pregestacional influyeron en un cambio de resultado.

La prevalencia de *Streptococcus agalactiae* hallado fue de entre el 15,1% y el 15,6%. El porcentaje de cambios de resultado entre los positivos en primer cultivo fue 7 veces superior que entre los negativos y el porcentaje de cambios de resultado

entre los positivos en el segundo cultivo cuadruplica el porcentaje de cambios entre los negativos.

Uno de cada cuatro cultivos llegó al parto con una antigüedad superior a las 5 semanas, dato que no influyó en la modificación de su resultado.

En referencia a la asociación entre SGB y las variables estudiadas, se halló una correlación con la paridad (a mayor paridad mayor número de SGB positivos). La diabetes (más del doble entre los resultados positivos que entre los negativos). El sobrepeso (riesgo x 2,7 veces). Generalmente, las mujeres con resultado positivo fueron más obesas.

El antecedente de positividad en una un gestación anterior (riesgo y odds ratio x4), y de infección de transmisión sexual (riesgo y odds ratio x3,8), también resultaron factores de aumento de riesgo para la positividad.

Sin embargo, el riesgo de ser positiva se redujo un 67% en las mujeres de raza blanca con respecto a mujeres de otras razas (indo-pakistaní, negra y oriental).

Conclusiones: La prevalencia de gestantes con *Streptococcus agalactiae* positivo vaginal y/o rectal se halló entre el 15,1-15,6%.

En un 7% de las muestras, existió una variabilidad entre el resultado del cultivo para *Streptococcus agalactiae* vaginal y rectal del tercer trimestre al parto. Este hecho debe considerarse un dato clínicamente relevante para la práctica asistencial.

Se crearon dos modelos predictivos de regresión logística (LOGIT), modelos probabilísticos en los que se detectarán los factores de riesgo entre los parámetros contemplados, y con el que se podrá calcular la probabilidad de ser positivo y de modificar el cultivo, pero no se podrá predecir ni clasificar.

Este estudio observa que, el cribaje en el tercer trimestre de gestación para SGB, se podría revalorar y/o individualizar en función del beneficio aportado a la gestante, dada la naturaleza cambiante y prácticamente impredecible de esta bacteria, atendiendo a la controversia de los datos obtenidos y aceptando el potencial riesgo de efectos adversos versus el potencial beneficio para el binomio madre-neonato.

1.2 BACKGROUND

Background: *Streptococcus agalactiae* (GBS) colonization can lead to perinatal infection if prevention measures are not implemented. Although controversy may exist, regarding the screening and treatment protocol with an increase in antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae, as well as, increasingly, allergic reactions to antibiotics.

Objective: To investigate the variability of the result of the cultures for vaginal and rectal GBS between the third trimester of gestation (35-37w) and delivery in pregnant women at the Germans Trias i Pujol University Hospital in Badalona.

Study design: An observational, descriptive, cross-sectional study of a series of cases in 304 pregnant women.

Results: The variability of results occurred in 22 samples (7.2%). 4% (9) changed from positive to negative and 26% (14) from negative to positive. Age and weight influenced the change in vaginal-rectal cultures ($p: 0.021$). A history of positive in previous pregnancies (risk and odds ratio x4) or a sexually transmitted infection (risk and odds ratio x3.8) was related to a change in outcome.

Neither parity, ethnicity, race, age of crops, or gestational / pregestational diabetes influenced a change in outcome.

The prevalence of pregnant women with positive *Streptococcus agalactiae* was 50 positives in the first culture (15.6%) and 46 (15.1%) in a second time. The percentage of change in result between the positives in the first culture is 7 times higher than among the negatives ones and the percentage of changes between the positives in the second culture quadruples the percentage of changes between the negatives ones.

Out of in 4 cultures, one arrives older than 5 weeks at labour, it does not influence in the modification of their result or an increased risk of neonatal infection.

The results regarding the relationship between the GBS carrier condition and the different variables studied found a linear correlation (0.04) with parity ($p: 0.026$) the

greater the number of pregnancies, the greater the number of positive GBS. The risk of being positive was reduced by 67% in white women compared to other races (Indo-Pakistani, black and oriental) ($p: 0.016$). In general, women with a positive result tended to obesity. A strong relationship with diabetes was established ($p: 0.00$). The proportion of women with gestational diabetes is more than double among positive results than among negative ones: the risk of being positive is multiplied by 2.7 in women with initial overweight compared to women without initial overweight. It was not found relationship with BMI.

The factors that most influenced when producing a change in the culture (negative to positive) result were, in the first place, a diabetic woman, initially overweight and non-white. And lastly, the non-diabetic woman, without initial overweight and white.

Conclusions: The prevalence of pregnant women with positive vaginal and / or rectal *Streptococcus agalactiae* was between 15,1%-15,6%

There is variability between the result of the culture for vaginal and rectal *Streptococcus agalactiae* from the third trimester to the day of delivery in 7% of the samples. It should be considered clinically relevant data for healthcare practice. Being age and weight, both initial and final, influencing factors in the change of result. As well as, the percentage of changes in the result among the positives in the first culture is 7 times higher than among the negatives (relative risk / odds ratio $\times 9,5$).

The pregnant woman's profile with the presence of discordance between the first and second culture and the pregnant woman's profile with positive cultures is summarized with the creation of two LOGIT models that calculate the probability of being positive or modify the culture, not being able to predict nor classify.

This study observes that screening for GBS in the third trimester of pregnancy could be reassessed and / or individualized based on the benefit provided to the pregnant woman, given the changing and practically unpredictable nature of this bacterium, taking into account the controversy of the data. obtained and accepting the potential risk of adverse effects versus the potential benefit for the mother-neonate binomial

PALABRAS CLAVE/ KEY WORDS

Estreptococo del grupo B, *Streptococcus agalactiae*, SGB, gestantes, embarazo, parto, cultivo vagino-rectal, profilaxis antibiótica, cribado.

Group B Streptococcal, Streptococcus agalactiae , GBS, pregnant, pregnancy, labour, vaginal and rectal culture, antibiotic prophylaxis, screening

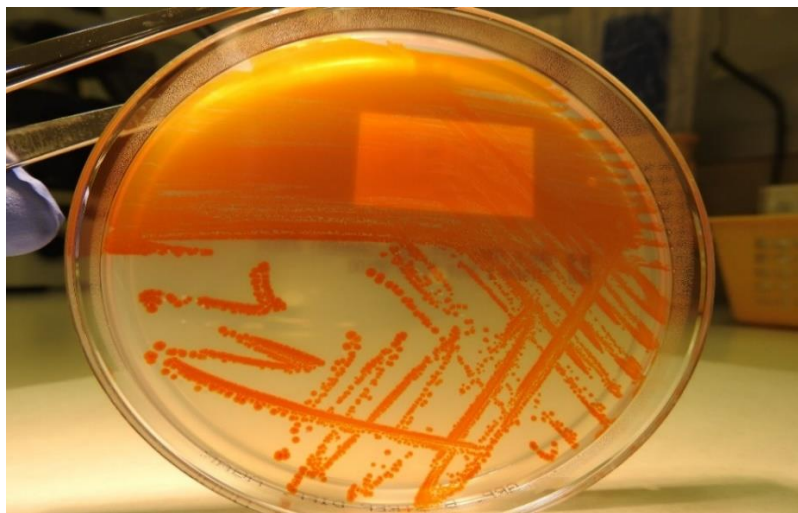
MeSH check words: Female; Humans; Pregnancy; Gestational Age Neonatal Screening; Risk Factors; Streptococcal Infections/drug therapy ; Streptococcal Infections/epidemiology, Streptococcal Infections/prevention & control.

DECS: Streptococcal infections, drug therapy congenital, pregnancy prevalence

2. INTRODUCCIÓN

2.1 GENERALIDADES: *Streptococcus agalactiae* (SGB) o Estreptococo betahemolítico del grupo B.

El *Streptococcus agalactiae* o Estreptococo betahemolítico del grupo B, es una bacteria grampositiva perteneciente al género *Streptococcus* dentro de los cuales se engloba en el grupo de los beta-hemolíticos. Otras características microbiológicas son: catalasa y oxidasa negativa, y es anaerobio facultativo. Se caracteriza por presentar en su pared el grupo B de antígenos del sistema de Lancefield. El SGB posee una cápsula bacteriana polisacáridica rica en ácido siálico, que le permite evitar su fagocitosis por el sistema inmune. Posee un factor de virulencia importante produciendo una hemolisina ligada a la producción de un pigmento naranja característico.



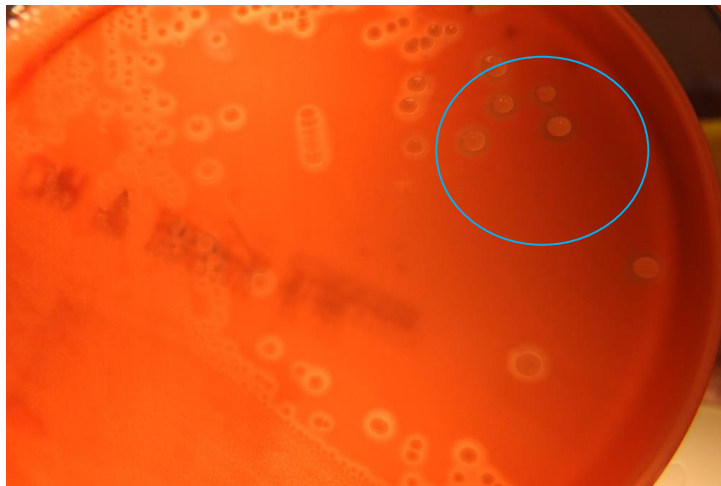
Fuente: Imagen cedida por el Servicio de Microbiología HUGTIP

Figura 1: Pigmento naranja característico de la presencia de SGB

Fue a fines del siglo XIX cuando se describió la presencia de una bacterias redondeadas que se les denominó cocos, disponiéndose en cadenas en los medios líquidos o en los materiales clínicos originales (estreptococos, del griego *streptos* = cadena) y otros que lo hacían en tétradas o racimos (estafilococos, del griego *staphylos* = racimo). Con la popularización de la coloración de Gram pudo establecerse, que tanto unos como otros tomaban el violeta de Genciana y no se decoloraban con alcohol-acetona, es decir, eran gram positivos. Posteriormente, se

observó que esta morfología era bastante coincidente (aunque no universalmente) con la reacción de uno y otro tipo de bacterias con el agua oxigenada en la prueba de catalasa. Los estafilococos eran catalasa positivos y los estreptococos, catalasa negativos(1).

El género *Streptococcus* crece en numerosos medios de cultivo dando lugar en los medios de agar sangre a colonias de 3 a 4 mm de diámetro, grisáceas, lisas y de bordes definidos. Las colonias se rodean de unas zonas de β -hemólisis que para algunas cepas es detectable sólo cuando se retira la colonia del agar. Existen otros medios como el medio de Granada que permite la diferenciación del SGB fácilmente ya que sus colonias adquieren una coloración anaranjada cuando se incuban en condiciones de anaerobiosis. La detección de SGB en medio Granada no detecta las cepas no hemolíticas, ya que las cepas no hemolíticas no producen este pigmento. Se estima que un 3-5% de las cepas de SGB no son hemolíticas entre las mujeres embarazadas portadoras (2). Al no producir hemolisina, estas cepas son menos virulentas y su frecuencia como causa de infección neonatal precoz es más baja(3).



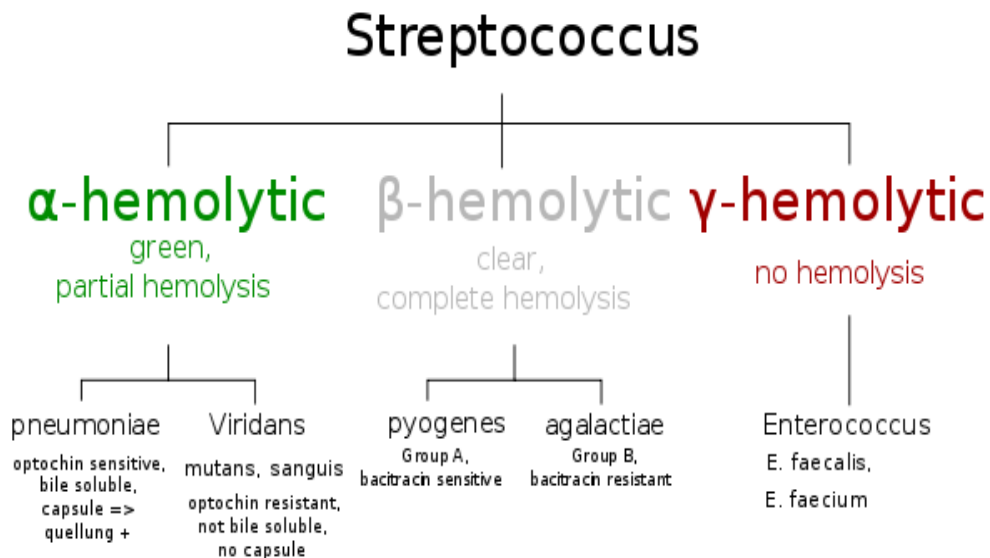
Fuente: *Imagen cedida por el servicio de microbiología HUGTIP*

Figura 2: *Medio de agar sangre con colonias que muestran áreas grisáceas, lisas y de bordes definidos y la presencia de un halo de hemólisis alrededor de la colonia.*

Según su estructura antigénica, se distinguen 10 serotipos antigénicamente diferentes (I a, I b, II-IX). Las primeras cepas de SGB aisladas en la década de los 70 fueron los serotipos I, II y III. Posteriormente, se identificaron nuevos serotipos: IV, V, VI y VIII(4).

Los serotipos I a, III y V están asociados en un 78-87% a la sepsis de inicio precoz en el neonato. El serotipo III, es el más predominante tanto en el grupo de sepsis de inicio precoz como en el grupo de las sepsis de inicio tardío. También, es el serotipo que, con mayor frecuencia, se aísla en niños con meningitis. Sin embargo, esta virulencia se suscribe a la edad infantil. El serotipo III, tiene una media de duración superior de colonización (alrededor de 6 semanas), por tanto, es más probable que persista a lo largo del embarazo siendo el serotipo más invasivo y más común en recién nacidos de menos de 7 días de edad (5,6). El serotipo II, no tan frecuente en niños, puede producir meningitis.

En Europa Occidental y Estados Unidos los serotipos I a y III representan el 85% del total de los serotipos aislados. Desde los años 90 se ha observado un aumento en la incidencia del serotipo V tanto en neonatos, como en adultos, representando un porcentaje de 14-16% de los serotipos aislados (4,7,8).



Fuente: Elizabeth M. O'Hern (1975). Rebecca Craighill Lancefield, pioneer microbiologist. ASM News vol. 41, no. 12. págs. 805-810.

Figura 3: Clasificación del género Streptococcus según su hemólisis.

El SGB es un constituyente de la microbiota intestinal de los humanos y otros animales y que por contigüidad puede colonizar el periné y el aparato uro-genital.

El *Streptococcus agalactiae* fue reconocido por Edmon Nocard (veterinario y microbiólogo francés) en 1882 como un patógeno causante de mastitis en el ganado bovino. Años más tarde, en 1933, el SGB fue clasificado gracias a la presencia de un polisacárido capsular por Rebecca Lancefield. Pero no es hasta 1935 que Lancefield, recupera estos microorganismos en los cultivos vaginales de púerperas asintomáticas y los estudia. En 1938 el *Streptococcus agalactiae* fue presentado por primera vez como patógeno humano por Fry(9), quien describió 3 casos de sepsis puerperal fatal. En la década de los sesenta y junto con el primer informe de sepsis neonatal por SGB escrito por Eickhoff, se puso de manifiesto la importancia del SGB como principal patógeno perinatal y posteriormente, en la década de los setenta, se observó un incremento en la frecuencia de sepsis y meningitis neonatales causadas por esta bacteria quedando reflejada la relevancia en las maternidades. Pero es hasta 1980, cuando se reconoce al *Streptococcus agalactiae* como el primer agente infeccioso bacteriano neonatal.

La infección por SGB fue de difícil descripción durante los años 60 cuando muchos autores indicaban que la enfermedad causada por este microorganismo podía ser más frecuente de lo que se creía. Durante los años 70, fue considerado una de las causas principales de morbi-mortalidad neonatal y todavía a día de hoy es la principal causa de meningitis y sepsis en neonatos (NN) pese a los esfuerzos en la prevención y el tratamiento preventivo (2,10,11). En 1990, el *Grup B Asociation Strep*, formada por los padres de neonatos afectados, acudieron a los medios de comunicación y presionaron consiguiendo las primera directrices para la prevención del SGB, siendo éstas publicadas en Estados Unidos por *The American Academy of Pediatrics* (AAP 1992) y por el *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG 1992)(12,13).

Los centros de control de infecciones (CDC) de Atlanta en EEUU, desde el año 2002, proponen realizar un cultivo vaginal y rectal a todas las embarazadas entre las semanas 35 y 37 de edad gestacional y realizar profilaxis antibiótica intraparto

(PAI) a aquellas mujeres que hubieran obtenido un resultado positivo para SGB en su cultivo.

La revisión Cochrane del 2014 referente al SGB, concluye que, esta recomendación no se basa en ensayos clínicos aleatorizados que comparen estrategias de monitorización, que aún no existen, sino que se basa en un estudio observacional realizado en varios Estados de EEUU, aclarando que es una recomendación planteada para esa población y para su epidemiología local. El trabajo mostró una disminución de sepsis neonatal precoz (SNP) por un lado, pero por otro, también alertó sobre los riesgos de necesidad de medicar hasta el 34% de las mujeres, el qué hacer si se presentan alergias a antibióticos y aparición de resistencia a los antibióticos (14).

En contraposición a estas medidas, estos protocolos no se siguen en algunos países del norte de Europa como Reino Unido, Holanda e Irlanda, arguyendo la falta de estudios y/o dificultades éticas y tomando una línea menos intervencionista y más observacionista.

2.2 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El *Streptococcus agalactiae* es hoy, en ausencia de medidas de prevención, la causa más frecuente de infección bacteriana perinatal potencialmente mortal de transmisión vertical en los países desarrollados (primera causa de muerte en NN).

En el año 2002, los CDC describieron un nuevo protocolo para el tratamiento de las mujeres portadoras del SGB. Este protocolo se ha revisado y modificado recientemente (2019)(15).

Aproximadamente, en EEUU, 4.000.000 de mujeres embarazadas se realizan anualmente un cultivo rectal/vaginal para la detección del SGB a las 36 semanas de gestación aproximadamente. Los estudios, estiman que unas 800.000 mujeres por año tendrán un resultado positivo para SGB recomendando recibir antibióticos por vía intravenosa durante el parto. Toda esta intervención supondría un gasto de 20.000.000 \$ al año. Se considera que esta es una estimación a la baja, calculando unos 25 \$ por cada mujer. Con esta intervención, se evitaría la muerte de cerca de 100 niños al año por infección precoz de SGB. Sin embargo, 80 recién nacidos al año todavía se mueren a causa de esta infección (7). Por el momento, EEUU y Canadá siguen las recomendaciones emitidas por la Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG, 2019), las guías de los CDC (2010/2019) y de la Sociedad Canadiense de Pediatría (2018)(16).

Esta estrategia preventiva, deriva de un estudio observacional realizado en varios Estados de EEUU por lo que es una recomendación planteada para esa población y para su epidemiología local. La incidencia en Europa es menor (17). Varios trabajos alertan sobre los riesgos de la necesidad de medicar hasta el 34% de las mujeres en trabajo de parto, exponiéndolas a alergias antibióticas e incrementando la aparición de resistencias a los antibióticos (7,14).

La literatura muestra que la profilaxis con antibióticos durante el parto se tradujo en una reducción en la incidencia de SNP por SGB de más del 80%, de 1,8 recién nacidos por cada 1,000 nacidos vivos en la década de 1990 a 0,23 recién nacidos

por cada 1,000 nacidos vivos en 2015. (7,10,14,15). A pesar de la drástica disminución de la incidencia de sepsis precoz por SGB tras la aplicación de las guías clínicas del 1970 y del 2002-2010, continúan habiendo casos de sepsis neonatal precoz por este microorganismo.

La efectividad del cribado se ha discutido en la revisión sistemática Cochrane del 2014, por ejemplo. La revisión concluyó que, aunque los antibióticos intraparto en las madres colonizadas por SGB parecen reducir la sepsis neonatal precoz, esto puede ser el resultado del sesgo en el diseño y ejecución del estudio. Además, el artículo observó que el tratamiento antibiótico intraparto como profilaxis no redujo significativamente la incidencia de mortalidad por infección por SGB, o de infecciones causadas por bacterias que no sean SGB (6).

Esta revisión Cochrane se cita literalmente en el último protocolo del parto en casa publicado en 2018 con el soporte de la *Associació Catalana de Llevadores* (ACLL)(18). En el protocolo de parto en casa (*Nèixer a casa*) no se contempla la administración de antibióticos durante el trabajo de parto dada la filosofía de baja intervención y respeto absoluto de las decisiones tomadas por la gestante.

A esto, hay que sumarle que desde el 2001, la OMS (Organización Mundial de la Salud) no recomienda el cultivo rutinario a todas las embarazadas, aunque sí, el tratamiento antibiótico en las mujeres con factores de riesgo (ruptura prematura de membranas, líquido amniótico meconial, desgarros perineales, extracción manual de la placenta, parto vaginal instrumentado y cesárea). Literalmente cita que la recomendación es condicional dado que está basada en pruebas de calidad muy baja (año 2015) (7,19,20).

España fue el primer país europeo donde se puso en marcha un programa eficaz de prevención de la infección por SGB. Las primeras recomendaciones españolas para la prevención de la infección precoz por SGB fueron publicadas en 1998 y, posteriormente en 2003, fueron actualizadas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología (SEN), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)(3,21).

Paralelamente, en 1994, se constituyó en Catalunya, un grupo bajo el amparo de la *Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica*, con el fin de estudiar la prevención de la sepsis neonatal precoz por SGB, ampliándose el estudio posteriormente, con la sepsis neonatal tardía. Estudios que dieron lugar a guías y protocolos, así como numerosas publicaciones.

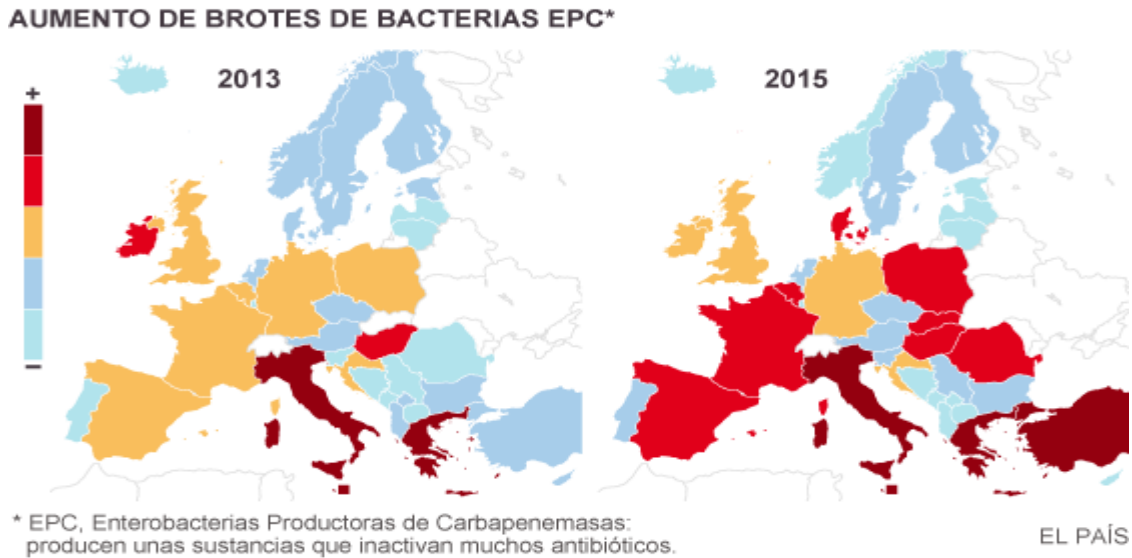
Paulatinamente, se ha ido disminuyendo la incidencia de esta enfermedad, concluyendo que los falsos negativos de los cultivos para SGB son las principales causas de las infecciones. Una limitación de la detección de SGB en medio Granada es que no se detectan las cepas no hemolíticas, ya que las cepas no hemolíticas no producen el característico pigmento naranja fácilmente identificable en este medio. La frecuencia de cepas no hemolíticas de SGB se estima en el 3-5% entre las embarazadas portadoras. Al no producir hemolisina, estas cepas son menos virulentas y su frecuencia como causa de infección neonatal precoz es muy baja(3,4).

En un artículo de Parente y cols. de 2017, se muestra la existencia de estudios prospectivos de mujeres embarazadas que, demostrando que, aproximadamente el 9% de las mujeres que obtuvieron un resultado negativo en su prueba de detección prenatal entre las semanas 35 y 37 tuvieron un resultado positivo en la prueba al volver a realizar un cultivo poco después del parto. Así mismo, cita, que reciente se ha documentado que hasta el 80% de los casos de SGB en recién nacidos a término ocurren en recién nacidos de madres con pruebas de detección de SGB prenatales negativas(5).

El enfoque actual para la prevención de la infección por SGB en el embarazo, requiere de la profilaxis antimicrobiana intraparto en las mujeres con evidencia reciente de una colonización vaginal o rectal por SGB. Esto se ha convertido desde 1995, en una práctica habitual gracias a los esfuerzos de los CDC. Así mismo, mujeres sin un estado conocido respecto al SGB antes de las 37 semanas de gestación con rotura prematura de las membranas o fiebre durante el parto son también candidatas a la profilaxis antimicrobiana intraparto.

Únicamente, se considerará una profilaxis adecuada para el manejo de la sepsis neonatal precoz, ante la administración de penicilina, ampicilina o cefazolina y si han transcurrido al menos 4 horas desde la última dosis administrada, según los CDC 2019 y según el *Protocol de Seguiment de l' Embaràs de Catalunya* 2018(22). Las últimas actualizaciones de las recomendaciones por parte de la OMS y de la *Generalitat de Catalunya*, aceptan que a las dos horas ya se habría alcanzado concentración en sangre fetal y por tanto que el tratamiento sería válido. Una duración de la profilaxis antibiótica endovenosa menor a 4 horas o la utilización de otros regímenes, incluyendo vancomicina y/o clindamicina se consideran inadecuadas dada la falta y escasez de datos en su eficacia, a su farmacocinética y en cuanto a la creciente resistencia(22,23). Por otro lado, la OMS considera que la vancomicina intravenosa sigue siendo la única opción validada farmacocinética y microbiológicamente para la profilaxis antibiótica intraparto para mujeres que informan una alergia a la penicilina de alto riesgo y cuyo aislado de SGB no es susceptible a la clindamicina. Puntualizando que, aunque la dosis actual de vancomicina para la profilaxis del SGB (1 g por vía intravenosa cada 12 horas) parece producir niveles maternos adecuados, este dato ha sido controvertido. Si por un lado, esta dosis logra niveles adecuados fetales y neonatales, por otro, dos estudios describen que a nivel de perfusión placentaria se ha demostrado una transferencia placentaria limitada de vancomicina (24).

Estamos en la era de la preocupación por las bacterias superresistentes. Las comunidades científicas no cesan de alertar del uso y mal uso masivo de antibióticos y las consecuencias que de ello derivan. Y administrar tal cantidad de fármaco en un momento tan delicado como es el parto genera un gran debate respecto al riesgo/beneficio y crea un gran debate en los círculos científicos(17,25)



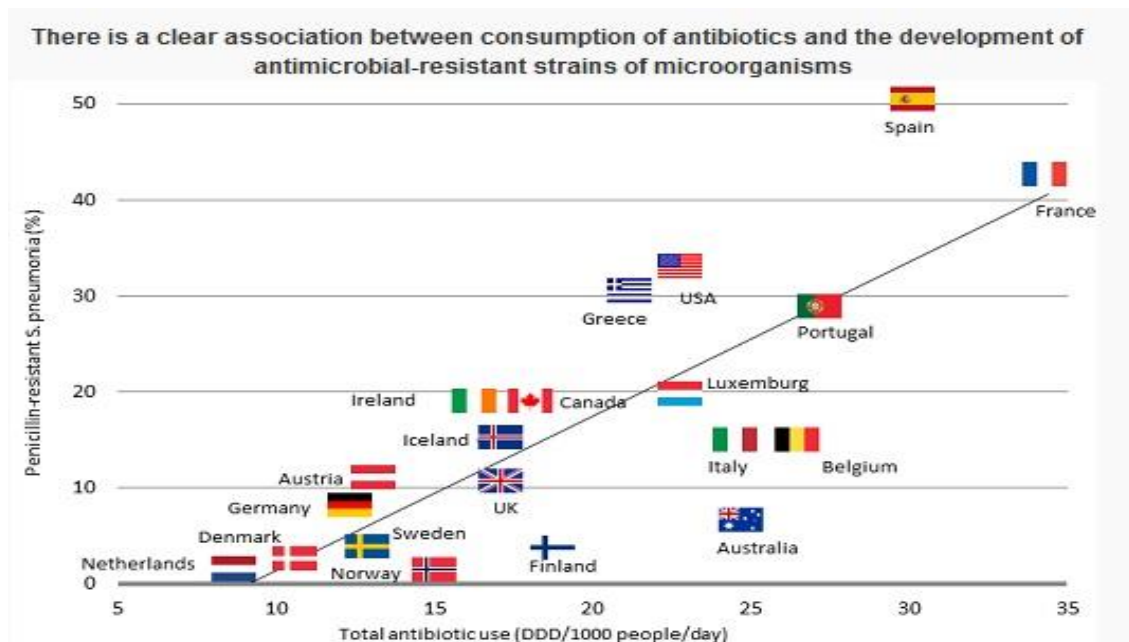
Fuente: Imagen tomada del periódico El país donde se muestra el aumento de brotes de bacterias resistentes de manera muy gráfica.

Figura 4: Mapa comparativo entre 2013 y 2015 y el aumento exponencial de las bacterias que se tornan resistentes a los antibióticos.

Con respecto a la sensibilidad a los antibióticos, el SGB es uniformemente sensible a la penicilina, la ampicilina y la cefazolina siendo estos los tratamientos de elección. La resistencia a la penicilina o la ampicilina se han documentado escasamente en occidente. Existen algunos documentos al respecto como, el estudio realizado en Japón liderado por Kiruma, en el que se hallaron algunas cepas de SGB con susceptibilidad reducida a la penicilina (PRGBS) Catorce cepas de PRGBS se aislaron clínicamente de la esputos de pacientes de edad avanzada entre 1995 y 2005; y las CMI (concentración mínima inhibitoria) de penicilina, oxacilina y ceftizoxima variaron de 0,25 a 1 µg / ml, de 2 a 8 µg / ml y de 4 a 128 µg / ml, respectivamente. Además, algunas cepas tampoco eran susceptibles a la ampicilina, cefazolina, cefepima y cefotaxima(26).

Otro estudio publicado en Colombia por Hernán y cols. reporta que se obtuvieron aislamientos de cepas de SGB no sensibles a la penicilina presentando, asimismo, resistencia a los macrólidos y a las lincosamidas. De los 40 SGB positivos aislados, el 12,5 % no presentó sensibilidad a la penicilina. La sensibilidad a la levofloxacina, la clindamicina y la eritromicina fue del 100 %, 92,5 % y 87,5 %, respectivamente; no se encontraron cepas sensibles a las tetraciclinas(27).

Y un tercer estudio, entre otros, que también ha hallado resistencias a algunos antibióticos, publica que, recientemente se ha informado la aparición de cepas no sensibles a algunos antibióticos con CMI de 0,25 a 1,0 µg/ml, valores que se consideran como de sensibilidad intermedia y en las que se han detectado una mutación puntual en un gen *pbp2x* (Q557E). También se ha observado resistencias a la eritromicina, clindamicina y claritromicina en un 1 a 3 % de los aislamientos. En este estudio observaron porcentajes que se han ido incrementando en nuestro medio, llegando a valores de más del 50% en Italia y un aumento importante de SGB resistentes a altos niveles de aminoglucósidos en Argentina, por ejemplo(28). Hasta la fecha, en nuestro país, no se ha identificado ninguna cepa de SGB que presente resistencia a la Penicilina (14,21,29).



Fuente: Imagen obtenida de José A. Puglisi. Redacción médica, 2015. Se muestra la asociación del consumo por país de antibióticos y la resistencia creciente a éstos.

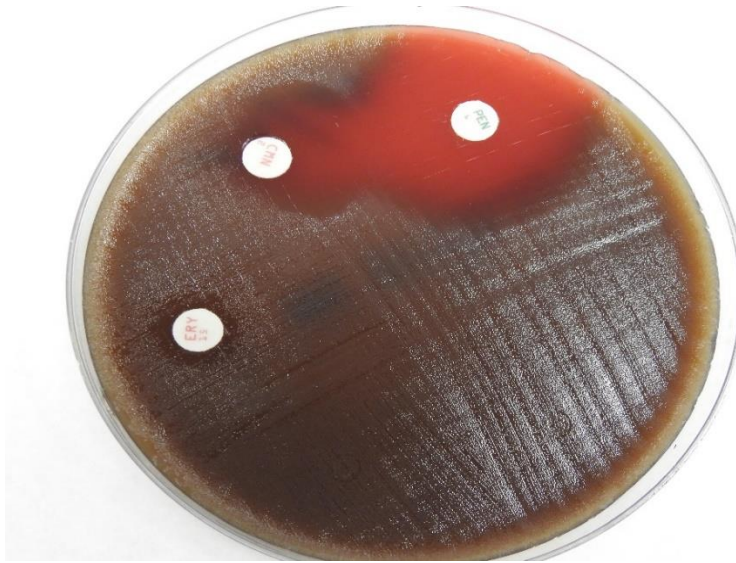
Figura 5. Asociación entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos por países.

En la gráfica anterior, se muestra la asociación entre el consumo de antibióticos por país y el desarrollo de resistencias a los antibióticos. Apréciese, que España encabeza la lista en consumo. Véase la existencia de linealidad entre consumo y desarrollo de resistencias.

La terapia inicial para el tratamiento preventivo por SGB es la administración de altas dosis de penicilina o ampicilina parenteral. La penicilina o ampicilina más un aminoglucósido han demostrado sinergia, aunque no se ha demostrado que pueda proporcionar un mejor resultado clínico que la penicilina o la ampicilina sola (30,31). Cabe aclarar que, el hecho de administrar ambos antibióticos no es en principio por la sinergia sino para cubrir otros microorganismos resistentes a la ampicilina e implicados también en la sepsis neonatal como por ejemplo la *Escherichai coli*. De hecho, la ampicilina es la alternativa aceptada sólo para gestaciones pretérmino. La ampicilina, presenta la misma efectividad, pero tiene un mayor espectro de tratamiento por lo que no es la primera elección con el fin de poder evitar resistencias(15,32)

La clindamicina y la eritromicina fueron en un tiempo uniformemente sensibles contra el SGB, pero con el tiempo, las resistencias han ido en aumento. Actualmente, son el tratamiento alternativo en personas con alergia a la penicilina. El estudio presentado por Rojo-Bezares en 2016 (33) examinó los patrones de susceptibilidad de más de 4800 cepas de SGB y encontró que el 32% eran resistentes a la eritromicina, el 15% resistentes a la clindamicina, y el 99% de las cepas resistentes a clindamicina y a la eritromicina(25). En general, la resistencia a eritromicina es alta, alcanzando hasta el 25% en los EEUU. por lo que se desaconseja su uso como primera elección. La incidencia de resistencia a la clindamicina es alrededor de la mitad de la eritromicina (7,14,34). Actualmente la eritromicina ya no se contempla como tratamiento para el SGB, se utiliza para comprobar *in vitro*, la resistencia de la cepa estudiada a la clindamicina.

En general, las sociedades científicas consideran a la vancomicina como un opción válida de tratamiento preventivo ante una gestante alérgica a la penicilina y que a su vez la cepa de SGB presente una resistencia a la Clindamicina(24).

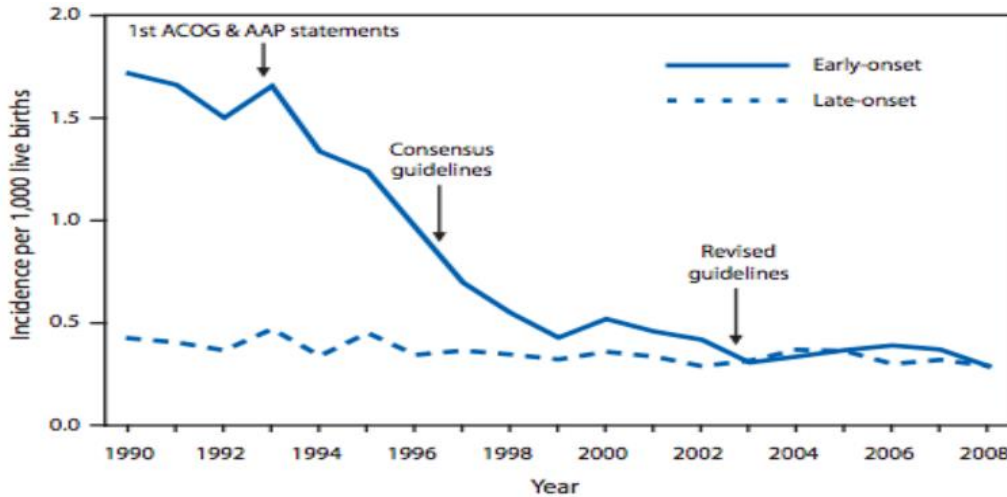


Fuente: Imagen cedida por el Servicio de Microbiología del HUGTiP

Figura 6: Medio que muestra la resistencia de la cepa a la clindamicina y eritromicina.

Existe controversia con respecto al protocolo de *screening* y tratamiento del SGB que se realiza en España siguiendo la pauta utilizada en Estados Unidos y Canadá, y algunos países próximos a nuestro entorno como: Bélgica, Italia, Israel, Noruega, Francia, Polonia, Rusia y Suecia (7,16,35–37).

Estos protocolos no se realizan en algunos países del norte de Europa como Reino Unido, Holanda e Irlanda, alegando diversos factores tales como que, al administrar antibióticos a tal cantidad de mujeres, los microorganismos en la población general desarrollarán más resistencias a los antimicrobianos. El protocolo preventivo ha demostrado ser útil en sepsis neonatales precoces pero no así en las sepsis neonatales tardías, las cuales continúan existiendo, siendo más graves y de manejo más dificultoso. También, alegan que existen sepsis por otros microorganismos, diferentes al SGB y al tratar con antibióticos dirigidos al estreptococo, favorecen la incidencia de sepsis hacia otros microorganismos como la *Escherichia coli* e incluso pueden potenciar factores predisponentes a padecer mastitis (38) debido a la eliminación de microorganismos saprófitos sensibles a penicilina y/o ampicilina, entre otras alteraciones.



Fuente: Imagen tomada del trabajo de Jordan Ht, Farley MM, Craig A, et al. Revising the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Dec;27(12): 1057-64.

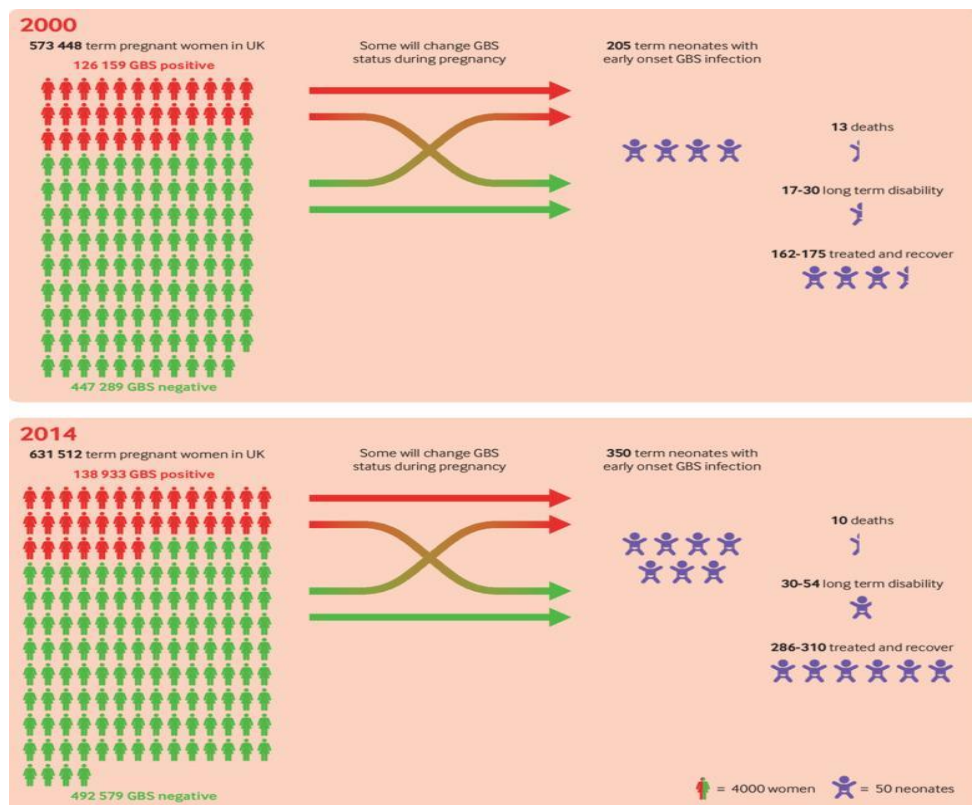
Figura 7: Incidencia de la sepsis neonatal precoz y tardía del SGB (1990-2008) y la relación con las actividades preventivas propuestas.

En el artículo publicado en febrero de 2019 en UK por Seedat y cols. se exponen las potenciales consecuencias del sobrediagnóstico y daño potencial que hace el cribaje para SGB en la gestación. Los autores argumentan que, dado que sólo un pequeño porcentaje de los recién nacidos de mujeres colonizadas con SGB se infectan, el programa de detección propuesto hace que muchas mujeres sean candidatas para la profilaxis antibiótica y cuyos bebés no desarrollarían una infección de inicio temprano si no se hubieran tratado. Se desconoce el daño causado por la profilaxis generalizada a miles de mujeres embarazadas y sus recién nacidos, y la evidencia del beneficio del cribado es incierta debido a que los estudios son de baja calidad metodológica, presentando limitaciones graves(17).

Según los datos del Reino Unido, el cultivo prenatal predeciría correctamente la infección de inicio temprano alrededor de 2 de cada 1000 mujeres embarazadas (0,2%) con un resultado positivo. En 2000-2001, sin ninguna directriz nacional de prevención, 126.159 mujeres embarazadas a término fueron colonizadas por SGB. Un total de 205 recién nacidos a término desarrollaron una infección de inicio temprano, lo que significa que el cribado habría conducido a un sobretratamiento

en 125.954 (99,8%) mujeres en trabajo de parto. Del mismo modo, en 2014-15, bajo la prevención basada en el riesgo, 138.933 mujeres embarazadas a término fueron colonizadas con SGB, y 350 recién nacidos a término desarrollaron una infección de inicio temprano, lo que significa que el cribado había provocado el sobret ratamiento de 138.583 (99,75%) mujeres en trabajo de parto(17,39).

Debido a estas razones, concluyeron que no se debía realizar una profilaxis antibiótica indiscriminada a todas las gestantes SGB positivas, pero sí a aquellas que presentasen factores de riesgo basándose en el paradigma de la normalidad y la baja intervención (12,13,34).



Fuente: Obtenida del artículo: *Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than Good. BMJ 2019 (39).*

Figura 8: Exposición gràfica del beneficio versus el perjuicio de administrar tratamiento antibiótico preventivo para SGB a nivel poblacional.

En el último protocolo de la *Generalitat de Catalunya*, publicado en 2020, se recoge que el Comité de Cribajes del Reino Unido considera que, para conocer la efectividad en ámbito poblacional del cribaje para SGB, se debería realizar un ensayo clínico aleatorizado que la pueda determinar, y ha encomendado la realización de este estudio al Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido. Da Silva y Winkelstroter, también recomiendan la realización de más estudios aleatorizados con tal de evaluar el impacto del cribaje poblacional para SGB en la salud neonatal(16).

En Reino Unido las guías nacionales del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) publicadas a finales del año 2003, y en una nueva publicación en 2019 (17), expresan la no recomendación del *screening* universal debido a que existe incertidumbre respecto a su efectividad y porque no consideran factible un sistema de cribaje prenatal, entre otros aspectos porque el medio de cultivo selectivo requerido para la detección óptima del SGB utilizado raramente se hallaba en los laboratorios de Inglaterra. Lo que sí que recomiendan es la administración de antibióticos durante el parto en mujeres con factores de riesgo y portadoras de este microorganismo. Sólo un 1% de las unidades de maternidad verificaban la presencia del *S. agalactiae* y aunque el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) expidieron normativas basadas en el riesgo en 2003 con una última revisión en el año 2006, la implementación de estas normativas es irregular. Por un lado, hay grupos que apoyan la prevención y profilaxis por SGB ya que como resultado argumentan que 75 niños en el Reino Unido mueren cada año por afecciones relacionadas con el SGB y otros 600 más pueden sufrir sepsis, la mayoría de las cuales, se podrían haberse prevenido. Por otro lado, encontramos otros argumentos que afirman que todo esto no está probado ni demostrado científicamente y que debe ser aprobado por RCOG en el escenario del Reino Unido y dada la evidencia para la eficacia de la evaluación y tratamiento desde otros países, podría ser necesario un ensayo a gran escala por lo que previsiblemente no recibiría respaldo ni aprobación ética (12,13,34).

En Latino América, en general, no se realiza el cribado universal para SGB. En una reunión de consenso en el Centro Latino de Perinatología de Montevideo, Uruguay,

se decidió que la estrategia más recomendable para la región es la profilaxis intraparto a las mujeres que presenten factores de riesgo. Estas directrices se siguen en países como Argentina o Perú (19,36).

La profilaxis con antibióticos durante el trabajo de parto puede aumentar la exposición de los recién nacidos a bacterias de la familia de las *Enterobacteriaceae* resistentes a la ampicilina. Recientes estudios indican que la administración de antibióticos a la madre durante el trabajo de parto altera el proceso de establecimiento de la microbiota intestinal en el recién nacido sobre todo si se trata de prematuros (38,40,41).

Existe evidencia observacional consistente en que la profilaxis antibiótica intraparto para SGB altera la microbiota neonatal. Los cambios en la microbiota intestinal se han asociado con problemas metabólicos (como obesidad y diabetes) problemas de piel atópica, inflamatorios y autoinmunes (como asma y enterocolitis necrosante) y autismo. La exposición temprana a antibióticos también se ha asociado con estos resultados clínicos a largo plazo. No se han establecido específicamente, si las alteraciones de la microbiota específicamente, a causa de la profilaxis de SGB están asociadas con resultados clínicos a largo plazo (17).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1 INCIDENCIA DE LA COLONIZACIÓN POR SGB DURANTE LA GESTACIÓN

Se estima que una de cada cinco mujeres embarazadas en todo el mundo es portadora de la bacteria del estreptococo del grupo B según la OMS, y que, 21,7 millones de mujeres embarazadas son portadoras de esta bacteria según un primer estudio global del estreptococo del grupo B. Además, la mayoría de ellas, no están identificadas, y por tanto, no recibirían tratamiento(42).

Las tasas de colonización de SGB en gestantes en el territorio americano son muy variables y oscilan entre un 15% y un 40%.

En la revisión Cochrane publicada en 2014, se revisaron 19 estudios entre los años (1980-1991), donde se analizaban las infecciones producidas por el SGB, y mostraron que la colonización materna presentaba un amplio abanico de tasas que rondaban desde el 1,6% en Israel hasta una tasa del 28% en Inglaterra (7). El estudio exponía también, que la transmisión del SGB de madre a hijo presentaba una variabilidad del 35% en Inglaterra siendo del 69% en Brasil. La incidencia de enfermedad causada por el SGB de aparición temprana osciló desde, un 0,2 por cada 1000 nacidos vivos en Israel, hasta un 5,0 por 1.000 nacidos vivos en los EEUU.

Esta revisión sistemática también aportó luz a datos sobre la prevalencia de la colonización materna por SGB en los países europeos; Se revisaron 21 estudios publicados entre 1996 y 2006, lo cuales incluían a unas 24.093 mujeres de 13 países distintos, todas ellas positivas para SGB en los cultivos vagino-rectales. Entre los estudios revisados se hallaron unas tasas de colonización de SGB vaginal que oscilaban entre el 6,5% y el 36%. Una tercera parte de los estudios hallaron tasas de un 20% o superiores. Las tasas de colonización fueron muy diferentes entre los distintos países europeos. Resumidamente, en los países de Europa del Este se halló una incidencia de entre el 19,7% y el 29,3%, en Europa Occidental del 11% al 21%, en los países escandinavos del 24,3% al 36%, y en el sur de Europa de entre el 6,5% y el 32% (7).

La literatura en general, muestra prevalencias muy amplias de colonización de SGB en mujeres gestantes a término: en países de Latinoamérica se pueden encontrar tasas de entre 5% y 35%; en EEUU tasas de 10 a 30% (datos de 2017)(5,7).

En septiembre de 2015, se publicaron las nuevas recomendaciones de la OMS sobre la administración de antibióticos durante el parto a mujeres con colonización por estreptococos del grupo B para la prevención de la infección neonatal temprana por SGB soslayando que era una recomendación condicionada a una baja calidad metodológica. En ellas, la OMS menciona en un artículo un estudio dirigido por la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres en el que se involucraron a más de 100 investigadores de todo el mundo. A partir del estudio original surgió una nueva investigación hallando que el SGB estaba presente entre las mujeres embarazadas en todas las regiones del mundo, con un promedio del 18% de las mujeres embarazadas, portadoras (colonizadas) de la bacteria, con tasas que rondaban desde el 11% en Asia oriental al 35% en el Caribe, con un total de 21,7 millones en 195 países(43).

Los cinco primeros países por número (al 100 más cercano) de mujeres embarazadas colonizadas fueron: India (2.466.500) China (1.934.900), Nigeria (1.060.000), Estados Unidos (942.800) e Indonesia (799.100)(24).

En los países en vías de desarrollo no se suele identificar al SGB como agente etiológico entre los recién nacidos con sepsis precoz, probablemente por sus limitados recursos sanitarios. En 1998 (B Stoll), realizó una revisión de los estudios de colonización por SGB en mujeres que viven en países de baja renta para determinar los factores relacionados con las bajas tasas de colonización por SGB: se identificaron 34 estudios con 7730 participantes. La prevalencia de la colonización por región fue la siguiente: Medio Oriente / África del Norte, 22%; Asia / Pacífico, 19%; África subsahariana, 19%; India / Pakistán, 12%; y América, 14%(37,44). Parece que, si bien existe una variabilidad geográfica significativa en la proporción de mujeres colonizadas con SGB, el rango de colonización hallado en los países en vías de desarrollo (12,7%) es similar al identificado en las poblaciones

estudiadas en los EE UU. El estudio concluye que, la toma de las muestras y los métodos microbiológicos son factores fundamentales en la identificación de mujeres colonizadas por el SGB(44).

En el Hospital John Hunter de Newcastle (Australia), realizaron un estudio prospectivo donde se mostró que se necesitaba examinar a 5704 mujeres para prevenir un solo caso de enfermedad causado por SGB de inicio temprano y que de 1.191 mujeres que recibieron tratamiento intraparto de antibiótico con el fin preventivo para SGB, tan sólo existió un solo caso de infección neonatal precoz (17)(referencia secundaria del estudio publicado por Seedat, también se muestra en otra literatura revisada como la publicada por Angstetra et al)(45).

En España se han publicado tasas de entre el 12% y el 20% (46).

Tabla 1: Tasas de colonización de SGB según autor como otra fuente de referencia

AUTOR	AÑO	PAIS	MUESTRA	TASA COLONIZACION (%)
ÁLVAREZ-SANTÁS	2018	ESPAÑA/MUNDIAL 4648/1405	ESPAÑA	14,9%
			AFRICA SB-SAH	31,1%
			ASIA	14,3%
			LATINOAMERICA	21,4%
			EUROPA ORIENT	23,9%
SCMIMC	1994-06	CATALUNYA	CATALUNYA	13-6%
DE LUCA	2016	ITALIA	468 GESTANTES	30,2%
BASSIR	2016	MARRAKECH	275	20,2%
ALP	2016	TURQUIA	215 GESTANTES	9,8%
			285 NO GESTANTES	16,5%
METAANALISIS KWATRA	2016	ÁFRICA	78 ESTUDIOS	22,4%
AMÉRICA		73 791 MUJERES	19,7%	
EUROPA			19%	
MEDIA			17,9%	
LINHARES	2013	BRASIL	213 GESTANTES	9,8%
ROCCHETTI	2011	BRASIL	405 GESTANTES	25,4%
DADVAND	2011	BCN	7976 GESTANTES	17%
MULLER-VRANJES	2011	CROACIA	118 GESTANTES	24,6%
BARCARITE	2008	EUROPA ESTE,	24093 GESTANTES	19.7% - 29.3%
		OESTE,		11% - 21%
		ESCANDINAVIA,		24,3% - 36%
		SUR EUROPA		6.5% - 32%
HAKANSSON	2008	SUECIA	1569 GESTANTES	25,4%
BRIMIL	2006	ALEMANIA	210 GESTANTES	16%

Fuente: Tabla obtenida de la tesis doctoral L. Frances, 2017(47). Implementada durante esta tesis.

2.3.2 INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ

La OMS publicó en noviembre de 2017 que la infección por Streptococcus del grupo B era la causa de aproximadamente 150.000 mortinatos prevenibles y muertes infantiles cada año.

Con respecto a las sepsis neonatales precoces en Catalunya, la incidencia ha pasado de un 1,92/1.000 NN vivos en 1994 a un 0,26/1.000 tras la implantación de las políticas de prevención actuales (22). En el protocolo de atención y acompañamiento en el nacimiento de la Generalitat de Catalunya, publicado en 2020 se expone que la sepsis neonatal precoz (primeros 7 días de vida) por SGB ha disminuido en un 70% en los últimos años, gracias a las pautas de tratamiento intraparto, y que, actualmente, esta tasa está alrededor de los 0,38/1000 nacidos vivos. Estos datos, aclaran, no están publicados(16).

La incidencia del proceso de sepsis neonatal de inicio precoz sin medidas de prevención alcanzaba hasta el 3 por mil recién nacidos vivos con una mortalidad que en los años 70-80 un 50 %. Actualmente, se estima un 4-5 %. Sin embargo, el 25-30 % de los recién nacidos infectados pueden padecer secuelas importantes neurológicas debido a la infección por SGB (7).

En el área de Barcelona se revisaron retrospectivamente todas las sepsis neonatales precoces (SPN) de 8 centros durante los años 2004- 2015. Se diagnosticaron 49 SNP (48 gestantes). La incidencia fue de 0,29‰ recién nacidos vivos (0,18-0,47‰), presentando oscilaciones sin diferencias significativas a lo largo de los 7 años de estudio. La mortalidad fue del 8,16%. En el 68,5% los estudios de colonización maternos fueron negativos y en el 21% no se realizaron. El 58,3% de las gestantes no presentaron ningún factor de riesgo y el 22,9% de los partos fueron prematuros. El 58% de las gestantes no recibieron profilaxis antibiótica intraparto por no estar indicada según protocolo, y el 42%, por fallo de cumplimiento (3 cepas fueron resistentes a eritromicina). La resistencia a clindamicina fue del 33,3% (10).

En el 50% de los casos de infección neonatal precoz para SGB, no se identificó ningún factor de riesgo de infección.

En los últimos 15 años en EEUU, desde que se adoptó el protocolo de identificación preparto y tratamiento con antibiótico intraparto, la incidencia de enfermedad invasiva por SGB declinó hasta un 0,34-0,37/1000 como resultado de los avances en neonatología.

2.3.3 REGISTRO ESTADÍSTICO HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS

2.3.3.1 Datos estadísticos Servicio Microbiología del HUGTiP

En el HUGTiP, las tasas de SGB en relación con el total de partos halladas entre los años 2014 y 2019 fueron las siguientes:

En el año **2014** se analizaron 577 muestras y se identificaron 113 muestras positivas para SGB lo que representa un 19,58% (1090 partos). En el año **2015** de 462 muestras se identificaron 71 muestras positivas para SGB un 15,37% (1385 partos). Apréciase que, en el año **2016** el análisis de muestras creció exponencialmente, pasó a 3603 muestras para analizar de SGB, esto fue debido a la centralización del laboratorio en HUGTiP. Se identificaron 635 un 17,62% (1467 partos). En el año **2017** de 5368 muestras se identificaron 928 positivas un 17,29% (1527 partos). En el año **2018** de 5253 muestras se identificaron 835 positivos para SGB, un 15,90% (1548 partos). Por último, en el año **2019**, se identificaron 901 muestras 16,62% (1662 partos).

Tabla 2: Porcentaje de cultivos con SGB positivo en relación con el total de cultivos analizados entre los años 2014-19.

Periodo	Positivos	Total	Porcentaje
Enero	6,00	49,00	12,24%
Febrero	10,00	46,00	21,74%
Marzo	7,00	42,00	16,67%
Abril	9,00	37,00	24,32%
Mayo	10,00	48,00	20,83%
Junio	8,00	56,00	14,29%
Julio	9,00	42,00	21,43%
Agosto	7,00	49,00	14,29%

2014

Septiembre	11,00	47,00	23,40%	2015
Octubre	10,00	50,00	20,00%	
Noviembre	11,00	56,00	0,00%	
Diciembre	15,00	55,00	27,27%	
Enero	6,00	41,00	14,63%	
Febrero	6,00	37,00	16,22%	
Marzo	3,00	41,00	7,32%	
Abril	6,00	37,00	16,22%	
Mayo	6,00	41,00	14,63%	
Junio	10,00	29,00	34,48%	
Julio	8,00	32,00	25,00%	
Agosto	5,00	44,00	11,36%	
Septiembre	7,00	45,00	15,56%	2016
Octubre	3,00	27,00	11,11%	
Noviembre	5,00	38,00	13,16%	
Diciembre	6,00	50,00	12,00%	
Enero	14,00	47,00	29,79%	
Febrero	12,00	84,00	14,29%	
Marzo	9,00	65,00	13,85%	
Abril	7,00	52,00	13,46%	
Mayo	4,00	43,00	9,30%	
Junio	74,00	406,00	18,23%	
Julio	88,00	513,00	17,15%	
Agosto	81,00	511,00	15,85%	
Septiembre	89,00	484,00	18,39%	2017
Octubre	59,00	425,00	13,88%	
Noviembre	111,00	526,00	21,10%	
Diciembre	87,00	447,00	19,46%	
Enero	88,00	490,00	17,96%	
Febrero	71,00	428,00	16,59%	
Marzo	78,00	462,00	16,88%	
Abril	58,00	395,00	14,68%	
Mayo	85,00	475,00	17,89%	
Junio	72,00	463,00	15,55%	
Julio	86,00	432,00	19,91%	
Agosto	79,00	482,00	16,39%	
Septiembre	72,00	433,00	16,63%	2018
Octubre	70,00	473,00	14,80%	
Noviembre	95,00	447,00	21,25%	
Diciembre	74,00	388,00	19,07%	
Enero	81,00	441,00	18,37%	
Febrero	57,00	380,00	15,00%	
Marzo	74,00	393,00	18,83%	
Abril	67,00	416,00	16,11%	

Mayo	83,00	460,00	18,04%
Junio	60,00	433,00	13,86%
Julio	64,00	461,00	13,88%
Agosto	70,00	477,00	14,68%
Septiembre	66,00	425,00	15,53%
Octubre	72,00	468,00	15,38%
Noviembre	77,00	471,00	16,35%
Diciembre	64,00	428,00	14,95%
Enero	84,00	473,00	17,76%
Febrero	63,00	379,00	16,62%
Marzo	67,00	433,00	15,47%
Abril	65,00	376,00	17,29%
Mayo	68,00	421,00	16,15%
Junio	69,00	373,00	18,50%
Julio	82,00	516,00	15,89%
Agosto	77,00	413,00	18,64%
Septiembre	94,00	435,00	21,61%
Octubre	77,00	443,00	17,38%
Noviembre	84,00	425,00	19,76%
Diciembre	71,00	427,00	16,63%

2019

Fuente: Datos cedidos por el Servicio de Microbiología del HUGTIP para su análisis y relación con el estudio.

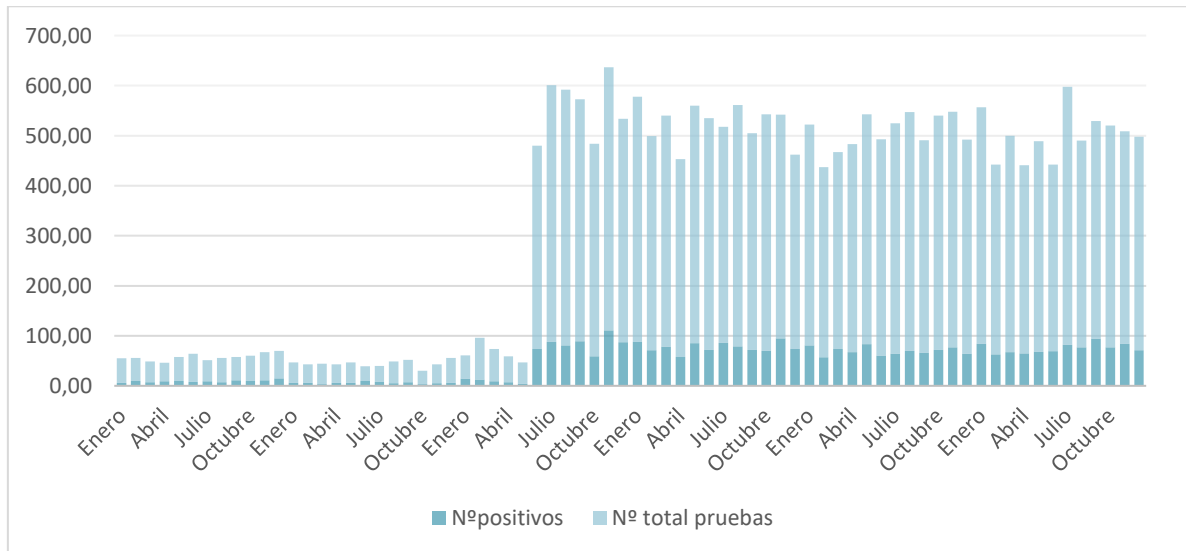
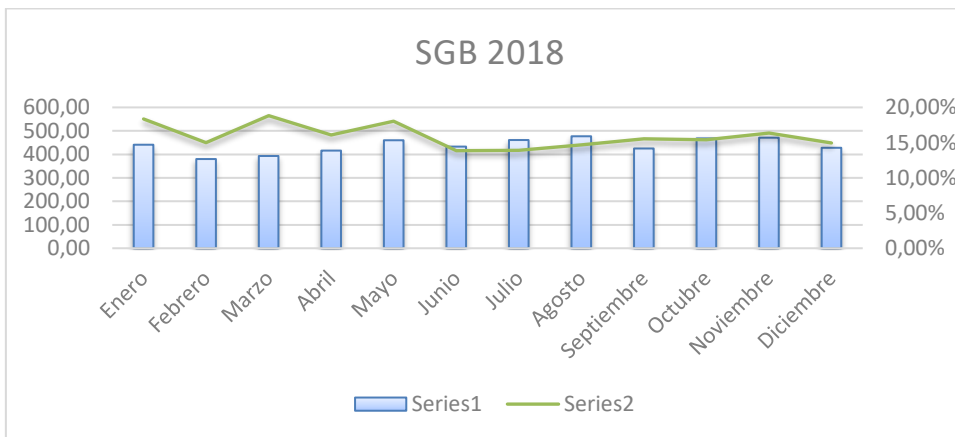
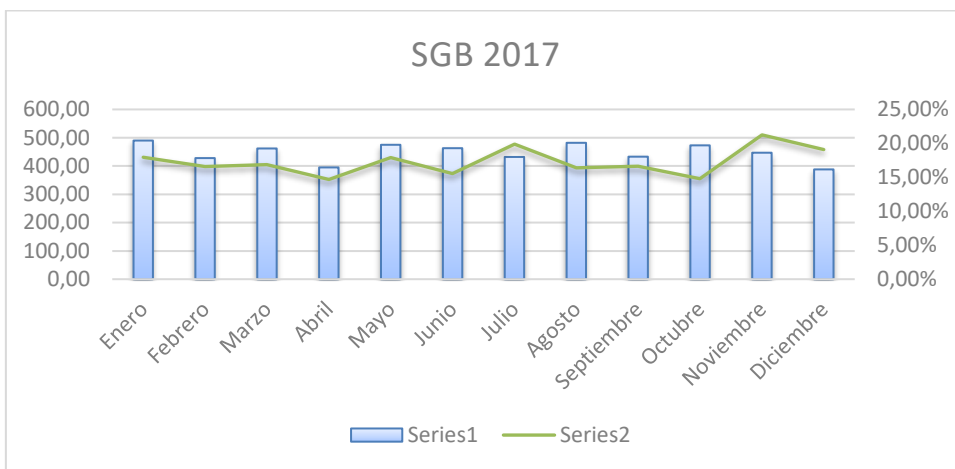
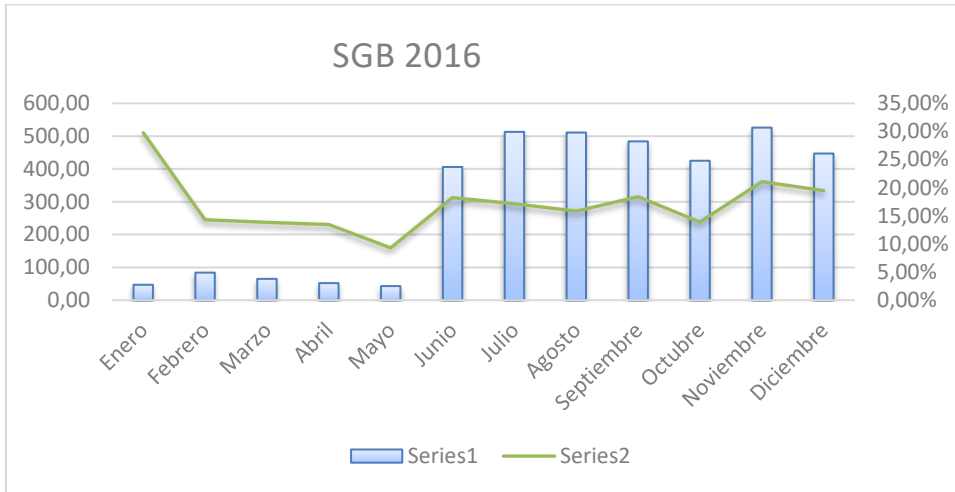


Figura 9. SGB positivos distribuidos por meses entre los años 2014-19. HUGTIP.



Fuente: Datos cedidos por el servicio de Microbiología del HUGTiP

Figuras 10,11 y 12. Cultivos SGB positivos distribución por años y meses 2016-18. HUGTiP. Tiempo de reclutamiento de casos.

2.3.3.2 Estadística Servicio de Obstetricia

A continuación, se presentan los datos cedidos por el Servicio de Obstetricia del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona, centro donde se realizó el estudio, y donde se muestra el número de parto durante el periodo de 2016 a 2019.

Tabla 3. Número de partos en el HUGTiP durante los años 2014-2019.

Fuente: Registro oficial sala de partos HUGTiP. Dirección.

AÑO	NUM.PARTOS HUGTiP
2014	1490
2015	1385
2016	1467
2017	1527
2018	1548
2019	1662
TOTAL	9079

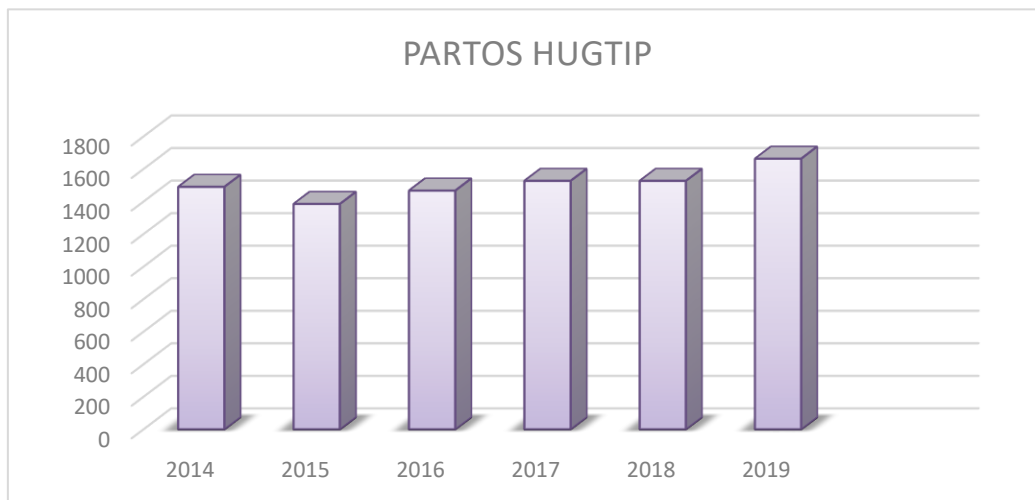


Figura 13. Estadística del número de partos HUGTiP durante los años 2014-2019 de manera más visual. Se puede apreciar una baja variabilidad en el número de partos en los años de estudio.

2.3.3.3 Datos Estadísticos Servicio de Pediatría del HUGTIP

Únicamente se diagnosticó una sepsis neonatal precoz durante el periodo entre los años 2014-2019 motivada por el SGB. La sepsis, se produjo tras un parto eutócico sin incidencias, que presentaba unos cultivos para SGB positivos con una larga evolución del trabajo de parto: transcurrieron 54 horas de bolsa rota. Recibió cobertura antibiótica correcta según protocolo (ampicilina 1gr/6 horas + gentamicina 240mg c/24 horas). No se registró fiebre ni otros signos de infección.

Se registraron otros 2 casos más de SNP ingresados en el servicio de neonatología, pero fueron ingresos derivados de otros centros hospitalarios de los que son referentes al no tener servicio de Unidad de Cuidados Intensivos neonatal, uno con SGB desconocido y el otro SGB negativo.

2.3.3.4 Datos Estadísticos de la Asociación de Matronas de Parto en Casa de Catalunya

Durante el estudio, se recogieron también los datos registrados por la *Associació de Llevadores de Part a Casa de Catalunya* (ALPACC), y las tasas de SGB positivo registradas por la asociación, son algo inferiores 10,51% (79) a las estadísticas generales. Los cultivos desconocidos suponen un 12,51% (94).

Tabla 4. Datos numéricos ALPACC partos y cultivos para SGB

	2016	2017	2018	TOTAL	%TOTAL
POSITIVOS	35	21	23	79	10,51
NEGATIVOS	202	229	147	578	76,96
DESCONOCIDOS	35	23	36	94	12,51
TOTAL	272	273	206	751	100

Fuente: Associació llevadores part a casa ALPACC años 2016-2018

2.4 INFECCIÓN POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

2.4.1 MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL SGB

El SGB coloniza de forma asintomática el tracto gastrointestinal, genitourinario y vaginal en mujeres sanas. Esta colonización puede ser transitoria, intermitente o persistente (crónica). El tracto gastrointestinal es el reservorio primario y por contigüidad pasa al periné y tracto genito-urinario. Su erradicación es altamente improbable dada su naturaleza como comensal (4). En cuanto a la relación con el embarazo y el recién nacido se considera como un microorganismo capaz de producir infecciones de transmisión vertical. La infección se produce habitualmente durante el trabajo activo de parto o ante una rotura prematura de membranas.

La tasa de transmisión de madres colonizadas con SGB a los recién nacidos por parto vaginal es de, aproximadamente, de un 50-65%. Y aproximadamente, un 98% de los niños colonizados permanecerán sanos. Sólo un 1-2% de los recién nacidos colonizados desarrollarán algún cuadro de sepsis por SGB. La mortalidad en niños con enfermedad precoz ronda el 4-6%, siendo los índices de mortalidad inversamente proporcionales al peso al nacer (7,48).

La colonización a nivel vaginal es el factor de riesgo principal, ya que, aumenta en 25 veces el riesgo de infección neonatal precoz en comparación con las gestantes que presentan cultivos vaginales negativos (7,49).

La literatura recoge que, aproximadamente un 5% de los casos de SNP, presentan un resultado falso negativo (4). Estos falsos negativos se podrían relacionar, por ejemplo, con las cepas no hemolíticas o con el momento de la toma del exudado vagino-rectal, razón por la cual los CDC han variado el intervalo de detección. Antes se recomendaba realizar el cultivo entre las semanas 35 a 37 de gestación (según las pautas de los CDC 2010), ahora se recomienda tomar la muestra entre las semanas 36 0/7 a 37 6/7 semanas (recomendaciones publicadas por la ACOG 2019)(14).

Los cultivos de SGB predicen con mayor precisión el estado de colonización por SGB al nacer si las muestras de detección de SGB se recolectan dentro de las 5 semanas previas al parto. El valor predictivo de los cultivos prenatales para SGB disminuye significativamente cuando se recolectan más allá de 5 semanas antes del parto. Sin embargo, aproximadamente el 7% de los nacimientos en los Estados Unidos ocurren después de las 41 semanas de gestación. Esta nueva recomendación de esperar hasta al menos 36 0/7 semanas de gestación (retrasar el máximo tiempo posible la toma del cultivo) amplía la ventana predictiva para los resultados del cultivo de detección hasta 41 0/7 semanas adaptándose a las necesidades del momento (15,24,50).

2.4.2 SEPSIS NEONATAL PRECOZ Y TARDÍA

2.4.2.1 Definición de Riesgo de infección Neonatal y Sepsis Neonatal

Se considera que existe un episodio de riesgo de infección en un recién nacido (RN) cuando, sin existir signos ni síntomas sugerentes de infección, los antecedentes indican que está sometido a un alto riesgo de infección desde un punto de vista estadístico; por lo que se efectúan cultivos microbiológicos y exploraciones complementarias para confirmar la infección con o sin instauración de antibioterapia(51).

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

2.4.2.2 Clasificación de la Infección Neonatal

Inicio temprano o precoz: de 0 a 6 días después del parto, generalmente las primeras 12 horas.

La sepsis neonatal de inicio temprano suele deberse a microorganismos adquiridos durante el parto. La mayoría de los recién nacidos presentan síntomas dentro de las 6 primeras horas tras el nacimiento.

El estreptococo del grupo B y los microorganismos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli*) son responsables de la mayoría de los casos de sepsis de inicio temprano.

La densidad de colonización del recién nacido determina el riesgo de enfermedad invasiva de inicio temprano, que es 40 veces más alto en caso de colonización intensa. Aunque solo 1/100 de los recién nacidos colonizados presentan enfermedad invasiva por estreptococo grupo B, > 50% de ellos presentan manifestaciones dentro de las primeras 6 horas de vida.

El serotipo III de SGB tiene una duración media más larga de colonización (alrededor de 6 semanas), es más probable que persista durante el embarazo y es el serotipo invasivo más común en neonatos menores de 7 días de edad.

También se ha identificado cada vez más sepsis por *Haemophilus influenzae* no tipificable en recién nacidos, sobre todo, en prematuros.

La mayor parte de los casos restantes se deben a otros bacilos entéricos gramnegativos (*Klebsiella*) y microorganismos grampositivos: *Listeria monocytogenes*, Enterococos (*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*), Estreptococos grupo D (p. ej. *Streptococcus bovis*), Estreptococos α -hemolíticos y Estafilococos. Se han aislado *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y, con menor frecuencia, *Neisseria meningitidis*. En ocasiones, puede existir una gonorrea asintomática durante la gestación.

Inicio tardío: de 7 a 89 días después del parto, generalmente las primeras 4 semanas.

Por lo general, la sepsis de inicio tardío se contagia del ambiente (nosocomial). Los estafilococos son responsables de alrededor del 30 al 60% de los casos de inicio tardío, que se deben la mayoría de las veces a dispositivos intravasculares (catéteres vasculares centrales). El germen *E. coli* es cada vez más una causa importante de sepsis de inicio tardío, sobre todo en recién nacidos de peso extremadamente bajo.

Cuando aparecen brotes de neumonía o sepsis hospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* debe sospecharse una contaminación de los equipos respiratorios.

Si bien, la detección sistemática universal y la profilaxis antibiótica intraparto contra estreptococo grupo B han reducido significativamente la tasa de enfermedad de inicio temprano por este microorganismo, la tasa de sepsis de inicio tardío por estreptococo grupo B no se ha modificado, lo que es compatible con la Hipótesis de que la enfermedad de inicio tardío suele contagiarse del ambiente. Las especies de *Cándida* son causas cada vez más importantes de sepsis de inicio tardío, que afecta al 12-18% de los recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo.

Tabla 5. Características clínicas de la infección por SGB

CARACTERÍSTICAS	INICIO TEMPRANO	INICIO TARDIO
EDAD INICIO	0 - 6 días	7 - 30 días
COMPLICACIONES MATERNAS	FRECUENTES	RARAS
INCIDENCIA PREMATURIDAD	FRECUENTE (30%)	RARA
SEROTIPOS FRECUENTES	I,II,III,V	III (90%)
TASA MORTALIDAD	5-20%	2-6%

Fuente: Gráfica tomada de Galarza P et al. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Dir Nac Salud Matern Infant. 2004;4 (8,36)

2.4.2.3 Manifestaciones Clínicas de la Infección Neonatal Precoz

Las tres manifestaciones más comunes sepsis, neumonía y meningitis.

Los tres síndromes clínicos más comunes de la infección de comienzo precoz en el neonato son sepsis (80%), neumonía (7%) o meningitis (6%). La enfermedad neonatal tardía se presenta principalmente como una sepsis (63%).

Los signos y síntomas de la sepsis NN son muy inespecíficos. Existe un mal estado general, con fiebre (rara vez en el NN. Es más frecuente que se manifieste por rechazo al alimento, vómitos, irritabilidad...) y aparente rigidez. Los síntomas

respiratorios aparecen en la mayoría de casos: en neonatos con bacteriemia o neumonía presentan apnea, taquipnea y cianosis.

La mortalidad es del 2-3% en neonatos a término siendo más elevada en los prematuros, un 20 % en el global y de hasta un 30% entre aquellos neonatos de edad gestacional menor de 33 semanas. La sepsis neonatal por *SGB* es rara, siendo más común en el marco de la prematuridad y la rotura prolongada de membranas.

2.4.3 INFECCIÓN O FIEBRE PUERPERAL

2.4.3.1 Definición de Infección Puerperal

Enfermedad causada por la invasión directa de microorganismos patógenos a los órganos genitales externos o internos, antes, durante o después del aborto, parto o cesárea, y que se ve favorecida por los cambios locales y generales del organismo, ocurridos durante la gestación. La infección puerperal se caracteriza clínicamente por fiebre. La fiebre puerperal es el aumento de temperatura por encima de 38 ° C en dos ocasiones separadas al menos en 6, desde las 24 horas del parto hasta seis semanas postparto, que ocurre al menos durante 48 horas seguidas, principalmente en los 10 primeros días postparto, exceptuando las primeras 24 horas postparto.

2.4.3.2 Manifestaciones de la infección puerperal

Los signos de alarma en el puerperio que conducen a sospechar de una infección puerperal son:

Mal estar general

Taquicardia

Hipersensibilidad uterina

Dolor hipogastrio

Loquios fétidos

Signos locales de infección y/o inflamación: herida quirúrgica, mamas, episiotomía.

Las manifestaciones clínicas son variadas, aunque se puede presentar en forma de **sepsis** sin foco que se produce en un 33% de las mujeres, endometritis postparto o corioamnionitis, neumonía y sepsis puerperal.

La **endometritis** puerperal es la infección del útero causada por microorganismos de la flora cervicovaginal. Se caracteriza por la aparición de fiebre, especialmente las primeras horas después del parto (frecuentemente entre el tercer y cuarto día postparto), dolor abdominal y a la movilización del útero, sub-involución uterina, metrorragia persistente y loquios malolientes. Los factores de riesgo son: la cesárea, los tactos vaginales, la monitorización interna, el tiempo de bolsa rota (si hay exploraciones). Aunque siempre hay que descartar otras posibles infecciones tales como; la infección urinaria, por ejemplo.

Se ha estimado una incidencia entorno al 2%. En general, el SGB es el agente causal de alrededor del 15% de los casos de endometritis perinatal, un 15% de las bacteriemias asociadas al embarazo y hasta un 15% de las infecciones de la herida después de una cesárea. La patogenia más frecuente de estas formas clínicas es la ascendente, a partir de la vagina y el cérvix colonizados por contigüidad.

Así mismo, se ha señalado una asociación entre colonización vaginal y parto prematuro, rotura pretérmino de membranas, bajo peso al nacer y muerte intraútero. Es un cuadro clínico potencialmente grave que sin tratamiento puede evolucionar a una pelviperitonitis difusa e incluso a una septicemia puerperal(52).

Otra manifestación de morbilidad por infección por SGB en mujeres embarazadas es la **infección del tracto urinario** (ITU). Hay datos que relacionan la infección del tracto urinario (5-29%) o por SGB durante el embarazo, probablemente como expresión de una intensa colonización materna, con parto prematuro y rotura prematura de membranas.

Habitualmente, la bacteriuria suele ser asintomática y, con menor frecuencia, se presentan síntomas urinarios dando lugar a cuadros de cistitis o, menos frecuentemente pielonefritis. Está demostrada la asociación entre la bacteriuria por SGB y resultados obstétricos adversos como fiebre intraparto, corioamnionitis, parto prematuro y rotura de membranas. Asimismo, se ha observado que las

mujeres colonizadas por SGB presentaban tasas más elevadas de diabetes mellitus, trastornos hipertensivos, abortos frecuentes y retraso de crecimiento intrauterino (2).

Infección herida quirúrgica en cesáreas: La naturaleza de los gérmenes implicados en las infecciones de la herida quirúrgica (IHQ), depende básicamente de la localización de la herida.

La infección de la pared abdominal a nivel de herida quirúrgica se complica aproximadamente entorno al 5% de los partos por cesárea, generalmente a los 4-7 días tras intervención.

Destacan, por orden de frecuencia, *Staphilococcus aureus*, *Staphilococcus* coagulasa negativos, enterococos, *Escherichia coli*, anaerbios. En cirugía ginecológica predominan *S. aureus*, *E. coli*, SGB y anaerbios(53)

Corioamnionitis: La cavidad amniótica es, por definición, estéril. La presencia de microorganismos en membrana y la cavidad amniótica definen la infección intraamniótica, que es causa importante de morbilidad materna y fetal (incluyendo la prematuridad y la sepsis neonatal).

La infección intraamniótica suele ser polimicrobiana y sobre todo encontramos flora vaginal y entérica implicada.

Aerobios:

Gramnegativos: *E. Coli* y otros bacilos.

Grampositivos: ***S. agalactiae***, *E. faecalis*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*

Presenta una incidencia de 2-4 % en gestaciones a término y se calcula que es la causa del 40-70% de partos prematuros con antecedentes de ruptura prematura de membranas pretérmino(54).

Se ha podido comprobar que el riesgo de **corioamnionitis** es mayor cuanto mayor es el grado de colonización vaginal por SGB, siendo su incidencia del 2,9% (47).

Los principales factores de riesgo de la corioamnionitis son la rotura prolongada de la bolsa amniótica, el parto prolongado, la nuliparidad, la monitorización interna durante el parto, las exploraciones vaginales repetidas, la vaginosis bacteriana previa, la edad (joven), el tabaquismo, el abuso de alcohol o drogas, la inmunosupresión, la colonización por estreptococo betahemolítico del grupo B o por *Ureaplasma spp.* y las infecciones genitales de transmisión sexual. La fiebre materna es el signo clínico más importante de la corioamnionitis y está presente entre el 95-100% de los casos de corioamnionitis clínica. La taquicardia materna y/o fetal también se presenta en el 50-80% y 40-70% de los casos, respectivamente de corioamnionitis clínica(46).

Mastitis: Los principales agentes etiológicos de mastitis infecciosas pertenecen a los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Así, los estafilococos son las bacterias implicadas en un mayor porcentaje de casos debido a que las condiciones existentes en los conductos galactóforos al final del embarazo y durante las primeras semanas de lactancia son ideales para su crecimiento. Entre ellos, *S. aureus* suele ser responsable de las mastitis agudas y de la formación de abscesos. Mucho más infrecuentemente, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae* también pueden causar este tipo de cuadros(46).

En el estudio publicado por Delgado and cols. se observó una incidencia alta de mastitis y dolor intenso al amamantar, en mujeres que habían recibido penicilina en su trabajo de parto, ya que las bacterias que causaban esos procesos eran, en su mayoría, resistentes a la penicilina. Explica que, en la glándula mamaria y en la leche normal de madre sana hay muchas bacterias que forman parte de la inmunidad de la leche. Y afirman que, esas bacterias conviven en armonía. La penicilina destruye esa armonía eliminando a las bacterias no resistentes que mantienen a raya a las resistentes que pueden causar mastitis como estreptococos y estafilococos, de modo que las bacterias resistentes crecen sin competencia y colonizan los conductos. Si a ello, se le une, una succión inadecuada del bebé, las posibilidades de sufrir una mastitis y dolor al amamantar aumenta (55).

2.5 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN POR SGB

2.5.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN NEONATAL PRECOZ

Además del estado de portadora de SGB, principal factor de riesgo, existen otros factores que incrementan el riesgo de infección NN precoz:

1. Prematuridad (<37 semanas de gestación)

Como principal factor neonatal de riesgo destaca la prematuridad. Los índices de mortalidad son inversamente proporcionales al peso al nacer (7,48).

Existe un estudio donde se relaciona que ante una alta colonización por SGB durante el segundo trimestre de gestación existe un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer y que ambos factores incrementan el riesgo de sepsis NN probablemente debido a la inmadurez del sistema inmunitario fetal. Se estima que la incidencia de sepsis NN precoz es 15 veces superior en recién nacidos prematuros que en recién nacidos a término(2).

2. Rotura prematura de membranas (≥ 12 horas) algunas guías mencionan ≥ 18 horas
3. Temperatura materna superior a 38 °C oral.

Se define como fiebre intraparto cuando la temperatura materna supera los $\geq 38^{\circ}\text{C}$ medida por vía oral en dos ocasiones separadas por 30 minutos o de $> 39^{\circ}\text{C}$ en una sola medición durante el trabajo de parto.

4. Urinocultivo positivo para SGB durante la gestación

En la última revisión del protocolo de seguimiento de la gestación de la *Generalitat de Catalunya*, indica un urocultivo a todas las gestantes entre las semanas 14 y 16 de gestación por la alta incidencia de bacteriuria asintomática. Se considera una determinación positiva para SGB en orina, ante un hallazgo de > 105 UFC/ml (bacteriuria asintomática). Debe ser tratado. Se considerará portadora del SGB en el momento del parto quedando excluida del protocolo de cribaje para SGB mediante cultivo vagino-rectal (22,32,56)

5. Hijo anterior con infección neonatal precoz por SGB

Es especialmente importante recordar la profilaxis antibiótica intraparto en estos casos (independientemente del resultado del cribado vaginal-rectal, que no es necesario realizar) debido a un riesgo incrementado de nueva infección neonatal precoz, también en casos con cribado vaginal-rectal negativo.

6. Trabajo de parto prolongado

El diagnóstico de trabajo de parto prolongado o retraso en la dilatación (en revisión) se define por:

1. Dilatación cervical <2cm en 4 horas.
2. Descenso y deflexión de la cabeza fetal
3. Cambios en la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas.

7. Los tactos vaginales (TV)

El riesgo de infección se incrementa con cada TV, sobre todo en rotura prematura de membranas (RPM). Se recomiendan los mínimos TV necesarios durante el parto y los protocolos recogen recomendaciones para su realización cada 4h. Si es necesario realizar un nuevo tacto vaginal antes de las 4h, podría justificarse ante progresos lentos en la dilatación, ante la presencia de complicaciones (monitor cardiográfico no tranquilizador, sangrado, necesidad de realizar una amniorexis artificial...) o en el caso de que la mujer tenga sensación de pujo o ante un parto precipitado.

Antes de realizar un tacto vaginal se debería tener en cuenta:

- ✓ La necesidad de que la información a obtener será relevante.
- ✓ Ser consciente de que es un acto invasivo asociado a un aumento del riesgo de infección.
- ✓ Comprobar que se realiza con medidas de higiene correctas (no es necesaria la asepsia, pero si la higiene de la zona y lubricación).

2.5.2 FACTORES DE RIESGO MATERNOS

Los factores de riesgo maternos descritos en la literatura son múltiples y muy variados.

La evidencia describe condiciones como la obesidad materna(57,58) o la diabetes(4) como factores independientes y propicios para presentar SGB positivo. El estudio realizado por Manzanares-Galán y cols. donde habiendo sido controlados factores de confusión como la edad materna, paridad, diabetes o Hipertensión Arterial (HTA), se halló un aumento en el riesgo de forma significativa en gestantes obesas, de presentar colonización por SGB y cuya presencia aumentaba el riesgo de corioamnionitis e infección neonatal (58).

La literatura científica muestra múltiples estudios y revisiones que afirman que la diabetes es un factor independiente asociado con altas tasas de colonización en embarazadas (7,20,59,60).

La edad materna menor de 20 años está asociada a un incremento del riesgo de infección neonatal precoz por SGB, relacionada con niveles más bajos de anticuerpos anti-SGB en estas madres (61,62). Otros autores hablan de edades inferiores a los 25 años(47).

La incidencia de SGB en madres <18 años se mostró tres veces superior que en madres > 35 años (4,6 versus 1,3 por 1000 neonatos, respectivamente). Además, los recién nacidos de madres negras o hispanas tuvieron una mayor incidencia de enfermedad en comparación con los neonatos blancos (3,9 y 3,2 contra 2,4 por 1000, respectivamente). Los factores demográficos maternos fueron factores de predicción de la enfermedad más fuertes que las características del parto, incluida la rotura prematura de membranas (63).

El desarrollo de una infección neonatal precoz en un hijo anterior, también se ha relacionado con unos niveles bajos de anticuerpos, siendo un factor de riesgo para posteriores embarazos (64).

La ubicación geográfica y los cambios atmosféricos influyen en la etiología de la sepsis neonatal.

En el estudio realizado en Barcelona realizado por Dadvand y equipo(65) detectaron mayores riesgos de colonización por SGB en ambientes con temperaturas y humedad elevadas. Concluyeron que, aunque un aumento en el riesgo de la colonización por SGB no es necesariamente traducible a un aumento del riesgo de infección invasiva por SGB, parece ser un requisito previo para la infección invasiva en mujeres embarazadas, y puede aumentar el riesgo de sepsis neonatal de inicio temprano(65).

Existe una revisión de las tasas de colonización maternas en los países en vías de desarrollo en los que se obtuvo que la tasa de colonización global fue del 12,7% (34 estudios con 7730 mujeres). Únicamente se tuvieron en cuenta aquellos estudios en los que los métodos para determinar la colonización fueron los adecuados. Se obtuvo una tasa de colonización del 17,8% (675 de 3801 mujeres) (7,37).

Las tasas de colonización asociadas a la raza son muy variables según la edad o la etnia. En el Medio Oriente / Norte África: 22%; Asia/Pacífico: 19%, en África subsahariana: el 19%; India/Pakistán: 12%, y en América del sur del 14%. Los autores llegaron a la conclusión de que el rango de la colonización obtenido en los países en desarrollo es similar a la identificada en estudios de la población de los Estados Unidos (7,37).

En un reciente estudio se evaluaron 221 artículos de texto completo, de los cuales 78 estudios que incluyeron 73791 mujeres embarazadas en 37 países cumplieron con los criterios de inclusión preespecificados. La prevalencia media estimada de colonización por estreptococos del grupo B recto vaginal fue de 17,9% (95% CI 16,2–19,7) en general. En África fue más elevada (22,4, 18,1–26,7) seguida por las Américas (19,7, 16,7–22,7) y Europa (19,0, 16,1–22,0). Los estudios del sureste de Asia tuvieron la prevalencia media estimada más baja (11,1%, IC 95% 6,8–15,3).

Se observó una heterogeneidad significativa en todas las regiones y dentro de ellas (todas $p \leq 0,005$). Las diferencias en el momento de la recolección de la muestra en el embarazo, los métodos de cultivo selectivo y el tamaño de la muestra del estudio no explicaron la heterogeneidad. Es poco probable que la heterogeneidad nacional

y regional en la colonización materna por estreptococos del grupo B explique completamente la variación geográfica en la incidencia de la enfermedad invasiva de inicio temprano. La contribución del sociodemográfico, el factor de riesgo clínico y las diferencias poblacionales en la inmunidad natural necesitan una investigación adicional para comprender estas diferencias regionales en la colonización materna de estreptococos del grupo B y la enfermedad de inicio temprano (66).

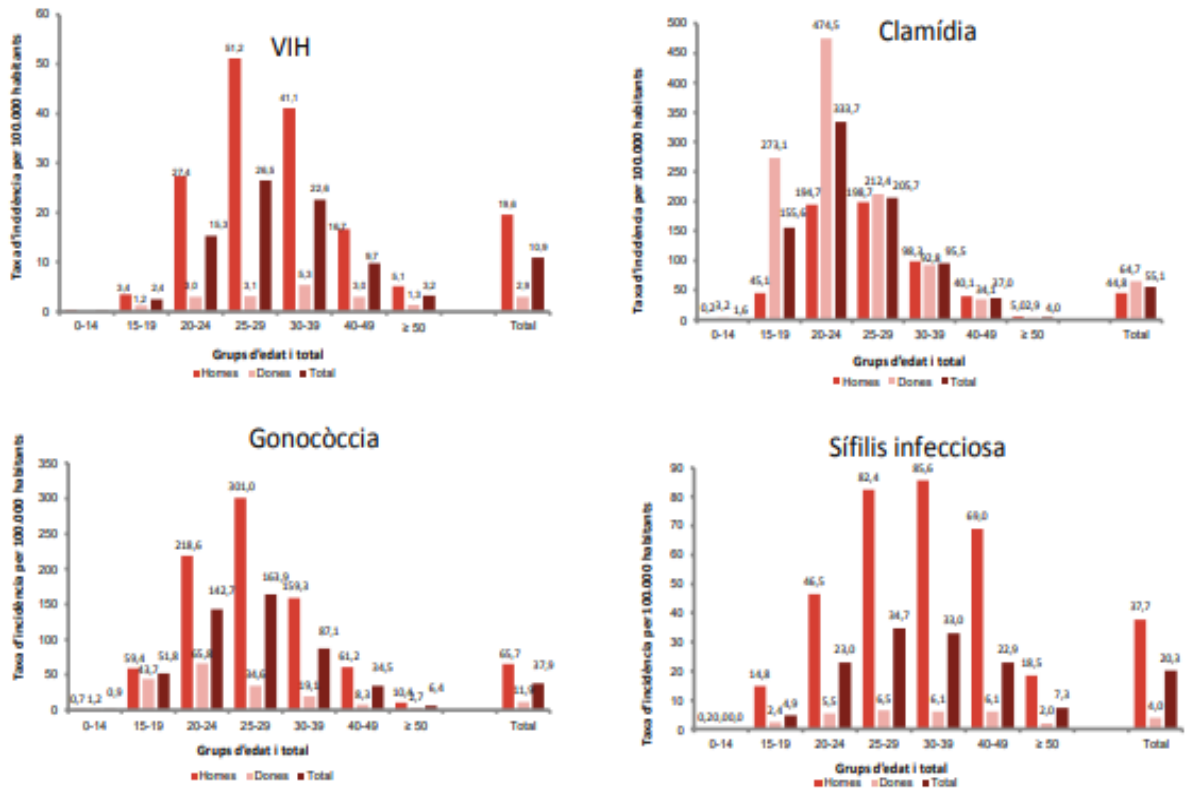
La colonización de SGB es más frecuente en mujeres de raza negra que en las de otras etnias, siendo al menos 1,5 veces mayor que en personas de raza blanca en todos los grupos de edad (59).

Parece que, tanto el momento del ciclo menstrual como la colocación de dispositivos intrauterinos, pueden incrementar las tasas de colonización ya que favorecen el crecimiento local de el microorganismo.

La actividad sexual, el tener múltiples parejas o una nueva pareja y los actos sexuales frecuentes se asocia a un mayor riesgo de adquisición vaginal de SGB a lo largo del tiempo pues se cree que esta actividad altera el microambiente de la vagina de forma que lo hace más permisivo a la colonización. También se halló relación entre la adquisición de SGB y la ectopia cervical, los lavados vaginales y ejercer la prostitución (2,47).

Dentro de las infecciones de transmisión sexual se incluyen: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y les ITS más frecuentes de origen bacteriano que y que tienen tratamiento antibiótico, la chlamydia, la gonococia y la sífilis infecciosa. En el estudio se consideró la candidiasis vaginal y la vaginosis bacteriana como ITS pese no serlo dado los probables cambios tróficos e inflamatorios que ocasionan en la vagina.

La vía de transmisión más frecuente es la sexual. La chlamydia, gonococo y sífilis tienen una tasa de diagnósticos nuevos per cada 100.000 habitantes: de 55,1% para la chlamydia, de 37,9% para la gonococia y de 20,3% para la sífilis infecciosa. La chlamydia es más frecuente en mujeres que en hombres mayoritariamente entre los 15 y 24 años. La sífilis y la gonococia son más frecuentes en hombres que en mujeres entre 20 y 39 años.



Fuente: Sistema de notificaciones de declaración obligatoria y sistema de notificación microbiológica de Cataluña (CCEISCAT) ITS.

Figura 14. Tasa de incidencia del VIH, chlamydia, gonococia y sífilis por cada 100000 habitantes por edad y sexo en Cataluña, 2016.

La colonización genital también se relaciona con la paridad: Se han observado tasas superiores de colonización en mujeres multíparas (en mujeres con tres o más embarazos)(4).

Otro factor influyente parece ser el déficit de la Vitamina D. Se ha asociado a mayores tasas de contaminación por SGB, dado que la vitamina D modula las respuestas inmunitarias innatas, y estudios recientes han destacado la autocrina (67,68).

La gestación no influye por sí misma en la prevalencia de colonización por SGB(48).

2.5.3 FACTORES PROTECTORES DE LA INFECCIÓN POR SGB

2.5.3.1 Cadena epidemiológica

Para que una infección se produzca se deben cumplir la secuencia de la cadena epidemiológica. La razón de las alternativas que se muestran a continuación tendría como objetivo disolver a diferentes niveles alguno de los eslabones de esa cadena con el fin de que no se produzca la infección; Bien actuando directamente en la bacteria, bien reforzando los mecanismos naturales de protección.

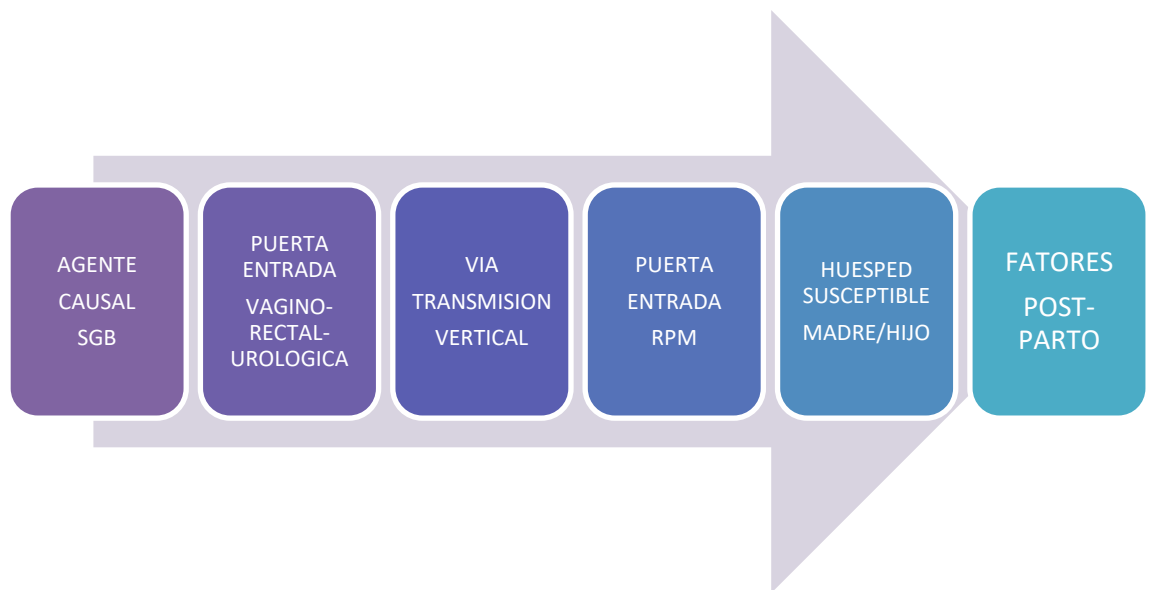


Figura 15. Cadena epidemiológica y sus eslabones. Conocerlos para poder incidir en uno o varios de ellos.

2.5.3.2 Lactancia Materna

La lactancia proporciona anticuerpos para la inmunidad pasiva(69).

La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino. Entre las bacterias predominantes destacan diversas especies de estafilococos, estreptococos y bacterias lácticas. Por tanto, este fluido representa uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal infantil. El número de especies que coexisten en la leche de una mujer sana suele ser bajo, hecho que explica por qué la microbiota intestinal de los lactantes está

compuesta por un reducido espectro de especies y por qué el desarrollo de una microbiota más diversa coincide con el inicio del destete. Las bacterias de la leche podrían desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas y en la maduración del sistema inmunitario. Algunos estudios recientes indican que una parte de las bacterias comensales existentes en la leche materna podrían proceder de la microbiota intestinal materna y accederían a la glándula mamaria a través de la ruta enteromamaria (70,71).

Fernández-Álvarez sugirió en su artículo que, aunque el SGB puede transmitirse a los recién nacidos a través de la lactancia materna, algunas madres producen ciertos azúcares protectores en su leche que podrían ayudar a prevenir la infección(72).

La leche humana es uno de los factores que intervienen en la iniciación y desarrollo de la microbiota intestinal del neonato ya que garantiza un aporte continuo de bacterias durante el periodo de lactancia. De hecho, se estima que un lactante que ingiera 800 ml de leche al día recibe entre 1×10^5 y 1×10^7 bacterias. El número de especies bacterianas existentes en la leche de mujeres sanas parece ser bajo, oscilando entre 2 y 12.

En los últimos años, los problemas asociados a la difusión de bacterias resistentes a antibióticos de relevancia clínica han conducido a un renovado interés por la bacterioterapia, una práctica que hace uso de bacterias comensales o probióticas para prevenir o tratar la colonización del hospedador por parte de microorganismos patógenos. Esta estrategia se basa en el principio de exclusión competitiva, por el que ciertas bacterias no patógenas se imponen sobre las patógenas cuando compiten por el mismo nicho ecológico. La leche materna es el único alimento ingerido por muchos neonatos, un segmento de la población muy sensible a las enfermedades infecciosas (72).

2.5.3.3 Contacto Piel Con Piel de Inicio Precoz

Entre la mayoría de los mamíferos, la placenta no es efectiva para transferir anticuerpos al feto: los anticuerpos se transfieren inmediatamente después del nacimiento a través del calostro. Entre los humanos, las preguntas principales son sobre el ambiente bacteriológico en el lugar del parto y cuán familiar es para la madre. Hoy en día, la mayoría de los seres humanos nacen en entornos bacteriológicos desconocidos caracterizados por una baja diversidad microbiana.

Los efectos de los entornos clínicos pueden amplificarse mediante el uso de antibióticos y el nacimiento por cesárea, es decir, evitando la zona perineal rica en bacterias.

Mientras tanto, algunas prácticas adaptativas simples son posibles, como, después de una cesárea, envolver al recién nacido con la ropa que usa la madre recientemente y, de vez en cuando, poner al neonato en los brazos de una persona que cohabita con la madre o el contacto piel con piel de inicio precoz (71,73).

2.5.3.4 Vértex caseoso

Vértex caseosa actúa como un "escudo microbicida de superficie" protector (69).

El vértex caseoso es una biopelícula de color blanco cremoso que cubre la piel del feto en desarrollo a partir de las 20 semanas de gestación, y es el recubrimiento natural de la piel del feto durante el tercer trimestre del embarazo actuando como un lubricante durante el parto. Está compuesto de agua, secreciones sebáceas, corneocitos y lípidos fetales aislados y se cree que proporciona una "capa impermeabilizante" en el útero para facilitar la formación y maduración de la piel, generalmente a las 34 semanas de gestación. Es una sustancia exclusiva de los humanos.

La evidencia reciente indica que el vértex caseoso tiene importantes cualidades de hidratación, termorregulación y protección bacteriana. Su composición es 80% agua, 10% grasas y 10% proteínas y no debe eliminarse completamente al nacer.

La formación del vérnix coincide con la formación del estrato córneo de la piel del feto (la capa más superficial) y esta coincidencia no es casual, ya que para que el estrato córneo se pueda desarrollar completamente necesita estar aislado del líquido amniótico, esa barrera aislante y protectora la proporciona el vérnix.

Hay estudios que demuestran que a medida que avanza el embarazo el líquido amniótico se vuelve más turbio, debido a la interacción entre el surfactante pulmonar y el vérnix. Se ha comprobado que el vérnix que traga junto con el líquido amniótico durante la etapa intraútero, ayuda a madurar el sistema digestivo. Por tanto: protege al bebé de infecciones durante la etapa intrauterina y cuando ya ha nacido(69,74)

Es un Potente antioxidante, ya que es rico en vitamina E y ayuda a reducir el estrés oxidativo del nacimiento. Participa en la formación del manto ácido, imprescindible para mantener la protección contra infecciones. Al nacer el PH de la piel del bebé es casi neutro (6,5), poco a poco el PH se va acidificando hasta llegar a ser de 5,5. La formación del manto ácido variará en función de las semanas de nacimiento y si la piel está expuesta o por lo contrario está cubierta. Este proceso puede tardar entre 2-8 semanas, y las partes cubiertas, como por ejemplo la zona del pañal tardan más en acidificarse(48).

2.5.3.5 Bilirrubina

La hiperbilirrubinemia es tan común en los recién nacidos que se la denomina fisiológica. Mientras que estudios previos muestran que la bilirrubina tiene propiedades antioxidantes y es beneficiosa en el choque endotóxico, se ha pensado poco si la bilirrubina podría tener propiedades antibacterianas. El estudio realizado por Hanse and cols en 2017, realiza una evaluación transcriptómica y proteómica del SGB cultivado en presencia / ausencia de bilirrubina. Este análisis reveló que los niveles crecientes de bilirrubina ($> 100 \mu\text{mol} / \text{L}$) se correlacionaban negativamente con el crecimiento de SGB (reducción del 18% de 0-400 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en el modelo de placa, $p < 0,001$; reducción del 33% de 0-100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en modelo líquido, $p = 0.02$). El análisis de transcriptoma demostró 19 genes expresados diferencialmente, casi

exclusivamente regulados positivamente en presencia de bilirrubina. El análisis proteómico identificó 12 proteínas expresadas diferencialmente, la mitad sobre expresadas en presencia de bilirrubina. El análisis funcional usando la ontología genética y las vías KEGG18 reveló una expresión diferencial de los genes implicados en el transporte y el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que sugiere que la bilirrubina puede afectar la utilización del sustrato. Los datos hallados han mejorado la comprensión de los mecanismos que modulan la supervivencia del SGB en la hiperbilirrubinemia neonatal y sugieren que la ictericia fisiológica puede tener un papel evolutivo en la protección contra la sepsis neonatal de inicio temprano.

La hiperbilirrubinemia fisiológica puede tener efectos beneficiosos para reducir el crecimiento de estreptococos del grupo B patógenos, mientras que otra evidencia sugiere que la hiperbilirrubinemia puede ser protectora en el shock endotóxico por gramnegativos. El papel que juega la hiperbilirrubinemia en la protección de los bebés contra la sepsis requiere más investigación(75).

2.5.3.6 Parto en el Agua

Existe una revisión de 2010 (*Midwifery*) que muestra que el nacimiento en el agua tiene las tasas más bajas de SGB de inicio temprano (76).

En 1983 se publicó por primera vez un artículo sobre los nacimientos en el agua, práctica que se estaba popularizando en numerosos países de mundo occidental.

Algunos estudios discutían la seguridad del parto en el agua y, exponían de manera especial las infecciones por SGB en al neonato, dado que era un tema que seguía siendo un problema en la práctica obstétrica y neonatal diaria. Datos preliminares de estudios prospectivo mostraban que, tras el parto en el agua, ésta estaba significativamente más contaminada con SGB que en el grupo control después de la inmersión seguida de un parto en la cama. Esto podría indicar que el agua de la bañera contaminada podría ser un depósito adicional para la adquisición de SGB para el recién nacido. Contrariamente, los datos de los recién nacidos mostraron que no había diferencias significativas en cuanto a la adquisición de SGB en el grupo

de estudio y control. Los resultados mostraron una tendencia hacia una menor incidencia en la adquisición de SGB del recién nacido después de un parto en el agua (69,77).

En la literatura se identificó un único caso de contaminación por estreptococo del grupo B. Sólo un recién nacido entre 4432 nacimientos en medio acuático, lo que sugiere que las mujeres de bajo riesgo que dan a luz en agua pueden tener una tasa mucho menor de contaminación por SGB que los recién nacidos de mujeres que tienen un parto en medio no acuático.

La última incidencia registrada de SGB para recién nacidos con parto acuático fue de 1 entre 1450. En este artículo se sugieren varias teorías para este fenómeno:

1. Inocular al bebé con la flora intestinal de la madre al nacer protege contra la infección por SGB.
2. El agua elimina la bacteria SGB adquirida durante el descenso a través de la vagina.
3. El agua diluye la bacteria SGB y la mezcla con una multitud de otras bacterias intestinales que compiten con SGB.
4. El SGB de aparición temprana se desencadena por complicaciones e intervenciones en el momento del nacimiento, que ocurren con menos frecuencia en los nacimientos con agua.
5. El contacto piel con piel de inicio precoz (método canguro) al nacer promueve la salud de los recién nacidos.
6. El SGB resistente a antibióticos son más frecuentes en entornos hospitalarios, donde los partos en el agua actualmente no son una opción.
7. Por otro lado, puede existir una tasa más alta de subregistros de eventos adversos en partos en el agua en comparación con partos en medio no acuático.
8. Cabe destacar que existe una campaña internacional masivamente exitosa que ha cubierto la notificación de todas las muertes y enfermedades del SGB después de nacer en el agua (76).

En las últimas recomendaciones publicadas por la OMS en 2019, se hace mención a la inmersión en agua durante el trabajo de parto y SGB positivo. En ella explican que los resultados asociados con la inmersión en agua durante el trabajo de parto y el parto en mujeres colonizadas con SGB no están bien estudiados. Refiere que las pautas internacionales sugieren que la inmersión en agua durante el trabajo de parto o el parto no está contraindicada para las mujeres colonizadas con SGB a las que se les ha ofrecido la profilaxis antibiótica intraparto adecuada si no existen otras contraindicaciones para la inmersión en agua (78). Por otro lado, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda que la inmersión en agua durante la primera etapa del trabajo de parto se pueda ofrecer a mujeres sanas a término que tengan embarazos sin complicaciones(24). El parto en medio acuático es controvertido, hay profesionales que opinan que no se debería permitir el parto en el agua en mujeres con infecciones: VIH, hepatitis B incluyendo y entre estas se incluye al estreptococo del grupo B(69).

2.5.3.7 Allium Sativum. Alicina de ajo

El ajo (*Allium sativum*) forma parte del género *Allium*, al que pertenece la cebolla. Es una hierba perenne resistente, probablemente originaria de Asia central. El ajo es el más picante de todos los *Allium* y ha sido ampliamente utilizado en muchas culturas con finalidades medicinales y culinarias. Es también una de las hierbas más antiguas, registrada en los tiempos de Babilonia (alrededor de 3000 a.C.), encontrada en la tumba de Tutankamón, consumida en cantidades grandes por los griegos y los romanos antiguos, y utilizada en la medicina tradicional china y ayurvédica. Los usos medicinales tradicionales del ajo incluyen la prevención de la infección y el tratamiento de los resfriados, la influenza, la bronquitis, la tos ferina, la gastroenteritis, la disentería y los problemas de la piel (1).

El ingrediente activo principal de ajo es la allicina, un sulfuro que presenta un fuerte olor. Aunque otros constituyentes del ajo han mostrado ser biológicamente activos, la importancia de los diferentes constituyentes en la explicación de los beneficios para la salud del ajo es incierta (2). A diferencia de la creencia popular, la allicina no se encuentra naturalmente en el ajo, sino que cuando ocurre fractura

del bulbo, se corta o machaca, se libera la aliina, compuesto que al ponerse en contacto con la enzima alinasa da formación a la sustancia.

Más recientemente, se ha indicado que el ajo puede tener propiedades para la reducción de los lípidos o que puede ser beneficioso para el tratamiento de la arteriosclerosis y la diabetes, así como para la prevención del infarto de miocardio. Estudios experimentales han demostrado que el ajo inhibe la agregación plaquetaria, y que puede aumentar también la producción de óxido nítrico (1), que es un inhibidor plaquetario y un vasodilatador. Las indicaciones de que el ajo puede disminuir la presión arterial, reducir el estrés oxidativo o inhibir la agregación plaquetaria han dado lugar a la Hipótesis de que el ajo puede tener un papel en la prevención de la preeclampsia.

Hay disponibles muchas preparaciones comerciales de ajo que se clasifican en una de las cuatro categorías siguientes: ajo deshidratado en polvo, aceite de ajo, aceite de ajo macerado y extracto de ajo envejecido. Estas preparaciones están disponibles como jarabe, comprimidos o cápsulas.

Generalmente el ajo es bien tolerado. En algunas comunidades, el aliento y el olor corporal lo pueden hacer menos aceptable. Otros efectos secundarios incluyen trastornos digestivos leves como náuseas y diarrea, así como reacciones alérgicas. Algunos informes indican que puede haber una mayor tendencia a sangrar con el uso concomitante con anticoagulantes (AHRQ 2000).

La *allicina*, uno de los principios activos del ajo fresco picado, tiene una variedad de actividades antimicrobianas. La *allicina* en su forma pura ha demostrado tener una actividad antibacteriana contra un amplio rango de bacterias Gram negativas y Gram positivas, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos enterotoxicogénicas de la *Escherichia coli*, la actividad antifúngica, especialmente frente a *Cándida albicans*, la actividad antiparasitaria, incluyendo algunos de los principales parásitos humanos, protozoos intestinales tales como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, y la actividad antiviral (79,80).

2.5.3.8 *Vaginal Seeding/ Siembra Vaginal*

En los últimos tiempos, quizá por influencia e interés de la prensa, ha surgido una nueva demanda de atención intraparto o cesárea: el *vaginal seeding* o siembra vaginal. Al ser una demanda emergente la evidencia científica es escasa. A continuación, se exponen los datos más recientes para tener en cuenta antes de atender este tipo de requerimiento asistencial en el fondo.

La siembra vaginal se refiere a la práctica de inocular una gasa de algodón o un hisopo de algodón con fluidos vaginales para transferir la flora vaginal a la boca, nariz o piel de un recién nacido. El propósito de la siembra vaginal es transferir bacterias vaginales de la madre al recién nacido. Como el aumento en la frecuencia del asma, las enfermedades atópicas y los trastornos inmunitarios refleja el aumento en la tasa de parto por cesárea, la teoría de la siembra vaginal es permitir la colonización adecuada del intestino fetal y, por lo tanto, reducir el riesgo posterior de asma, enfermedad atópica y trastornos inmunitarios.

Se desconoce el riesgo asociado con la realización de siembra vaginal en la población general, porque el 20% de las mujeres embarazadas a término son portadoras de estreptococos del grupo B.

Ni el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, ni el ACOG recomiendan o fomentan la siembra vaginal fuera de un contexto de un protocolo de investigación aprobado.

Se debe tener precaución antes de ejecutar este tipo de demanda, sobre todo ante cultivos desconocidos o positivos para SGB por falta de evidencia(81).

2.6 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA SÉPSIS NEONATAL PRECOZ POR SGB

En la actualidad, existe controversia en la sociedad científica en general, acerca de cuál es el mejor modo de prevención de la SNP. El tratamiento antibiótico ante parto no se ha mostrado eficaz para erradicar el estado de portadora, sin embargo, sí existe acuerdo en que la profilaxis antibiótica intraparto ha mostrado ser muy efectiva para reducir la incidencia de la infección neonatal precoz, no siendo así en las sepsis neonatales las tardías.

La administración de antibióticos intraparto se debe restringir a los casos en los que existan factores de riesgo(22).

Con respecto al cribado poblacional tampoco hay una opinión uniforme, mientras algunas sociedades científicas abogan por un cribado poblacional general, otras no lo recomiendan: la OMS no recomienda el cultivo rutinario a todas las embarazadas, aunque si el tratamiento antibiótico en las mujeres con factores de riesgo (recomendación condicional basada en pruebas de calidad muy baja) (7,19,20).

Una última publicación en 2019 en Reino Unido argumenta que un screening del SGB puede provocar más daños que beneficios y por tanto que no debe realizarse(17).

2.6.1 DETECCIÓN DEL *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*. ESTRATEGIAS DE CRIBADO

2.6.1.1 Cribaje durante el tercer trimestre

La detección de *Streptococcus agalactiae* en la embarazada ha demostrado ser una estrategia eficaz en la prevención de la sepsia neonatal por este microorganismo. En Catalunya la incidencia ha pasado de un 1,92/1.000 RN vivos en 1994 a 0,26/1.000 después de la implantación de la política de prevención (22).

Parece que tomar las muestras durante las primeras semanas de gestación no es predictiva del riesgo posterior de sepsis neonatal por SGB durante el parto. Existen estudios que explican resultados en etapas tempranas de la gestación poco fiables en comparación con los realizados más allá de la semana 30. Otros estudios han demostrado que existe una correlación mayor si la muestra se toma entre la semana 36-38 versus la toma en la semana 30.

Hasta el pasado año las CDC recomendaban un cribaje de carácter universal entre las semanas 35-37 de gestación con el fin de tener la muestra lo más cercana posible al parto (22,82). Un última revisión realizada en 2019 por parte del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, ahora recomienda realizar un cribado universal de SGB entre las 36 0/7 y las 37 6/7 semanas de gestación, por tanto, ajusta los tiempos lo máximo posible al parto. Todas las mujeres cuyos cultivos vaginales-rectales a las 36 0 / 7-37 6/7 semanas de gestación sean positivos para SGB deben recibir profilaxis antibiótica intraparto adecuada a menos que se realice un parto por cesárea antes del parto en el contexto de membranas intactas. Con esta modificación de los tiempos recomendados para la detección se proporciona una ventana de 5 semanas para resultados de cultivo válidos que incluyen partos que ocurren hasta una edad gestacional de al menos 41 0/7 semanas(15).

Se ha demostrado que la administración endovenosa de antibióticos intraparto (AIP) iniciada, como a mínimo, dos horas antes del nacimiento (22), anteriormente se consideraban 4 horas previas al parto o lo que es lo mismo la administración de 2 dosis de antibiótico es la mejor estrategia per reducir la transmisión vertical de SGB, por tanto, para reducir la morbilidad i la mortalidad perinatal por este microorganismo. En este aspecto, las CDC también han modificado su postura en esta nueva revisión de 2019 y citan textualmente que: “aunque una duración menor de 4 horas de tratamiento antibiótico intraparto es menos eficaz (única dosis administrada), se ha demostrado que a las 2 horas de exposición al antibiótico se reduce el recuento de colonias vaginales de SGB y se disminuye la frecuencia de un diagnóstico clínico de sepsis neonatal. También indican que las intervenciones obstétricas, cuando sea necesario, no se deben retrasar únicamente para esperar estas 4 horas de administración de antibióticos antes del nacimiento(15).

Al contrario, la administración de antibióticos por vía general o local durante la gestación se ha demostrado ineficaz para eliminar el estado de portadora vaginal de *S. agalactiae* ya que, con frecuencia, la vagina se vuelve a recolonizar a partir del recto, únicamente se da lugar a una erradicación temporal de la bacteria y en la mayoría de las mujeres se recolonizan al cabo de unas 6 semanas.

En algunos estudios, mujeres con cultivos positivos a las 26-28 semanas de gestación permanecieron colonizadas a término en un 65% mientras que entre un 8 % y un 10% de las que tuvieron cultivos negativos fueron positivas en el momento del parto. Es por este motivo que no se recomienda la realización sistemática del cultivo vaginal durante el primer trimestre de la gestación (4,22).

Aunque el estado de portadora del SGB durante el embarazo puede ser transitoria, intermitente o persistente, se acepta que los cultivos vagino-rectales para detectar la colonización por SGB realizados con menos de 5 semanas antes del parto predicen adecuadamente el estado de portadora durante el parto pese que existen estudios que muestran que puede contribuir a la detección de falsos negativos y la enfermedad neonatal precoz en recién nacidos de madres con detección negativa(5).

Sin embargo, los cultivos realizados con posterioridad a 5 semanas no son fiables (se catalogan como SGB desconocido) y se debe tomar una nueva muestra. Aproximadamente el 9% de las mujeres que obtuvieron un resultado negativo en su prueba de detección prenatal entre las semanas 35 y 37 modifican su resultado hacia positivo en la prueba al cultivarse nuevamente poco después del parto (5,81).

2.6.2 ESTRATEGIAS ACTUALES DE PREVENCIÓN (PROTOCOLO CRIBADO)

2.6.2.1 Inclusión en el cribado

Cribado universal de las gestantes: independientemente de su riesgo obstétrico. Toma del cultivo entre la semana 35-37 de gestación (preferentemente en la

semana 36). Las CDC y la OMS en su última revisión recomiendan realizarlo lo más próximo al parto, alrededor de las 37 semanas de gestación (36 0/7 y las 37 6/7).

En gestaciones gemelares a las 33-35 semanas de gestación (por el riesgo de prematuridad).

2.6.2.2 Exclusión del cribado

1. Hijo anterior afecto de sepsis neonatal precoz por SGB.
2. Gestantes con SGB positivo en orina: En el caso de detectar >10.000 UFC (unidades formadoras de colonias) /ml de orina, no sería necesaria la investigación de SGB a las 35-37 semanas de gestación; la gestante se considerará portadora de SGB y estará indicada la profilaxis intraparto, incluso si el cultivo vagino-rectal fuese negativo (no es preciso realizarlo).
3. Gestantes con cultivo vagino-rectal positivo para SGB en algún momento previo de la gestación actual. (14,22)

2.6.2.3 Tratamiento de las gestantes con cribado para SGB positivo (además de las gestantes de riesgo)

En gestantes con una cesárea programada, se debe tener en cuenta que la cesárea no protege de la infección NN por SGB, aunque la frecuencia es muy baja cuando se trata de una cesárea electiva con membranas íntegras y sin trabajo de parto previo (32).

2.6.3 VALIDEZ DE LOS RESULTADOS

Dado el carácter transitorio y cambiante de la colonización genitourinaria y gastrointestinal materna por SGB, los cultivos anteriores a 5 semanas antes del parto no predicen correctamente la colonización materna por lo que el resultado tiene una validez máxima de 5 semanas. El valor predictivo negativo (VPN) del cultivo para SGB realizado entre las 35 y 37 semanas de embarazo es del 95-98%

si el parto ocurre en las 5 semanas posteriores después de realizar el cultivo. A partir de las 5 semanas el VPN desciende, por lo que se debe repetir si después de 4 semanas de hacer el cultivo, no ha ocurrido el parto. Es decir, que la capacidad predictiva de los cultivos prenatales para el SGB disminuye significativamente ($p < 0,01$) cuando el intervalo entre el cultivo y el nacimiento es superior a 5 semanas (24).

En caso de no producirse el parto desde la toma hasta pasado este periodo, deberá recogerse una nueva muestra para el cultivo (realizar PCR si es el mismo día del parto). Se considerará válido el resultado más reciente.

Un cribado no realizado o realizado en un periodo de más de 5 semanas antes del parto obliga a someter al RN a un control mínimo de 48 horas e impide el alta precoz. También el incumplimiento de los regímenes antibióticos (menos de 2 o 4 horas según protocolo) y la cobertura con clindamicina o vancomicina (protección no segura).

En las últimas recomendaciones realizadas por la OMS, como novedad, se contempla en unos de los puntos que si una mujer se presenta en trabajo de parto a término con un estado de colonización por SGB desconocido y no tiene factores de riesgo que sean una indicación para la profilaxis con antibióticos durante el parto, y no presenta antecedentes de SGB en un embarazo anterior, con lo que sería razonable ofrecer profilaxis antibiótica intraparto, serán los profesionales que atienden a la gestante los que puedan considerar/discutir la opción de la profilaxis antibiótica intraparto empírica como un proceso de toma de decisiones compartido en este escenario clínico(24).

2.6.4 ESTRATEGIAS DE CRIBADO DEL SGB EN OTROS PAÍSES

La estrategia de cribado universal se sigue en la mayoría de países occidentales como EEUU y Canadá (83). Países Europeos como España (Catalunya) (22), Italia, Suiza(84) , Alemania (85) , Polonia, Suecia, Noruega, República Checa (86).

Francia (83) y Bélgica (29). También se sigue en algunos países como Guinea Ecuatorial o Rusia(16).

La estrategia basada en factores de riesgo seguida en la Unión Europea en Reino Unido (13), Holanda (84), Irlanda. También en la mayoría de los países Latinoamericanos como Argentina o Perú (en revisión).

Las recomendaciones basadas en el criterio de factores de riesgo para recomendar PAI (pauta antibiótica intravenosa) están publicadas en Holanda, Nueva Zelanda (87) y Queensland (29). Parece que esta estrategia es menos eficaz, ya que, más de la mitad de los casos de sepsis neonatal precoz se presentan en recién nacidos de embarazadas sin factores de riesgo aparentes. Desafortunadamente la profilaxis intraparto no es eficaz para prevenir la sepsis neonatal tardía.

El Real Colegio Australiano y Neozelandés de Obstetras y Ginecólogos (*Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)*), no recomienda claramente una u otra estrategia; Indica que los médicos encargados de la atención a la embarazada deben escoger de acuerdo con las recomendaciones oficiales de su área.

En Latino América, en general, no se realiza el rastreo universal para SGB. En una reunión de consenso en el Centro Latino de Perinatología de Montevideo, Uruguay, se decidió que la estrategia más recomendable para la región es la profilaxis intraparto a las mujeres que presenten factores de riesgo. Como ejemplo estaría Argentina o Perú (19,36).

En la República Argentina(8) desde 1996 se recomendó la estrategia de prevención basada en factores de riesgo, señalando la obligación de "Realizar en todas las instituciones, la estrategia de profilaxis intraparto a mujeres con factores de riesgo de portar SGB", señalando que la misma "disminuirá la infección neonatal precoz con SGB en no menos de un 70%". Y, se indica que "en aquellas instituciones en que existen posibilidades para realizar un cuidadoso protocolo de investigación, se podrá realizar el cultivo entre las 35 a 37 semanas de SGB". Con posterioridad, en 2008 se publicó la Ley de Salud Pública 26.369 que incorpora con carácter obligatorio de control y prevención, la realización del examen de detección del

estreptococo Grupo B, a todas las embarazadas con edad gestacional entre las semanas 35 y 37, presenten o no condiciones de riesgo. Esta ley no se encuentra aún reglamentada por el poder ejecutivo, y ha generado controversia sobre la posibilidad de su efectivo cumplimiento al significar una modificación sustancial a la estrategia difundida por el Ministerio de Salud desde 1996 la cual se basaba en la identificación de los factores de riesgo en el momento del parto.

En Reino Unido las guías nacionales del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) publicado a finales del año 2003, no recomendaban el rastreo universal debido a que había incertidumbre respecto a su efectividad y porque no consideraban factible un sistema de rastreo prenatal, entre otros aspectos porque el medio de cultivo selectivo requerido para la detección óptima del SGB utilizado raramente se hallaba en los laboratorios de Inglaterra. Sí que recomendaban la administración de antibióticos durante el parto en las mujeres con factores de riesgo y portadoras de este germen. Sólo un 1% de las unidades de maternidad han verificado la presencia del *Streptococcus agalactiae* y aunque el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos expidieron normativas basadas en el riesgo en 2003 con una última revisión en el año 2006, la implementación de estas normativas ha sido irregular. Por un lado, hay grupos que apoyan la prevención y profilaxis por SGB ya que como resultado arguyen 75 niños en el Reino Unido mueren cada año por afecciones relacionadas con el SGB y otros 600 más pueden sufrir sepsis, la mayoría de las cuales, se podrían haberse prevenido. Por otro lado, encontramos argumentos que afirman que todo esto no está probado ni demostrado científicamente y que debe ser aprobado por RCT en el escenario del Reino Unido y dada la evidencia para la eficacia de la evaluación y tratamiento desde otros países, podría ser necesario un ensayo a gran escala por lo que previsiblemente no recibiría respaldo ni aprobación ética (12,13,17,34)

La efectividad del cribado se ha discutido en una revisión sistemática. La revisión concluyó que, aunque los antibióticos intraparto en las madres colonizadas por SGB parecen reducir la enfermedad SGB de inicio temprano, esto puede ser el resultado del sesgo en el diseño y ejecución del estudio. Además, la revisión observó que el antibiótico intraparto la profilaxis no redujo significativamente la incidencia de

mortalidad por todas las causas, la mortalidad por infección por SGB, o de infecciones causadas por bacterias que no sean SGB(7).

2.6.5 PROTOCOLO DE ATENCIÓN Y ACOMPAÑAMIENTO AL NACIMIENTO. GENERALITAT DE CATALUNYA (2020)

En este protocolo, se recomienda seguir con las directrices del Protocolo de seguimiento del embarazo en Catalunya y por tanto continuar ofreciendo el cribaje a toda la población de gestantes pese citar estudios que ponen de manifiesto la idoneidad del protocolo actual seguido(16,22).

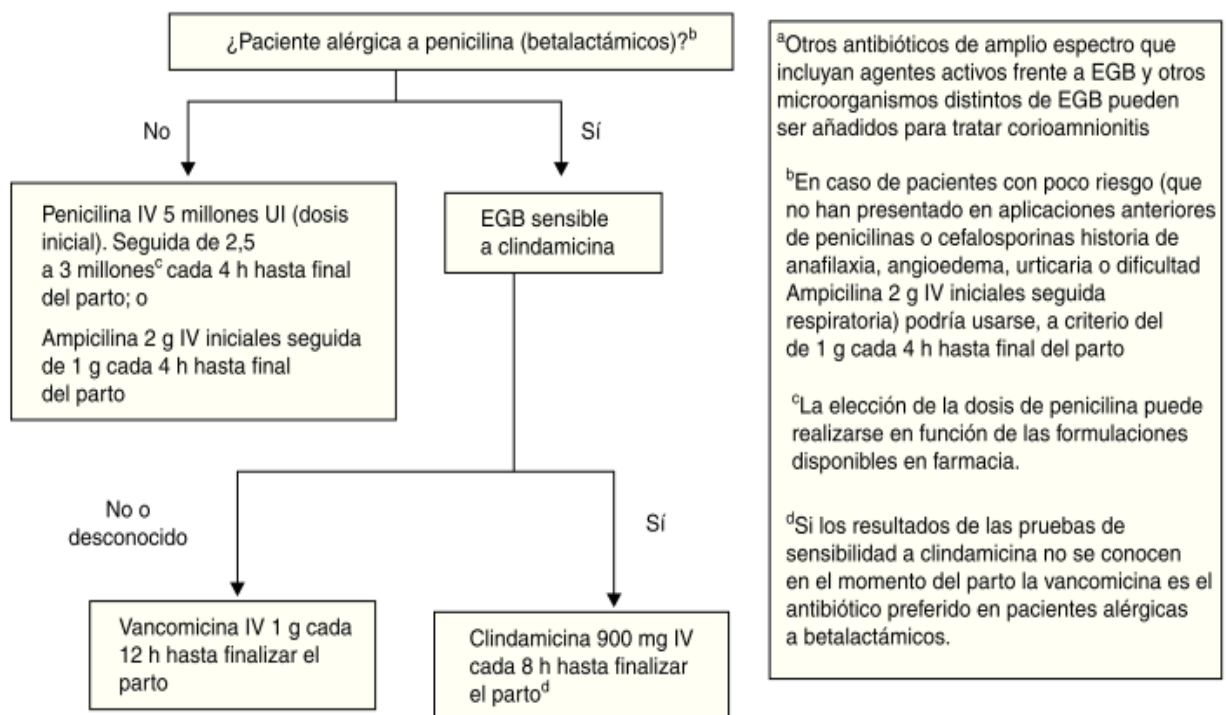
2.6.5.1 Protocolo Parto en Casa 2018. Catalunya. Recomendaciones

“En caso de que la mujer presente cultivos para el Estreptococo agalactiae grupo B positivo (SGB), informaremos a la madre de que, según la última revisión Cochrane, la profilaxis antibiótica durante el trabajo de parto pareció reducir la enfermedad de aparición temprana por Estreptococo del grupo B, pero es posible que este hallazgo fuera resultado de sesgo. No se encontraron diferencias en las muertes neonatales, por tanto, no hay pruebas suficientes, a partir de ensayos bien diseñados y realizados, para recomendar la profilaxis con antibióticos durante el trabajo de parto con el objetivo de reducir la enfermedad de aparición temprana por Estreptococo del grupo B (Ohlsson et al, 2014)(7)

Entre los documentos que se han hallado para las gestantes de desean parir en sus domicilios en Catalunya, se pueden encontrar, por ejemplo los de una asociación en la opinan que el hecho de tener cultivos positivos para SGB no es una contraindicación para parir en casa. Y ponen como ejemplo, el cribado rutinario para esta bacteria no se realiza en gran parte de países europeos como Reino Unido y Holanda, dos de los países con mayores porcentajes de parto en casa, y recordemos que una de cada cuatro mujeres es portadora. Refieren que su filosofía

al respecto es que el riesgo de sepsis para el bebé es muy bajo cuando el parto es respetado y poco manipulado. Explican que no instauran vías endovenosas ni administran antibióticos en los partos en casa, alegando que sólo se debe administrar en un hospital dado que el riesgo (aunque muy bajo) de alergia e incluso choque anafiláctico podría ser fatal en el domicilio. Y que, por lo tanto, como la evidencia científica no avala otras opciones, les parece bien no intervenir y vigilar al bebé de cerca en los primeros días. Explican que ofrecen esta información con el fin de que tomen una decisión informada y que apoyan su decisión final (*nèixer a casa*) (18).

2.6.6 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN PRECOZ POR SGB



Fuente: 168 J.I. Alós Cortés et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):168

Figura 16. Algoritmo de la profilaxis antibiótica para la prevención del SGB durante el parto(3)

2.6.6.1 Indicación de profilaxis antibiótica intraparto

Las indicaciones para la administración de terapia intravenosa antibiótica deben ser ante las siguientes situaciones:

1) Cultivo vaginal-rectal SGB positivo durante la gestación. Incluida PCR intraparto.

2) Detección de SGB en orina durante la gestación ($>10^4$ UFC/ml) independientemente del resultado del cribado vaginal-rectal, se hubiera realizado.

3) Hijo anterior con infección neonatal precoz por SGB. Es especialmente importante recordar la profilaxis antibiótica intraparto en estos casos (independientemente del resultado del cribado vaginal-rectal, que no es necesario realizar) debido a un riesgo incrementado de nueva infección neonatal precoz, también en casos con cribado vaginal-rectal negativo.

4) Todos los partos < 37 semanas en que no se disponga del resultado del cultivo (o si el resultado negativo es > 5 semanas)

5) Todos los partos a término con RPM $\geq 12/18$ horas en que no se disponga del resultado del cultivo (o si el resultado negativo es > 5 semanas) (se remite al protocolo específico de RPM).

6) Fiebre intraparto (>38 oral) independientemente del resultado del cultivo. En este caso se considerará la posibilidad de una corioamnionitis y se aplicará la pauta de actuación establecida en el protocolo específico de sospecha de corioamnionitis con cobertura antibiótica de amplio espectro.

2.6.6.2 Contraindicación de la profilaxis antibiótica intraparto

Las siguientes situaciones desaconsejan la administración intravenosa de antibióticos:

- 1) Gestantes con cultivos negativos 5 semanas previas al parto (aunque fuese positivo en gestaciones anteriores).

- 2) Cesáreas electivas con membranas íntegras y antes del inicio del trabajo de parto (actualmente se realiza cobertura antibiótica por protocolo cobertura preoperatoria)
- 3) Parto a término con estado de colonización por SGB desconocido o resultado negativo >5 semanas (realizar PCR previamente)
- 4) <12(18) horas de RPM y ausencia de fiebre materna o factores de riesgo.

Tabla 6. Indicaciones y no indicaciones para la profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la enfermedad por Streptococcus agalactiae de inicio temprano. CDC 2010

INDICACIONES Y NO INDICACIONES PARA LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD POR STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (SGB) DE INICIO TEMPRANO
Hijo previo con enfermedad invasiva por SGB
Bacteriuria por SGB durante cualquier trimestre de la gestación actual*
Cultivo vaginal-rectal positivo para SGB al final de la gestación † o durante el embarazo actual*
Estado desconocido del SGB al inicio del trabajo de parto (cultivo no realizado, incompleto o resultados desconocidos) y cualquiera de los siguientes supuestos:
Parto prematuro <37 semanas de gestación
Rotura prematura de membranas ≥18 horas de evolución
Fiebre intraparto ≥100.4°F (≥38.0°C)
NAAT** intraparto positivo para SGB (PCR)
COLONIZACIÓN SGB DURANTE UN EMBARAZO ANTERIOR (A MENOS QUE EXISTA UNA INDICACIÓN DE PROFILAXIS GBS PARA EL EMBARAZO ACTUAL)
Bacteriuria por SGB durante el embarazo anterior (a menos que haya una indicación de profilaxis de GBS para el embarazo actual)
Cultivo negativo para SGB vaginal y rectal al final de la gestación † durante el embarazo actual, independientemente de los factores de riesgo intraparto
Parto por cesárea realizado antes del inicio del parto en una mujer con membranas amnióticas intactas, independientemente del estado de colonización por SGB o la edad gestacional
*NAAT = Nucleic acid amplification tests
* La profilaxis antibiótica intraparto no está indicada en esta circunstancia si se realiza un parto por cesárea antes del inicio del trabajo de parto en una mujer con membranas amnióticas intactas.
† El momento óptimo para la detección prenatal del SGB es a las 35–37 semanas de gestación. Si se sospecha amnionitis, la terapia antibiótica de amplio espectro que incluye un agente que se sabe que es activo contra el SGB debe reemplazar la profilaxis del SGB.
** Las pruebas NAAT para SGB son opcionales y pueden no estar disponibles en todas las unidades. Si la NAAT intraparto es negativa para SGB, pero cualquier otro factor de riesgo intraparto (parto a <37 semanas de gestación, rotura de la membrana amniótica a ≥18 horas o temperatura ≥38.0 ° C, entonces la profilaxis antibiótica intraparto está indicada.

2.6.7 ACTUACIÓN FRENTE A LA INFECCIÓN NEONATAL

2.6.7.1 Riesgo de Infección (51)

Antecedentes que determinan una situación de riesgo de infección:

A. Riesgo bajo:

Rotura de membranas de más de 24 horas

Prematuridad (EG < 37 s.) sin causa aparente

Fiebre materna intraparto (T^a axilar $\geq 38^\circ$ C)

B. Riesgo alto:

- I. Amnionitis materna. Diagnóstico clínico de amnionitis. Se siguen los criterios de Gibbs, 1982.

Fiebre materna (T^a axilar $\geq 38^\circ$ C) + **dos** de los siguientes criterios menores:

1. Taquicardia materna FC > 100 x'
2. Taquicardia fetal FC > 160 x'
3. Leucocitosis materna Leucocitos ≥ 15000
4. Líquido amniótico maloliente o purulento
5. Útero hipersensible, doloroso a la palpación

- II. Malformación mayor abierta

- III. Presencia simultánea de dos o más criterios de riesgo bajo

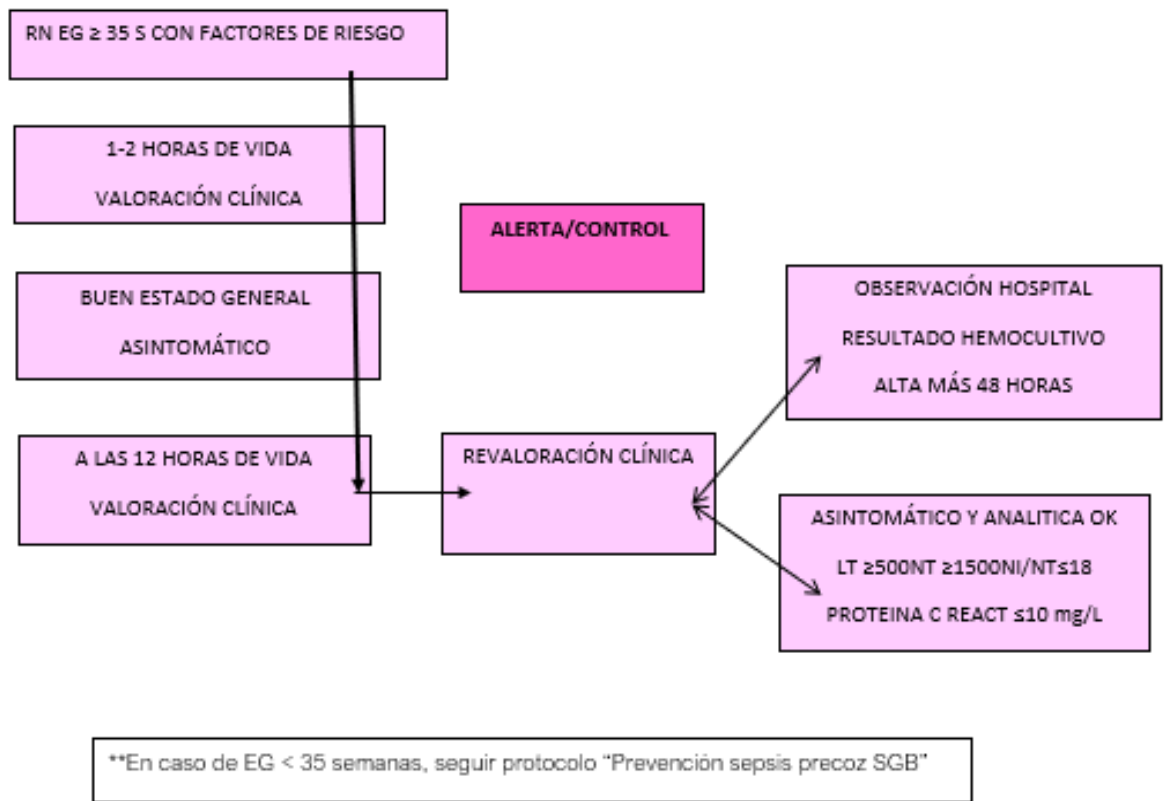


Figura 17. Algoritmo de la prevención de la sepsis neonatal precoz del Servicio Pediatría y Neonatología del HUTiP

Riesgo alto:

Analítica

Hemocultivo (si Corioamnionitis materna también frasco anaerobios)

Citología, citoquímica, gram y cultivo L.C.R.

Antibióticos: Ampicilina + Gentamicina

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3.1 PLANTEAMIENTO

A continuación, se muestra el resumen de los principales datos que se prestan a discusión respecto al *Streptococcus agalactiae*:

1. El cribado universal se relaciona con una disminución en la tasa de sepsis neonatal precoz pero no para la sepsis neonatal tardía.
2. Las sepsis neonatales tardías parecen de peor manejo y más agresivas y no se contemplan en el protocolo.
3. La efectividad del cribaje para SGB parece estar construido sobre un error metodológico obteniendo unos resultados sesgados a causa del diseño y la ejecución (revisión 2014)
4. Pese a las políticas preventivas continúan existiendo SNP.
5. El único tratamiento eficaz conocido es la Penicilina. Otros regímenes como clindamicina o vancomicina no están probados y presentan una dudosa efectividad.
6. Si la gestante es alérgica a la penicilina, y la cepa SGB es resistente a clindamicina: opción Vancomicina no está testada, es muy tóxica y no existen estudios a largo plazo acerca de daños colaterales a madre y feto.
7. Preocupación entre las asociaciones científicas debido al tratamiento masivo y las consiguientes resistencias a antimicrobianos de forma creciente.
8. Protocolos vigentes no están siendo seguidos correctamente: la validez de los resultados del cultivo, los ni regímenes terapéuticos...
9. Inquietan los efectos secundarios neonatales: la alteración de la microbiota, hecho relacionado con problemas metabólicos (como obesidad y diabetes), los problemas de piel atópica, inflamatorios y autoinmunes (como asma y enterocolitis necrosante) y autismo, entre otros.
10. Los efectos colaterales maternos como: las mastitis puerperales por proliferación de hongos, especialmente Cándidas.
11. La validez real del resultado del cultivo: tiempo de vigencia, momento oportuno de la toma, técnica idónea de toma de la muestra.

3.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las matronas son las profesionales referentes a la hora de acompañar a las mujeres en las diferentes etapas de la vida, teniendo el deber de ofrecer cuidados con seguridad, sentido común, profesionalidad y por supuesto con criterios sólidos de actuación basados en la más reciente evidencia.

El cribaje y tratamiento profiláctico del SGB es un tema que, continúa generando controversia en el ámbito de los cuidados materno-infantiles, y que, hoy, todavía precisa de un consenso internacional. En el contexto perinatal, existe una creciente inquietud acerca de la resistencia a los antibióticos, así como, una mayor incidencia en la sensibilidad y alergia a la penicilina. Con esta política preventiva, se está observando un aumento en la incidencia de infecciones maternas y neonatales por hongos después del parto relacionado con el uso indiscriminado de antibióticos durante el proceso de parto. También se postula que la exposición a los antibióticos a tal cantidad de gestantes y RN de manera preventivo facilita la aparición de *Enterobacteriae* resistentes. La resistencia a los macrólidos en aislamientos SGB está aumentado de manera exponencial. Todo este proceso, conduce a una mayor medicalización del parto y periodo neonatal más temprano.

Como inicio e hilo conductor se diseñó el estudio de la existencia de modificación del cultivo en un periodo de tiempo, y que, por tanto, se estaba tratando en exceso (por modificación a negativo) o en defecto (por modificación a negativo) a las gestantes en trabajo de parto.

Existen escasos estudios con respecto a la modificación del cultivo de SGB durante la gestación y son muchas las discrepancias en el manejo de esta bacteria a nivel mundial. Todo ello, motivó y condujo a la realización de este trabajo: para realizar propuestas de mejora, en primer lugar, se debe observar y evaluar las conductas seguidas en el momento, para posteriormente realizar una intervención si así se precisa.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

Existe variabilidad entre el resultado del cultivo de exudado para SGB vaginal y rectal entre la toma del tercer trimestre (35-37 semanas de gestación) y la muestra de un nuevo cultivo en el momento del parto.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar la variabilidad entre el resultado del cultivo para *Streptococcus agalactiae* vaginal y rectal del tercer trimestre (35-37 semanas de gestación) con un nuevo cultivo tomado el día del parto en gestantes del HUGTIP.

4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Determinar en gestantes el porcentaje de variabilidad de los resultados con *Streptococcus agalactiae* positivo y/o negativo en la primera y segunda toma.
2. Determinar la prevalencia de gestantes con *Streptococcus agalactiae* positivo vaginal y rectal.
3. Determinar el perfil de gestante con presencia de discordancia entre el primer y segundo cultivo.
4. Determinar el perfil de gestante con cultivos positivos.
5. Determinar el tiempo entre el primer cultivo y el segundo.
6. Obtener datos referentes a la sensibilidad in vitro a los antibióticos en caso de cultivo positivo.
7. Analizar existencia de antecedentes personales: infecciones de transmisión sexual, existencia de SGB en anterior gestación.
8. Determinar incidencia de sospecha de contaminación neonatal intraparto.

5. METODOLOGÍA

5.1 ÁMBITO ESTUDIO

El estudio ha sido desarrollado en el *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* (HUGTiP) de Badalona, Departamento de Obstetricia y Ginecología y Departamento de Microbiología de durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018.

El tiempo total de reclutamiento fue de 24 meses, dado que, durante la depuración de los datos, se desestimaron 3 casos debiendo reponerlos para conseguir el total de la muestra calculada.

5.2 DISEÑO

Estudio observacional, descriptivo, transversal de serie de casos.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudiaron gestantes a término (igual o más de 37 semanas de gestación) que acudieron al *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona en trabajo de parto, inducción programada al parto o cesárea electiva y que cumplían los criterios de inclusión de manera consecutiva a medida que iban ingresando en el centro y aceptando su participación en el estudio.

En este centro se realizaron 1490 partos a lo largo del año 2014. La tendencia del momento era la disminución de la tasa de nacimientos a nivel global. En el año 2015 el número de partos disminuyó a la cifra de 1385 (un 7% menos). Por tanto, para el cálculo muestral se tuvieron en cuenta los datos del momento.

Una vez iniciado el presente estudio, esta tendencia empezó a cambiar y parece que el número de nacimientos en el centro ha ido aumentando progresivamente hasta alcanzar los 1664 partos durante el año 2019.

5.4 TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia estadística del 80% con un error alfa de 0,05, con una ratio entre los tamaños de grupos de 4 y para detectar una diferencia entre proporciones de, al menos, 20 puntos porcentuales, fue de **304** casos (para un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 5%).

El cálculo se realizó con el programa G-power 3.0.10.

La muestra estimada para el estudio se tomó partiendo de los 1490 partos que se registraron durante el año 2014. Para el cálculo de la muestra se asumió el desconocimiento del porcentaje de cambio que sufrirían los cultivos (50%) como proporción de estudio.

Las reposiciones previstas fueron del 0%, puesto que se mantuvo la inclusión abierta hasta completar el tamaño de muestra necesario, el cual tuvo que ser ampliado durante la depuración de los datos por exclusión en 4 casos.

5.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA. TÉCNICA DE MUESTREO

El muestreo utilizado ha sido de tipo no probabilístico de caso accidental y consecutivo (inclusión de las gestantes que acudían en trabajo de parto y que cumplía los criterios de inclusión); siendo necesario cumplir con los siguientes criterios de selección:

5.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Gestantes en trabajo de parto, inducción o cesárea electiva (ingreso en el servicio de obstetricia del HUGTiP).
- ✓ Gestantes a término (>37 semanas de gestación) con cultivo previo vaginal y rectal para *Streptococcus agalactiae* tomado según protocolo vigente.
- ✓ Gestantes mayores de 18 años de edad.
- ✓ Gestantes que desean participar en el estudio y que firman el consentimiento informado.

5.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Gestantes a término tratadas con antibióticos en el tercer trimestre de la gestación.
- ✓ Bacteriuria por SGB durante la gestación.
- ✓ Gestantes con escaso control del embarazo siendo éste definido por tener una primera visita después de la 12 semana de gestación y/o acudir menos de una visita por trimestre y/o acudir sin pruebas complementarias solicitadas según el Protocolo de seguimiento del embarazo de la Generalitat de Catalunya.
- ✓ Barrera idiomática o imposibilidad de comunicación con el acompañante que traduce a la gestante.

5.6 INTERVENCIÓN. VARIABLES DE ESTUDIO

5.6.1 VARIABLE RESULTADO

Variabilidad del resultado entre cultivos de SGB durante el tercer trimestre de gestación y el proceso de atención al parto: Sí/No

5.6.2 VARIABLES PRINCIPALES

- 1) Resultado del cultivo vagino rectal para SGB: positivo/negativo
- 2) Si el cultivo resulta positivo: determinación de la sensibilidad in vitro a los antibióticos
- 3) Fecha de toma del cultivo: primercultivo/segundo cultivo
- 4) Antecedente de SGB positivo en gestaciones anteriores
- 5) Sepsis neonatal diagnosticada en gestaciones anteriores: si/no
- 6) Sospecha de contaminación neonatal intraparto: Sí/no

- 7) Motivo de sospecha de contaminación intraparto: fiebre materna $>38^{\circ}\text{C}$ oral, RPM >12 horas, asociación de: taquicardia fetal y/o materna y/o leucocitosis materna ≥ 15000 y/o útero hipersensible, dolorosa a la palpación, líquido amniótico maloliente, con fiebre materna.
- 8) Cultivo con una antigüedad superior a 5 semanas: Sí/no

5.6.3 VARIABLES SECUNDARIAS

- 1) Edad de la gestante: en años
- 2) Paridad (TPAL)(gestaciones a término/ partos prematuros/ abortos/hijos vivos). Se registran los cuatro dígitos separados por un punto: 0.0.0.0
- 3) Fecha de la Última Regla (FUR): día/mes/año
- 4) Semanas de gestación en el primer y segundo cultivo
- 5) Etnia/raza: Blanca, Árabe/magrebí, Oriental, Negra, Indo-pakistani, suramericana, gitana, Otras
- 6) Peso: en kilogramos
- 7) Altura: en metros
- 8) Índice Masa Corporal (IMC)
- 9) Diabetes en la gestación actual: Sí/no
- 10) Tipo de diabetes: pre gestacional (tipo-I)/ gestacional/ No diabetes
- 11) Tratamiento de la diabetes: no tratamiento/dieta/insulina.
- 12) ITS: Infección de transmisión sexual (antecedente): Sí/no
- 13) Si existe una ITS: enumerar cuál o cuáles

5.7 INSTRUMENTACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se desarrolló en el servicio de Obstetricia y Ginecología (urgencias maternal y consultas externas) del HUGTiP, conjugando los resultados para cultivo de exudado de SGB vagino-rectal tomados en el ASSIR (seguimiento desde primaria) o CCEE del hospital con los cultivos tomados en sala de partos del HUGTiP el mismo día de inicio del trabajo de parto, inducción o cesárea electiva. Se constató que los laboratorios Dr. Robert (atención primaria) y el laboratorio de microbiología del HUGTiP utilizan las mismas técnicas de cultivo, y que el periodo de tiempo para conocer resultados es de unas 48 horas.

Durante la presentación de la propuesta de estudio a los responsables del Departamento de Microbiología (Dr. Ausinas y Dra. Mata), y tras su aceptación, propusieron identificar a todas las muestras positivas para SGB las sensibilidades a los antibióticos ya que no se realizaba de manera rutinaria.

Tras la centralización del laboratorio *Metropolitana Nord en Germans Trias* en el año 2016, se realizan de manera protocolizada las sensibilidades a en los antibióticos todos los cultivos con resultado positivo para SGB; penicilina, clindamicina y eritromicina. No se realiza el testado de sensibilidad a la vancomicina dándose por sentado su baja tasa de resistencia. Este procedimiento adquiere especial importancia ante los casos de gestantes con alergia a la penicilina, en los que se debe ofrecer cobertura con las siguientes líneas de antibiótico. Cada vez más se está precisando administrar vancomicina como última opción dentro de los protocolos actuales.

El laboratorio Clínico Metropolitana Nord (LCMN) se integra físicamente dentro de las instalaciones del HUGTiP y ofrece servicio a una población cercana 1.400.000 personas. En este laboratorio se realizan hasta 10 millones de pruebas anuales y se reciben 3800 peticiones y 10.000 muestras diarias de más de 100 centros de extracciones. Está certificado por la norma UNE-EN-ISO 9001:2005 con un sistema de mejora continua.

5.8 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN DE SGB

El *Gold Standard* para la detección del SGB durante la gestación es el cultivo vagino-rectal. Las muestras a estudiar son de exudado vaginal y rectal tomadas con una torunda estéril.

La técnica utilizada es la recomendada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC).

Para detectar SGB en muestras vaginales y rectales también pueden utilizarse directamente o tras una fase de enriquecimiento por cultivo técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), con una demora de entre 90 y 120 minutos, aproximadamente.

Tanto en el laboratorio de referencia para el ASSIR (Dr. Robert) como en el laboratorio de microbiología del HUGTiP, se realizan cultivos de exudado vaginal y rectal para SGB en medio sólido, medio granada, y medio líquido, *todd Hewitt*. En el laboratorio del HUGTiP, además se dispone de la técnica de PCR a tiempo real con un tiempo de demora para los resultados de una hora y media aproximadamente.

El coste del proceso de determinación del SGB por paciente siendo de 9,49 euros. El coste de la PCR urgente es de 50 euros.

5.8.1 CULTIVO DE EXUDADO VAGINO-RECTAL PARA SGB

Se requiere incubar las muestras vaginales y rectales en un caldo de enriquecimiento selectivo (*Todd Hewitt* con antibióticos) y posterior subcultivo en agar sangre e identificación como SGB de las colonias sospechosas. Es adecuado subcultivar el caldo selectivo en medio Granada donde la aparición de colonias rojas es demostrativa de la presencia de SGB.

5.8.2 PCR: PROTEÍNA C REACTIVA

A partir del año 2000 se empezaron a realizar técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos (PCR) llegando en la última década a las técnicas de PCR en tiempo real que alcanzan una sensibilidad y especificidad del 62,5-100% y 84,6-100%, respectivamente, y un valor predictivo negativo y positivo del 65- 100% y del 92,3-100%, respectivamente.

6. DESARROLLO DEL ESTUDIO

6.1 COORDINACIÓN CON INVESTIGADORES DE CAMPO

6.1.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Se realizaron varias reuniones informativas y formativas, con todos los turnos y estamentos del equipo de maternidad; personal del servicio de ginecología y obstetricia: matronas, obstetras, matronas internas residentes y médicos internos residentes, enfermería, técnicos de enfermería y celadores del servicio de obstetricia y ginecología del HUGTiP. También con las responsables del Servicio de Microbiología, principalmente con las microbiólogas responsables del área de cultivos para la coordinación del estudio. Se explicó detalladamente el protocolo, los objetivos del estudio y la metodología así como la identificación de las muestras (CÓDIGO ESTUDIO SGB). Se enfatizó en la importancia de realizar adecuadamente la toma, el registro de datos (base de datos y codificación de los casos), la correcta etiquetación de las muestras, traslado y conservación.



Fuente de las instrucciones CDC-MMWR

Figura 18. Instrucciones de la técnica toma cultivos vaginal y rectal.

6.1.2 ALGORITMO DEL ESTUDIO

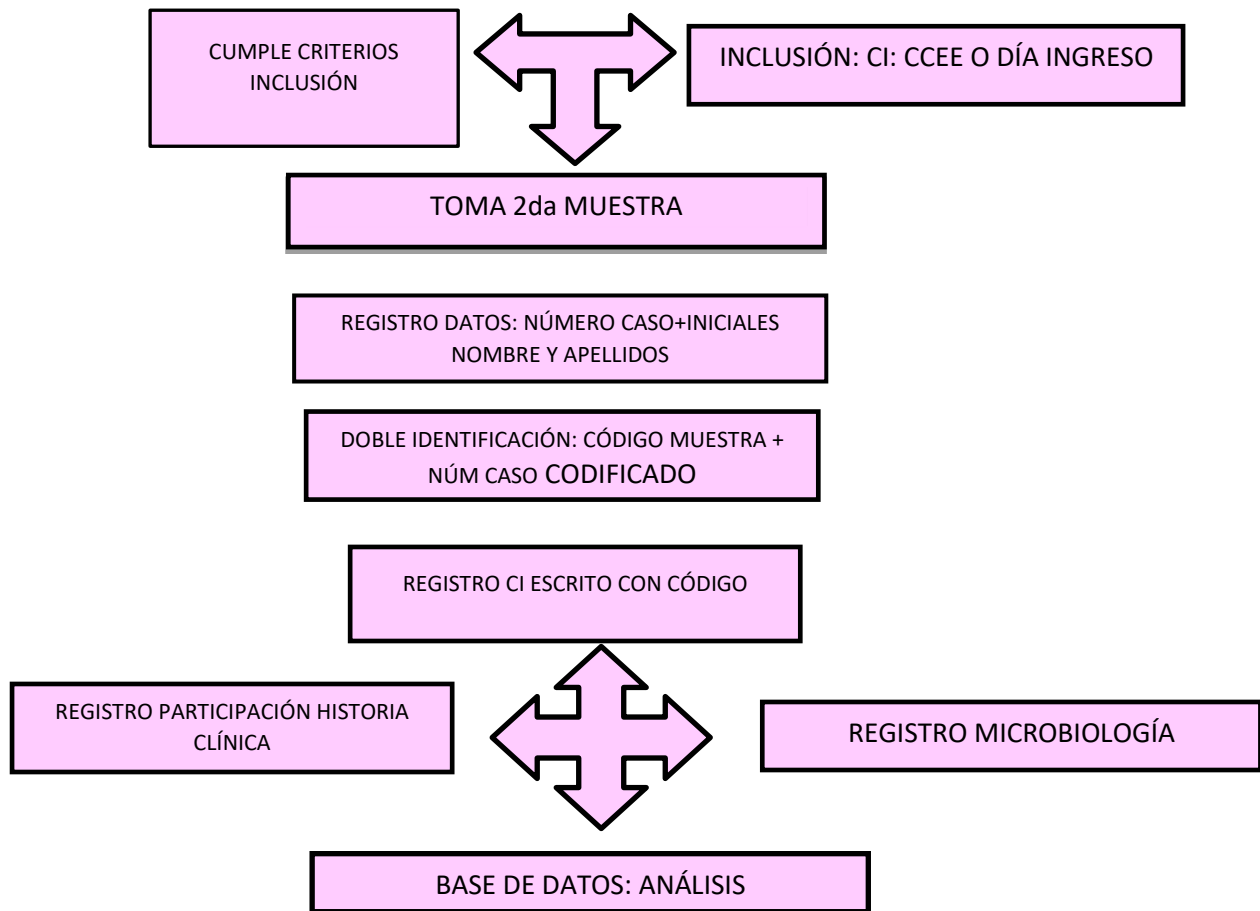


Figura 19. Algoritmo del protocolo creado para el estudio SGB

6.2 CAPTACIÓN E INCLUSIÓN

La captación e inclusión de las participantes se realizó de modo accidental, el mismo día del ingreso en trabajo de parto, inducción o cesárea electiva, la matrona, matrona interna residente o el obstetra/médico interno residente que valoró e ingresó a la gestante se encargó de informarla, resolver ruegos y preguntas y captar a la gestante candidata para el estudio.

Desde la consulta externa de bajo riesgo, la matrona responsable de realizar el seguimiento en las última etapa de la gestación también informó a las gestantes. En una de las visitas rutinarias se encargó de explicar y proporcionar a la gestante la

- ✓ Consentimiento informado (CI): documento legal de información y aceptación de manera voluntaria por parte de la gestante a participar en el estudio, dos copias (ANEXO II).
- ✓ Hoja de recogida de datos/parrilla de datos: tabla de datos en la que se resumen los resultados para su posterior análisis. Codificado (ANEXO III).

Durante el proceso de recogida de datos se creó una base de datos EXCEL, una libreta doble *CHECK* de comprobación con los códigos de barras y la identificación mediante cifrado de la participante, un archiva que guarda todos los CI firmados y un archivador que guarda las fichas de recogida de datos mediante código cifrado de identidad.

- ✓ Programa estadístico codificado: SPSS 20.00/ PSPP/ STATA 14.

Los datos fueron revisados, exportados, unificados y depurados al programa estadístico *Statistical Package for Social Science* versión 20.0 (SPSS 20.0) para Windows versión española y el programa estadístico STATA 14.

- **Historia clínica y entrevista antecedentes**

Para la obtención de los datos referentes a los antecedentes personales y comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión /exclusión, además de la entrevista personal, se hizo uso de todo el material que aportaban las cartillas de seguimiento del embarazo y de las bases de datos de los que se disponía en ese momento: Historia Clínica en programa SAP e Historia compartida; todo ello previo consentimiento.

- **Datos del laboratorio**

Para poder visualizar los resultados del laboratorio de microbiología de la muestra del cultivo para SGB realizada durante el parto (aproximadamente a la semana), se consultó en la HC previo registro en la pertaña “consulta investigación clínica” registrándose en la historia clínica o partograma conforme había participado en el estudio.

6.6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas dictadas por la Declaración de Helsinki enmendada en Tokio, Venecia, Hong Kong, Sudáfrica y Seúl, y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Comunidad Europea.

6.6.1 VIABILIDAD Y APROBACIÓN DEL ESTUDIO

6.6.1.1 Aprobación Del Protocolo Por El Comité Ético De Investigación Clínica (CEIC)

Antes del inicio del estudio, el protocolo junto con el consentimiento informado y la hoja de información al paciente fueron sometidos a la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del *Hospital Germans Trias i Pujol*. Se tuvo que realizar un ajuste en relación con la nomenclatura y se aprobó en segunda convocatoria (ANEXO IV).

Se ha tenido en cuenta la condición ética y recomendación explícita las actualizaciones de la Declaración de Helsinki de 2008.

Así mismo, se solicitaron los permisos y aprobaciones por parte tanto de la Dirección de enfermería como la Supervisión sala de partos, imprescindibles para llevar a cabo el estudio dentro del centro y el servicio (ANEXO V).

De igual manera, se contó con el beneplácito y asesoramiento de los jefes de servicio de Obstetricia y Ginecología y Microbiología. Por otro lado, servicio pediatría y neonatología también fue informado del estudio y realizó recomendaciones durante éste.

El HUGTiP posee un área de soporte a la investigación en cuidados en enfermería y fue un apoyo y guía fundamental desde el principio.

6.6.1.2 Consentimiento Informado

Antes de su reclutamiento y entrada en el estudio, se proporcionó una explicación completa del mismo a cada una de las pacientes susceptibles de participar en este estudio. Una vez proporcionada esta información esencial a las pacientes y habiéndose asegurado el investigador de que el candidato de manera individual comprendía las implicaciones de participar en este estudio, se solicitó el consentimiento en soporte papel de éste para participar en el estudio.

La participación en este estudio es de carácter voluntario y es imprescindible que la participante firme un consentimiento informado el cual podrá revocar en cualquier momento sin ninguna consecuencia negativa en la asistencia sanitaria que reciba o pudiera recibir (ANEXO I y II).

6.6.2 CONFIDENCIALIDAD

Es imperativo que se aplique el espíritu de la Declaración de Helsinki en todas las disposiciones relativas a la protección de las personas. Todos los datos serán tratados de manera confidencial mediante un proceso de codificación de estos que garanticen el anonimato. Los resultados del estudio serán utilizados para la difusión científica y avance de los cuidados, en ningún momento aparecerá ningún dato que permita la identificación del participante.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, pudiendo ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

Todas las Organizaciones internacionales dedicadas a promover la salud de la población (Organización Mundial de la Salud-OMS, *Centers for Diseases Control – CDCs*, *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics – APUA*, *European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC*), reconocen la gran importancia de promover medidas sanitarias para preservar la eficacia de los antibióticos, que en todo el mundo constituye un problema de gran envergadura debido al desarrollo

creciente de resistencias bacterianas a la casi totalidad de familias de antibióticos conocidas.

Es destacable, que este estudio ni perjudicará ni beneficiará a las participantes, dado que no se alterarán las prácticas habituales en lo respecta a la profilaxis antibiótica intraparto según el protocolo actual de la *Generalitat de Catalunya* y el propio del centro.

6.6.3 FINANCIACIÓN

Este trabajo ha contado con el soporte económico necesario para ser llevado adelante gracias al servicio de Microbiología, el cual, se hizo cargo de los gastos materiales y humanos para el análisis de las muestras del estudio: Dr. Ausina y Dra. Matas, así como el equipo de área de análisis de las muestras: Dra. Anabel Fernández, Dra. Gema Fernández Rivas y equipo de microbiología.

El Servicio de Obstetricia y Ginecología también se hizo cargo de los gastos del material durante el estudio (hisopos): Sra. Dolors Roca y Dr. Emili Pérez Picañol.

Los investigadores y equipo colaborador (matronas y celadores) no han percibido ninguna retribución económica durante el desarrollo del estudio.

6.6.4 BECAS Y PREMIOS

Beca Talents Germans Trias – La Pedrera- IGTP, 2016.

Las ayudas *Germans Trias Talents* nacieron en 2012, en el marco de un contexto económico-financiero complicado, para potenciar la carrera de los jóvenes talentos del hospital a pesar de las dificultades del momento.

6.6.5 CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés por ninguna de las partes componentes del estudio: ni investigadora principal, ni colaboradores de campo, ni las gestantes participantes.

7. ANÁLISIS DE DATOS

7.1 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial, uni y bivalente o bivariable. En el análisis univalente, en el caso de las variables cuantitativas como la edad de la paciente o IMC, los resultados se expresan mediante parámetros de centralización y dispersión, tales como la media, mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo; entre otros. En el caso de las variables cualitativas como el resultado del cultivo, los resultados se expresan en forma de frecuencias y porcentajes.

Antes de realizar el estudio bivalente, se procedió a evaluar la normalidad de la muestra. En el estudio de la relación entre dos variables cualitativas como el resultado del cultivo y la paridad se utilizaron las tablas de contingencia, utilizando el test de Chi-cuadrado de Pearson para el estudio de inferencia, o la prueba exacta de Fisher en caso de incumplimiento de algunos de los parámetros básicos para su aplicación.

Prueba χ^2 de Pearson: Se ha utilizado como prueba de asociación o dependencia entre dos variables categóricas, siempre que la frecuencia esperada de las celdas en la tabla de contingencia es superior a 5 casos. En caso contrario, y, sólo para variables dicotómicas, se usará la prueba exacta de Fisher.

En el caso de la evaluación de una variable cuantitativa con una cualitativa de dos categorías se aplica la prueba de comparación de medias t de Student, o U de Mann-Whitney según normalidad que es la prueba no paramétrica equivalente.

En el estudio de las variables cuantitativas con una cualitativa de 3 o más categorías se utiliza la prueba de Anova (análisis la varianza) o Kruskal-Wallis.

Finalmente, al analizar las discordancias entre dos mediciones en los mismos sujetos como es el caso de la modificación de la positividad del cultivo entre la 1^o y 2^a toma (e inversa) se hace uso de la prueba exacta de McNemar y así comparar las proporciones en estos datos apareados.

7.2 CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

7.3.1 LOGARITMO PREDICTIVO DE PORTADORA DE SGB. PROCESO ESTADÍSTICO.

Regresión logística: El modelo multivariante logístico o LOGIT expresa la probabilidad de que la gestante sea positiva en *Streptococcus agalactiae* en función de variables clínicas y sociodemográficas que hacen de variables independientes.

MÉTODOS

Selección automática por pasos.

Estimar todos los posibles modelos: método de elección.

UTILIDAD

Cálculo de índices pronósticos que miden el riesgo de los sujetos con determinada combinación de valores de las variables predictoras. Si se establece un conjunto de valores predictivos de referencia, se puede estimar el riesgo relativo.

ELECCIÓN DE LAS VARIABLES A INCLUIR EN EL MODELO

Se deben introducir los factores de riesgo y/o protectores y variables de control (en conjunto, variables predictoras o independientes) que sean relevantes y con buena justificación teórica, para crear modelos estables y generalizables.

Es adecuado realizar un proceso exploratorio previo con regresiones logísticas con una sola variable predictora. Con ello:

Podemos detectar variables con problemas de estimación: variables con errores estándar muy grandes → podemos comprobar éstas si tienen categorías sin sujetos, y si es así, conviene recodificar la variable agrupando categorías:

Los valores p obtenidos en estos análisis: conviene seleccionar aquellas variables que tengan valores $p < 0,20$ (o valores $p < 0,30$ en muestras con menos de 100 sujetos). Aunque se ha tenido en cuenta la relevancia de las variables.

El modelo logístico expresa el odds¹ como función exponencial de las variables independientes:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}$$

Donde p es la probabilidad de ser positiva en *Streptococcus agalactiae* y X_i ($i=1, 2, \dots, n$) son las variables independientes (características demográficas y clínica). Los β_i son los coeficientes de regresión, a estimar en el análisis.

Notar que una manera equivalente de escribir la ecuación es:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta_0} e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} \dots e^{\beta_n X_n}$$

Es fácil ver que el aumento unitario de un determinado factor X_i —o la presencia de un factor respecto a la ausencia en caso de factores dicotómicos—, multiplica el odds por el valor e^{β_i} . Por tanto, la influencia significativa de un factor se va a medir en términos de variación producida en el odds.

Para la cuantificación de la bondad del ajuste proporcionada por el modelo se utilizará la prueba de Hosmer y Lemeshow que contrasta la calibración del modelo, esto es, el grado en que la probabilidad pronosticada se ajusta a la realidad. Otra medida de bondad de ajuste será el coeficiente R² de Nagelkerke, que es una interpretación del % de varianza explicada.

El método de entrada de las variables independientes empleado ha sido un método de **Entrada hacia delante (Condición)** (Selección hacia delante por pasos) en el

¹El odds es la razón entre la probabilidad de positivo en *Streptococcus agalactiae* y la probabilidad de negativo en streptococcus

que el contraste para la eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, el cual se basa a su vez en las estimaciones condicionales de los parámetros. Se parte de un modelo sin variables independientes incluidas y se introduce aquella con mayor poder explicativo. A partir de este modelo se considera la segunda variable con mayor capacidad explicativa, si la hay. Así, de forma sucesiva se van introduciendo variables en el modelo siempre y cuando éste mejore respecto a las variables que están incluidas.

Los modelos de selección de variables por pasos permiten minimizar los efectos negativos de la *sobreestimación (overfitting²)* que se puede producir en un modelo multivariante con poca muestra y varias variables predictoras.

El *nivel de significatividad* empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0,05$)³.

Los resultados se representan mediante tablas de frecuencia y contingencia, así como mediante gráficos de barras, histogramas, gráfico de líneas.

² La producción de un análisis que se corresponde demasiado estrechamente o exactamente con un conjunto particular de datos, y por lo tanto, no puede encajar datos adicionales o predecir futuras observaciones de manera fiable.

³El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

8. RESULTADOS

8.1 DESCRIPCIÓN DE LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La población del estudio estuvo formada por 304 gestantes a término que acudieron al *Hospital Germans Trias* en trabajo de parto, para inducción médica al parto o para ser practicada una cesárea electiva.

Durante el análisis de datos se excluyeron a tres de las participantes: una por toma de antibióticos durante el tercer trimestre, la segunda por no cursar la muestra correctamente y la tercera por etiquetaje dudoso. Por tanto, se amplió a 3 nuevos casos la toma de muestras para conseguir la n de 304 calculada.

El periodo de inclusión comprendió los meses de enero de 2016 hasta enero de 2018. Los 15 primeros casos se consideraron prueba piloto (finales de 2015 principios del 2016): se corrigieron errores en los registros, se ajustó la coordinación con el equipo y se realizaron las esmenas sugeridas por el CEI para así poder ser aprobado el estudio y sus protocolos y poder continuar.

No se registraron las candidatas que declinaron participar o que sí aceptaron participar en él, pero no se pudo tomar la muestra dentro del protocolo de estudio (existe una estimación de en torno unas 30 gestantes).

8.1.1 ALGORITMO SELECCIÓN DE LA MUESTRA

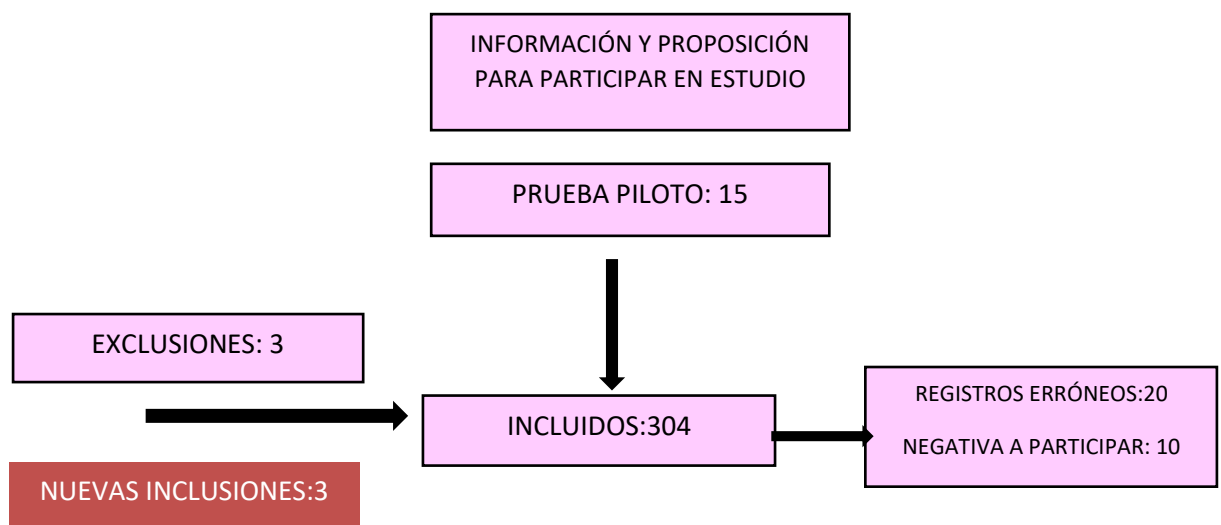


Figura 21. Algoritmo de las inclusiones y exclusiones al estudio SGB

8.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS. RESULTADOS GLOBALES

8.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

La media de edad de las gestantes fue de 32,5 años (DT 5,29) hallando el mínimo en los 19 años y el máximo en 46 años. La media de edad de las gestantes que modificó su cultivo fue de 36 años.

Acudieron en trabajo de parto, inducción o cesárea en torno a las 40 semanas de gestación de media (DT 1,80). El 51,64% (167) de las gestantes estaban de más de 40 semanas de gestación (fecha probable de parto). Por tanto, un 25% (89) fueron gestaciones cronológicamente prolongadas.

Las tasa de SGB positivo registradas en el estudio fue del 15,1% (46).

La Prevalencia de gestantes con *Streptococcus agalactiae* positivo para los 304 cultivos, fue de 50(16%) positivos en el primer cultivo y de 46 (15,1%) para el segundo cultivo o cultivo del estudio.

El tiempo transcurrido entre cultivos obtuvo una media de 4 semanas (DT 1,39), presentado un mínimo de 2 días y un máximo de 8 semanas. El percentil 75 fue de 5 semanas. Hubo un total de 82 cultivos de más de 5 semanas (27,0%). Tan sólo, se modificó el resultado en 4 de ellos.

Las semanas de antigüedad con las que los cultivos llegaron al día del trabajo de parto se distribuyeron de la siguiente forma: 4 cultivos llegaron con una antigüedad de menos de 1 semana, 14 cultivos con 1 semana de antigüedad, 49 con 2 semanas, 70 cultivos con 3 semanas, 84 cultivos con 4 semanas, 60 cultivos con 5 semanas, 19 cultivos con 6 semanas, 1 cultivo con 7 semanas de antigüedad y 2 con 8 semanas de antigüedad.

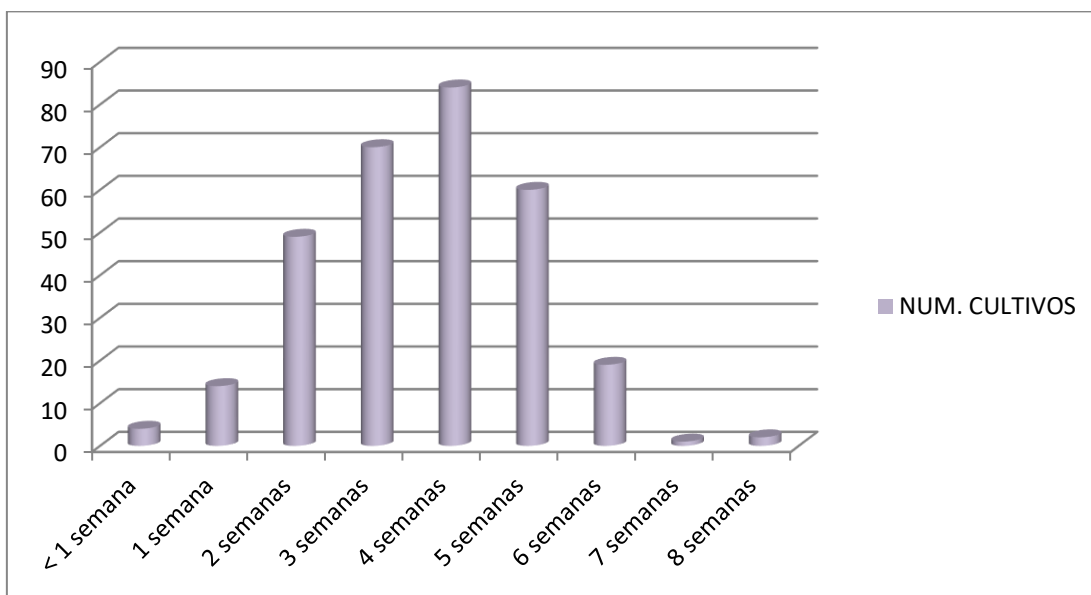


Figura 22. Esquema del número cultivos realizados y las semanas a las que llegan al parto

Respecto a la variable índice de masa corporal (IMC), al inicio de la gestación un 56,9% (173) presentan un IMC ≥ 25 (sobrepeso). La media de peso fue de 66,6 KG (DT 14,9). El percentil 75 estaba en 75 kg. Un 18,2% (56) un IMC ≥ 30 obesidad.

Al final del embarazo la media de peso superó los 76,6 kg (DT 14,8), presentando un percentil 75 en 88 kg. Por tanto, un IMC final de media 30,01 (DT 4,98) con un percentil 25 de IMC 26,71, percentil 50 de 28,7 y un percentil 75 de IMC final del 32,17.

El IMC inicial medio fue de 24,1 (DT 5,20), percentil 75 de 27,97.

El 74,7% (227) de las gestantes incluidas en el estudio fueron de etnia blanca, el segundo lugar lo ocupaba las gestantes de origen sudamericano con 8,2% (25), seguido de las árabe-magrebina con un 7,2% (22). Las mujeres de raza negra 3 % (9), indopakistaní 2,6% (8) y de origen oriental 2,0% (6) siguieron en número de participación. Se distinguió el grupo etnia gitana por su peso en la población atendida, 7 (2,3%).

Con respecto a la paridad, para un 49,3% (150) de las participantes era su primera gestación, seguidas del 28% (85) de primíparas, el 11,8 % (36) secundíparas y un 10,9% (33) multíparas.

El 17,8% (54) presentaba como antecedente una diabetes gestacional y un 1,7% (5) pregestacional. 25 de ellas precisaron insulina durante la gestación y 34 únicamente medidas higiénico-dietéticas.

Con respecto a los antecedentes de sepsis neonatal en gestaciones anteriores (motivo de exclusión a priori para la realización del protocolo de SGB), 2 (1,4%) tenían antecedentes con buenos resultados perinatales finales.

En 19 (13,6%) de las gestantes tenían antecedentes de SGB en gestaciones anteriores.

En el caso de las infección de trasmisión sexual (ITS), se comprobó que un 8,2% (25) de las gestantes presentaban antecedentes. 7 (28%) de las gestantes era positivas para el virus del papiloma humano (HPV) causantes de patología oncológica cervical y condilomas 2 (8%) según el subtipo de virus. 4 (16%) gestantes tenían antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). 2 (8%) presentaban antecedentes de TPHA-Sífilis ya tratadas. 1 (4%) gestante trichomonas. 1(4%) con herpes genital no activo y 3 (12%) con antecedentes de VIH y VHC. Se consideró la candidiasis vaginal y la vaginosis bacteriana como una ITS por los posibles cambios tróficos e inflamatorios que ocasionan en la vagina 3 (12%).

Finalmente, se registró la sospecha de contaminación neonatal, con 42 casos (14%) y sus diferentes causas, siendo la más frecuente la rotura prematura de membranas de más de 12 horas de evolución.

8.3 ESTUDIO DE LA MODIFICACIÓN DEL CULTIVO PARA SGB Y LAS VARIABLES SELECCIONADAS

8.3.1 FACTORES INFLUYENTES EN EL CAMBIO DE RESULTADO DEL CULTIVO DE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

Se realizó un análisis bivariante (prueba de Chi²) donde se obtuvo el porcentaje de cultivos que sufrieron un cambio de resultado, siendo de 22 (7,2%).

Tabla 7. Variabilidad en el resultado de los cultivos en referencia al total de la muestra estudiada

		RECuento	% DEL N DE TABLA
MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO	NO	282	92,8%
	SI	22	7,2%
	Total	304	100,0%

Un 4% (9) de las gestantes POSITIVAS pasó a NEGATIVO y un 26% (14) de las gestantes NEGATIVAS pasó a POSITIVO. En total, un 4,2% de cambios negativo-positivo y un 3% de cambios positivo-negativo (en total un 7,2% de cambios).

Tabla 8. Relación entre el resultado del primer cultivo y el resultado del segundo cultivo

		RESULTADO PRIMER CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
RESULTADO SEGUNDO CULTIVO	Total	304	100,0%	254	100,0%	50	100,0%
	NEGATIVO	258	84,9%	245	96,5%	14	26,0%
	POSITIVO	46	15,1%	9	3,5%	37	74,0%

En términos de riesgo relativo / odds ratio⁴: el riesgo de ser positivo en el segundo cultivo se multiplicó por 7,7 si el resultado en el primer cultivo había sido positivo frente a si había sido negativo.

⁴ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el resultado 2 y variable explicativa el resultado 1. Resulta un coeficiente $\text{Exp}(\beta)$ significativo (p-valor Wald 0.000) de 77.479 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de ser positivo en el segundo resultado $p/(1-p)$ en presencia de un positivo en el resultado 1.

8.3.2 ESTUDIO DE LA MODIFICACIÓN DEL RESULTADO DEL CULTIVO PARA SGB EN RELACIÓN CON LAS VARIABLES ESTUDIADAS

A continuación, se muestra el estudio de la modificación del cultivo para SGB en relación con las variables principales de estudio distribuidas en subgrupos para su análisis:

- 1) Edad, peso, talla, IMC, y tiempo entre cultivos
- 2) semanas de gestación
- 3) IMC agrupado
- 4) Paridad y etnia/raza
- 5) Diabetes: gestacional, pregestacional y no diabetes
- 6) Resistencias y sensibilidades a los antibióticos utilizados
- 7) Cultivo positivo en gestación anterior
- 8) Antigüedad de más de 5 semanas
- 9) Infecciones de transmisión sexual
- 10) Sospecha de contaminación neonatal

1) Asociación entre la modificación del cultivo y la Edad materna, Peso, Talla, IMC, semanas gestación y tiempo entre cultivos

Todas estas variables son continuas. Se comprobó su normalidad para saber si se debían aplicar pruebas paramétricas o no paramétricas.

Todos los p-valores de Kolmogórov-Smirnov son 0,000 ($<0,05$), por lo que ninguna de las variables sigue una distribución normal y se aplicaron pruebas no paramétricas de comparación de distribuciones de Mann-Whitney.

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO			
		Total	NO	SI	
SEMANAS DE GESTACIÓN	N válido	304	282	22	
	Media	39,69	39,66	40,04	
	Desviación estándar	1,80	1,83	1,31	
	Mediana	40,00	40,00	40,30	
	Percentil 25	38,60	38,60	39,30	
	Percentil 75	41,00	41,00	41,10	
	EDAD	N válido	304	282	22
		Media	32,23	32,05	34,45
		Desviación estándar	5,29	5,34	4,08
		Mediana	32,50	32,00	36,00
Percentil 25		29,00	29,00	31,00	
Percentil 75		36,00	36,00	37,00	
PESO INICIAL	N válido	304	282	22	
	Media	66,69	66,25	72,26	
	Desviación estándar	15,00	15,10	12,62	
	Mediana	64,40	64,00	71,50	
	Percentil 25	55,35	55,00	62,00	
	Percentil 75	75,00	74,00	84,00	
PESO FINAL	N válido	301	279	22	
	Media	79,15	78,80	83,60	
	Desviación estándar	14,73	14,90	11,73	
	Mediana	76,60	76,00	82,50	
	Percentil 25	69,00	68,30	77,00	
	Percentil 75	88,00	88,00	93,50	
TALLA	N válido	304	282	22	
	Media	162,15	161,94	164,91	
	Desviación estándar	6,65	6,53	7,67	
	Mediana	162,00	162,00	165,00	
	Percentil 25	158,00	158,00	158,00	
	Percentil 75	166,00	165,00	170,00	
IMC INICIO	N válido	304	282	22	
	Media	25,36	25,27	26,56	
	Desviación estándar	5,20	5,25	4,56	
	Mediana	24,10	24,00	25,51	
	Percentil 25	21,64	21,58	23,57	
	Percentil 75	27,97	27,94	30,18	
IMC FINAL	N válido	301	279	22	
	Media	30,01	29,97	30,62	
	Desviación estándar	4,98	5,05	4,02	
	Mediana	29,12	29,11	30,34	
	Percentil 25	26,71	26,67	28,05	
	Percentil 75	32,17	32,00	33,30	
TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE CULTIVOS	N válido	304	282	22	
	Media	3,82	3,83	3,65	
	Desviación estándar	1,39	1,39	1,42	
	Mediana	4,00	4,00	4,00	
	Percentil 25	3,00	3,00	2,20	
	Percentil 75	5,00	5,00	4,50	
VARIACIÓN PESO	N válido	301	279	22	
	Media	12,43	12,52	11,33	
	Desviación estándar	5,95	5,93	6,16	
	Mediana	12,20	12,00	13,00	
	Percentil 25	9,00	9,00	6,00	
	Percentil 75	16,00	16,00	17,00	
VARIACIÓN IMC	N válido	301	279	22	
	Media	4,62	4,66	4,05	
	Desviación estándar	2,20	2,16	2,61	
	Mediana	4,75	4,70	4,79	
	Percentil 25	3,29	3,30	1,55	
	Percentil 75	5,90	5,90	5,90	

Tabla 9. Análisis relación entre modificación del resultado del cultivo con: semanas de gestación, edad, peso inicial y final, talla, IMC inicio y final, tiempo entre cultivos, variación peso y variación IMC

Las pruebas de Mann-Whitney indican:

Tabla 10. Prueba Mann-Whitney

	p-valor Mann-Whitney
SEMANAS GESTACIÓN	0.298
EDAD	0.044
PESO INICIAL	0.026
PESO FINAL	0.041
TALLA	0.057
IMC INICIO	0.113
IMC FINAL	0.332
TIEMPO ENTRE CULTIVOS	0.617
VARIACIÓN PESO	0.711
VARIACIÓN IMC	0.536

Fuente: del análisis estadístico realizado para el estudio SGB

Los p-valores menores de 0,05 indicaron que la edad y el peso, tanto inicial como final, influyeron en el cambio de resultado **de manera que las gestantes que presentaron cambios de resultado en el cultivo eran más mayores y con más peso.**

La edad con un p-valor: 0,044 mostró que, la franja entre los 31 a los 38 años (media de 36 años) fue donde existió una mayor frecuencia de positividad (57%).

El índice de masa corporal mostró que el 30% de los SGB positivos tenía un $IMC \geq 30$ frente el 3,78% al IMC menor a 30. El riesgo de ser positiva se multiplicó por 2,7 en las mujeres **con sobrepeso inicial** respecto a las mujeres sin sobrepeso inicial.

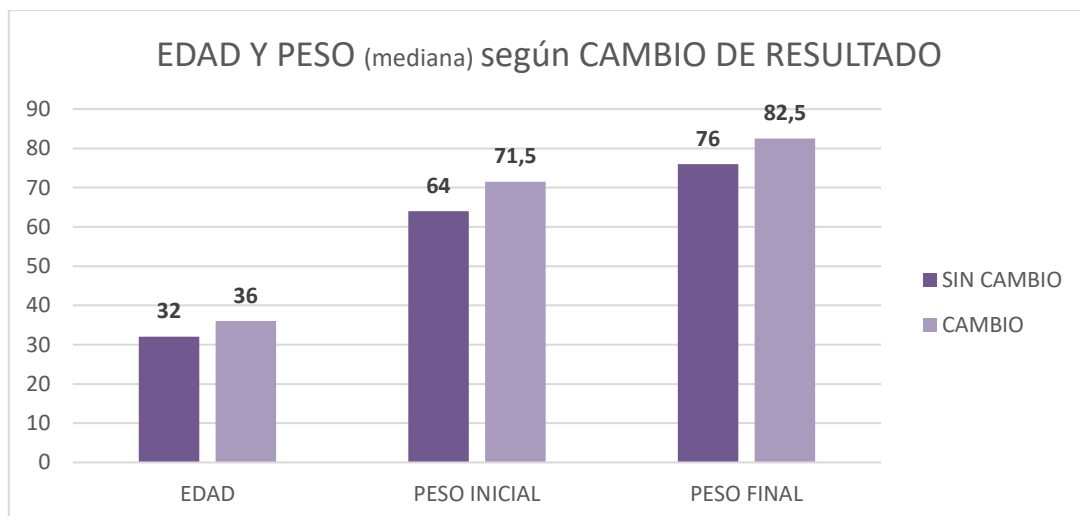


Figura 23. Relación entre la edad, el peso y el cambio de resultado de los cultivos para SGB

2) Asociación entre la modificación del resultado del cultivo y semanas de gestación

Se estudió también la asociación que existía entre las variables semanas de gestación y variación en el resultado del cultivo.

De los 22 cultivos que presentaron una variabilidad en el resultado, el 50% estaba de 40 semanas de gestación y 3 días y por tanto, consideradas a término. Uno de cada 4 cultivos lo presentaron gestaciones cronológicamente prolongadas (más de 41,1 semanas de gestación).

El análisis estadístico no mostró asociación respecto semanas de gestación y variabilidad en el cultivo.

Prueba de Mann-Whitney: 0.298

Tabla 11. Asociación entre la modificación del cultivo y las semanas de gestación

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO		
		Total	NO	SI
SEMANAS DE GESTACIÓN	N válido	304	282	22
	Media	39,69	39,66	40,04
	Desviación estándar	1,80	1,83	1,31
	Mediana	40,00	40,00	40,30
	Percentil 25	38,60	38,60	39,30

3) Asociación entre cambio de resultado e IMC agrupado

En el apartado siguiente se analizó la relación existente entre el IMC agrupado y el cambio de resultado del cultivo.

De los cultivos que sí modificaron su resultado, el 72,7% (16) tenía un IMC menor a 30 y el 27,3% (6) un IMC superior a 30.

Tabla 12. Asociación entre la modificación del cultivo y el IMC agrupado.

	MODIFICACIÓ RESULTAT CULTIU					
	Total		NO		SI	
	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
IMCAGRUPADA Total	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
IMC<30	251	82,6%	235	83,3%	16	72,7%
IMC>30	53	17,4%	47	16,7%	6	27,3%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
IMC AGRUPADA	0,207

Por tanto, el IMC agrupado no influyó en el cambio de resultado.

4) Asociación entre modificación del resultado del cultivo y la paridad, etnia y raza

4.1 Asociación entre modificación del resultado del cultivo y Paridad

En este apartado se muestra como existió una asociación entre cambio de resultado y paridad. La paridad se define como número de gestaciones (a término o no). La fórmula es el TPAL: Consta de cuatro números; el primero indica gestaciones a término, el segundo partos prematuros, el tercer número abortos y el cuarto, número hijos vivos.

Se agruparon en cuatro categorías: nulípara (ningún parto previo), primípara (un parto previo), secundípara (dos partos previos) y múltipara (más de dos partos).

El 40,9% (9) de los cultivos que sufrieron una modificación fueron primíparas frente al 27%(76) de primíparas que no modificaron. El caso de las secundíparas, el 13,6% (3) modificaron su cultivo frente al 11,7% (33) que no se modificó.

No existe relación entre la paridad y el cambio de resultado (p:0,5)

4.2 Asociación entre modificación del cultivo y etnia

En este apartado se describe la asociación del cambio de resultado con respecto a la etnia de las gestantes. En la etnia blanca se modificaron 19 (74,7% del total), en la árabe-magrebina 1 (7,2%) y en la etnia negra 2 (3% del total). En las etnias oriental, indo-pakistaní y sudamericanas no hubo ninguna modificación en los resultados de los cultivos.

4.3 Asociación entre modificación del cultivo y raza

Este estudio tuvo un alto porcentaje de mujeres de raza blanca, por lo que el mayor porcentaje de ellas se halla en este apartado. Cuando se comparó raza blanca con el resto de razas, el resultado hallado fue del 86,4% frente al 13,6% dentro del grupo modificaciones. 1 de cada 4 gestantes blancas modificaron el resultado de su cultivo.

En general no existió relación entre etni/raza y cambio de resultado (p: 0,297/0,190)

Tabla 13. Asociación entre la modificación del cultivo y la paridad, etnia y raza

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	TOTAL	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	NULIPARA	150	49,3%	142	50,4%	8	36,4%
	PRIMIPARA	85	28,0%	76	27,0%	9	40,9%
	SECUNDIPARA	36	11,8%	33	11,7%	3	13,6%
	MULTIPARA	33	10,9%	31	11,0%	2	9,1%
ETNIA	TOTAL	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	BLANCA	227	74,7%	208	73,8%	19	86,4%
	ARABE/MAGREBINA	22	7,2%	21	7,4%	1	4,5%
	ORIENTAL	6	2,0%	6	2,1%	0	0,0%
	NEGRA	9	3,0%	7	2,5%	2	9,1%
	INDO-PAQUISTANÍ	8	2,6%	8	2,8%	0	0,0%
	SUDAMERICANA	25	8,2%	25	8,9%	0	0,0%
	GITANA	7	2,3%	7	2,5%	0	0,0%
RAZA	TOTAL	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	BLANCA	227	74,7%	208	73,8%	19	86,4%
	OTRAS	77	25,3%	74	26,2%	3	13,6%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos fueron:

	p-valor Chi ²
PARIDAD	0,500
ETNIA	0,297
RAZA	0,190

Ningún p-valor resultó significativo (p-valor>0,05) por lo que ni la paridad, ni la etnia ni la raza influyeron en el cambio de resultado.

5) Modificación del resultado en relación con la diabetes

En este apartado se describe las diferentes modificaciones del resultado del cultivo para SGB relacionado con el tipo de diabetes: gestacional o pregestacional en contraposición con una getación sin diagnóstico de diabetes.

Tabla 14. Asociación entre la modificación de los cultivos y la diabetes y su tratamiento

		MODIFICACIÓN RESULTDO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
DIABETES	Total	304	100,0%	281	100,0%	22	100,0%
	NO	244	80,5%	225	80,1%	19	86,4%
	GESTACIONAL	54	17,8%	52	18,5%	2	9,1%
	PREGESTACIONAL	5	1,7%	4	1,4%	1	4,5%
TRATAMIENTO DIABETES	Total	59	100,0%	57	100,0%	2	100,0%
	DIETA	34	57,6%	33	57,9%	1	50,0%
	INSULINA	25	42,4%	24	42,1%	1	50,0%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos fueron:

	p-valor Chi ²
DIABETES	0,313
TRATAMIENTO	0,824

Ningún p-valor resultó significativo (p-valor>0,05) por lo que ni la diabetes ni su tratamiento influyeron en el cambio de resultado.

Si agrupásemos la diabetes gestacional y la pregestacional, tampoco se obtendrían diferencias significativas: p-valor Chi² 0,473.

Tabla 15. Asociación modificación cultivo y diabetes gestacional y pregestacional

	MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
	Total		NO		SI	
	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
DIABETES TOTAL	304	100,0%	281	100,0%	22	100,0%
NO	244	80,5%	225	80,1%	19	86,4%
SÍ	59	19,5%	56	19,9%	3	13,6%

6) Resultado cultivo y resistencia y sensibilidades a los antibióticos estudiados

A continuación, se muestran los resultados referentes a la asociación del resultado de los cultivos con las resistencias a los antibióticos.

Las tablas relacionan las modificaciones de los resultados de los primeros cultivos y segundos cultivos, con las resistencias a los antibióticos (ATB) para los positivos, es decir, de los cultivos positivos que habían sufrido y no habían sufrido cambios en el resultado, cuántos fueron resistentes a los ATB.

Los resultados obtenidos muestran que la resistencia a los antibióticos, tanto en el primer cultivo como en el segundo cultivo, no difirieron significativamente según si había habido cambio de resultado o no.

Tabla 16. Resumen del total de cultivos positivos para SGB y sus resistencias a los antibióticos

	CULTIVO 2-RESIST ATB						CLTIVO 1-RESIST ATB					
	Total		No		Sí		Total		No		Sí	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO												
Total	45	100,0%	33	100,0%	12	100,0%	40	100,0%	28	100,0%	12	100,0%
NO	37	82,2%	27	81,8%	10	83,3%	31	77,5%	21	75,0%	10	83,3%
SI	8	17,8%	6	18,2%	2	16,7%	9	22,5%	7	25,0%	2	16,7%

Para el primer cultivo:

Tabla 17. Resumen de los cultivos que han modificado su resultado y la existencia de resistencia a antibióticos

	MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
	TOTAL		NO		SI	
	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
RESULTADO PRIMER CULTIVO						
Total	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
NEGATIVO	254	83,6%	245	86,9%	9	40,9%
POSITIVO	50	16,4%	37	13,1%	13	59,1%
RESITENCIA ATB						
TOTAL	48	100,0%	37	100,0%	11	100,0%
NO	28	58,3%	21	56,8%	7	63,6%
ERITROMICINA	2	4,2%	1	2,7%	1	9,1%
ERITROMICINA+CLINDAMICINA	10	20,8%	9	24,3%	1	9,1%
NO REALIZADO	8	16,7%	6	16,2%	2	18,2%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	valor Chi ²
RESULTADO PRIMER CULTIVO	0,000
RESISTENCIA ATB	0,601

El resultado del primer cultivo se pudo relacionar con el cambio de resultado de manera que, entre las pacientes sin cambio de resultado, el porcentaje de positivos en el primer cultivo es del 13% mientras que este porcentaje aumentaba hasta el 59% entre las que sí han tenido cambio de resultado. O, dicho de otra manera: **El porcentaje de cambios de resultado entre los positivos en primer cultivo fue 7 veces superior que entre los negativos.**

En términos de riesgo relativo/odds ratio⁵: el riesgo de que se produzca un cambio de resultado se multiplica por 9,5 en presencia de un resultado positivo en el primer cultivo frente a un resultado negativo.

Tabla 18. Modificación del resultado del cultivo

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		TOTAL		NO		SI	
		Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila
RESULTADO 1º CULTIVO	Total	304	100,0%	282	92,8%	22	7,2%
	NEGATIVO	254	100,0%	245	96,5%	9	3,5%
	POSITIVO	50	100,0%	37	74,0%	13	26,0%

⁵ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el cambio de resultado y variable explicativa el resultado cultivo 1. Resulta un coeficiente Exp(β) significativo (p-valor Wald 0.000) de 9.565 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de sufrir cambio de resultado p/(1-p) en presencia de un positivo en el resultado 1.

Para el segundo cultivo:

Tabla 19. Asociación entre la modificación del cultivo y las resistencias a los antibióticos

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
RESULTADO SEGUNDO CULTIVO	Total	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	NEGATIVO	258	84,9%	245	86,9%	13	59,1%
	POSITIVO	46	15,1%	37	13,1%	9	40,9%
RESITENCIA ATB	Total	46	100,0%	37	100,0%	9	100,0%
	NO	34	73,9%	27	73,0%	7	77,8%
	Eritromicina	2	4,3%	1	2,7%	1	11,1%
	Eritromicina+Clindamicina	10	21,7%	9	24,3%	1	11,1%
SENSIBILIDAD ATB SI 2 CULTIVO POSITIVO	Total	48	100,0%	40	100,0%	8	100,0%
	NO	6	12,5%	6	15,0%	0	0,0%
	PENICILINA	11	22,9%	9	22,5%	2	25,0%
	SENSIBLE A TODO	31	64,6%	25	62,5%	6	75,0%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
RESULTADO 2º CULTIVO	0,000
RESISTENCIA ATB	0,410
SENSIBILIDAD ATB	0,502

El resultado del segundo cultivo se pudo relacionar con el cambio de resultado de manera que, entre las pacientes sin cambio de resultado el porcentaje de positivos en el primer cultivo es del 13% mientras que este porcentaje aumentó hasta el 41% entre las que sí habían tenido cambio de resultado.

O, dicho de otra manera: **el porcentaje de cambios de resultado entre los positivos en el segundo cultivo CUADRUPLICA el porcentaje de cambios entre los negativos.**

En términos de riesgo relativo/odds ratio⁶: el riesgo de que se produzca un cambio de resultado se multiplica por 4,5 en presencia de un resultado positivo en el segundo cultivo frente a un resultado negativo.

Tabla 20. Modificación de los cultivos y resistencia a los antibióticos II

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila
RESULTADO SEGUNDO CULTIVO	Total	304	100,0%	282	92,8%	22	7,2%
	NEGATIVO	258	100,0%	245	95,0%	13	5,0%
	POSITIVO	46	100,0%	37	80,4%	9	19,6%

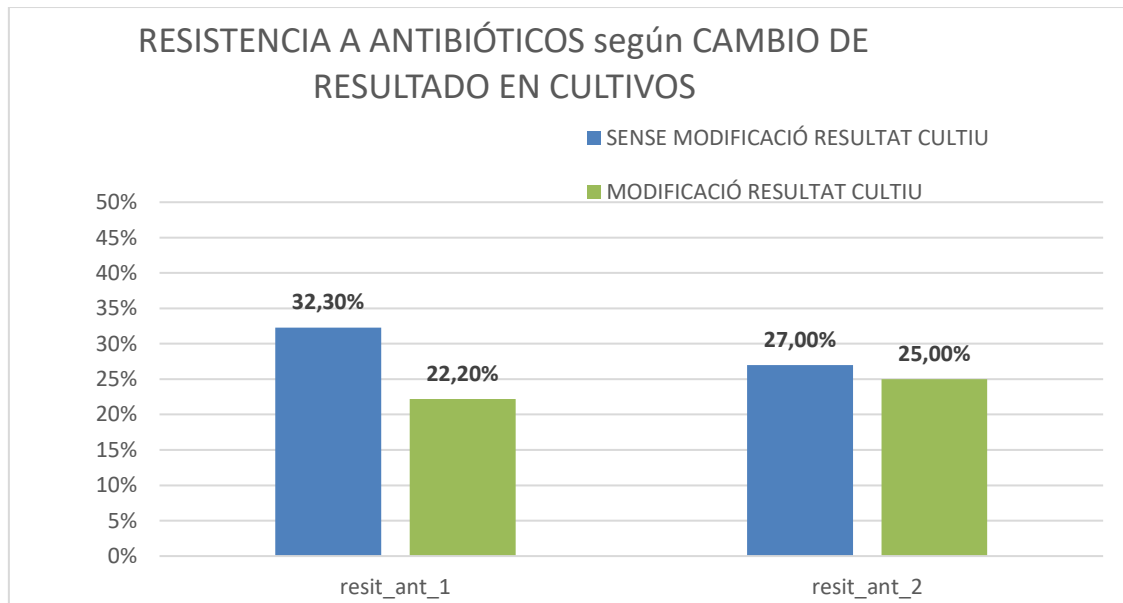


Figura 24. Resistencia a los antibióticos y cambio de resultado de los cultivos de manera más gráfica

⁶ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el cambio de resultado y variable explicativa el resultado cultivo 2. Resulta un coeficiente $\text{Exp}(\beta)$ significativo (p-valor Wald 0.000) de 4.584 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de sufrir cambio de resultado $p/(1-p)$ en presencia de un positivo en el resultado 2.

7) Asociación entre modificación del cultivo y antecedente de cultivo positivo en una gestación anterior

Se registraron 19(13,6%) cultivos que tenían antecedentes de positividad en alguna gestación anterior. De éstos, 4 modificaron su resultado.

Un 13,6% (19) de los cultivos que en otra gestación fueron positivos para SGB se modificaron en el estudio.

Tabla 21. Asociación entre la modificación del cultivo y antecedentes de un resultado positivo para SGB y/o antecedentes de sepsis neonatal precoz en una gestación anterior

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACIÓN	Total	140	100,0%	129	100,0%	11	100,0%
	NO	121	86,4%	114	88,4%	7	63,6%
	SI	19	13,6%	15	11,6%	4	36,4%
SEPSIS NEONATAL ANTERIOR GESTACIÓN	Total	147	100,0%	135	100,0%	12	100,0%
	NO	145	98,6%	133	98,5%	12	100,0%
	SI	2	1,4%	2	1,5%	0	0,0%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
CULTIVO POSITIVO ANTERIOR GESTACIÓN	0,021
SEPSIS NEONATAL ANTERIOR GESTACIÓN	0,671

Un resultado positivo en anteriores gestaciones está relacionado con un cambio de resultado. Para interpretar este resultado es mejor hablar en términos de riesgo y

odds ratio⁷: el riesgo de sufrir un cambio en el resultado del cultivo se multiplica por 4 si ya hubo un positivo en anteriores gestaciones.

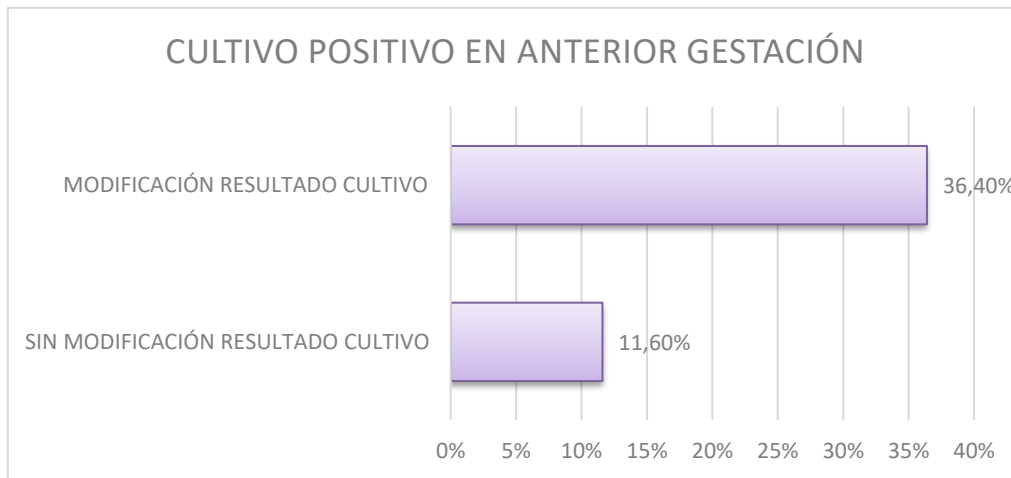


Figura 25. Relación entre la modificación del cultivo y antecedente de positivo para SGB

Para interpretar este resultado es mejor hablar en términos de riesgo y odds ratio⁸: el riesgo de sufrir un cambio en el resultado del cultivo se multiplica por 4 si ya hubo un positivo en anteriores gestaciones.

8) Asociación entre la modificación del resultado del cultivo y una antigüedad de más de 5 semanas en los cultivos previos

En este apartado se analiza la relación entre la modificación del cultivo y que el cultivo previo estuviese fuera de protocolo (no válido) por ser más antiguo a 5 semanas desde su toma y /o análisis y el parto.

El análisis muestra que un 27,0% (82) de los cultivos tuvieron una antigüedad superior a las 5 semanas y un 73% (222) de los cultivos llegaron al trabajo de parto dentro de las 5 semanas. Un 6% (5) de los cultivos presentó una antigüedad de más de 5 semanas y a su vez se modificó su resultado.

⁷ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el cambio de resultado y variable explicativa el positivo en anterior embarazo. Resulta un coeficiente $\text{Exp}(\beta)$ significativo (p-valor Wald 0.032) de 4.343 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de ser positivo $p/(1-p)$ en presencia de un positivo en anteriores embarazos.

⁸ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el cambio de resultado y variable explicativa el positivo en anterior embarazo. Resulta un coeficiente $\text{Exp}(\beta)$ significativo (p-valor Wald 0.032) de 4.343 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de ser positivo $p/(1-p)$ en presencia de un positivo en anteriores embarazos.

Tabla 22. Modificación del cultivo en relación con la antigüedad de éstos

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO ^a			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	77	93,9	93,9	93,9
	SI	5	6,1	6,1	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

a. ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS = SI

Un 3,7% (3) del total cambió de negativo a positivo y un 2,4% (2) del total de positivo a negativo.

Tabla 23. Relación entre antigüedad de los cultivos y los resultados del primer y segundo cultivo

		RESULTADO PRIMER CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de tabla	Recuento	% del N de tabla	Recuento	% del N de tabla
^a p-valor chi2 0.000							
RESULTADO	Total	82	100,0%	72	87,8%	10	12,2%
SEGUNDO CULTIVO	NEGATIVO	71	86,6%	69	84,1%	2	2,4%
	POSITIVO	11	13,4%	3	3,7%	8	9,8%

a. ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS = SI

En términos relativos, un 4,2% de los cultivos negativos pasaron a positivo y un 20% de los cultivos positivos pasaron a negativo.

Tabla 24. Variabilidad de los cultivos y antigüedad superior a 5 semanas

		RESULTADO PRIMER CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
p-valor chi2 0.000							
RESULTADO	Total	82	100,0%	72	100,0%	10	100,0%
SEGUNDO CULTIVO	NEGATIVO	71	86,6%	69	95,8%	2	20,0%
	POSITIVO	11	13,4%	3	4,2%	8	80,0%

a. ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS = SI

En general:

Tabla 25. Asociación entre la modificación del resultado del cultivo y cultivo con una antigüedad de más de 5 semanas

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS	Total	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	NO	222	73,0%	205	72,7%	17	77,3%
	SI	82	27,0%	77	27,3%	5	22,7%

El p-valor de Chi² es de 0,641 por lo que la antigüedad de los cultivos **no influye** en que se produzca cambio de resultado.

Paralelamente, se realizó un análisis para determinar la asociación existente entre cultivo con una antigüedad mayor a 5 semanas y riesgo de sepsis neonatal. Se concluyó que ni cuando existía cambio de resultado ni cuando no lo había, se hallaba relación entre la antigüedad del cultivo y la variable sospecha de contaminación neonatal intraparto, con unos p-valores Chi² 0,292 y 0,676, respectivamente.

9) Asociación entre modificación del cultivo e infección de transmisión sexual y clasificación de la ITS si existiera

Se identificaron 25 gestantes con antecedentes conocidos de ITS (8,2%).

Los cultivos que se modificaron durante el estudio presentaron los siguientes antecedentes de ITS: VPH (0), Trichomonas (0), EPI (1), condilomas (1), herpes genital (1), candidiasis (1), VIH+VHC (1).

Los cultivos que no se modificaron tuvieron los siguientes antecedentes de ITS: HPV (7), trichomonas (1), EPI (3), condilomas (1), candidiasis vaginal (2), VHB (2), VIH (1), sífilis (2) y VHC (1).

Tabla 26. Modificación del cultivo e Infección de transmisión sexual y tipo de Infección

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL	Total	304	100,0%	282	100,0%	22	100,0%
	NO	279	91,8%	262	92,9%	17	77,3%
	SI	25	8,2%	20	7,1%	5	22,7%
TIPO DE ITS	Total	25	100,0%	20	100,0%	5	100,0%
	VIRUS HPV (+)	7	28,0%	7	35,0%	0	0,0%
	TRICHOMONAS	1	4,0%	1	5,0%	0	0,0%
	EPI	4	16,0%	3	15,0%	1	20,0%
	CONDILOMAS	2	8,0%	1	5,0%	1	20,0%
	HERPES GENITAL	1	4,0%	0	0,0%	1	20,0%
	CANDIDIASIS	3	12,0%	2	10,0%	1	20,0%
	VHB	2	8,0%	2	10,0%	0	0,0%
	VIH	1	4,0%	1	5,0%	0	0,0%
	VHC	1	4,0%	1	5,0%	0	0,0%
	VIH+VHC	1	4,0%	0	0,0%	1	20,0%
	TPHA-SIFILIS	2	8,0%	2	10,0%	0	0,0%

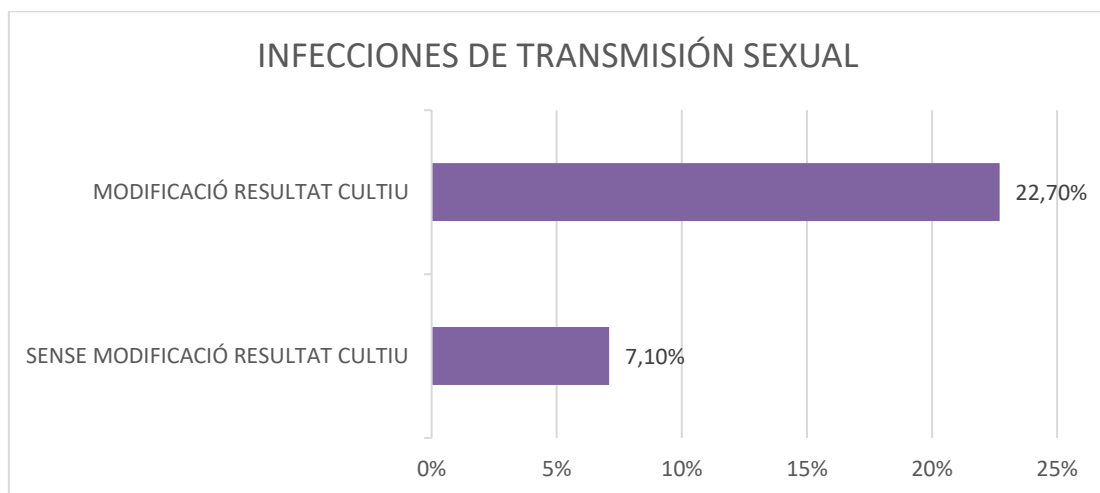


Figura 26. Gráfico que muestra la relación entre ITS y la modificación el cultivo para SGB

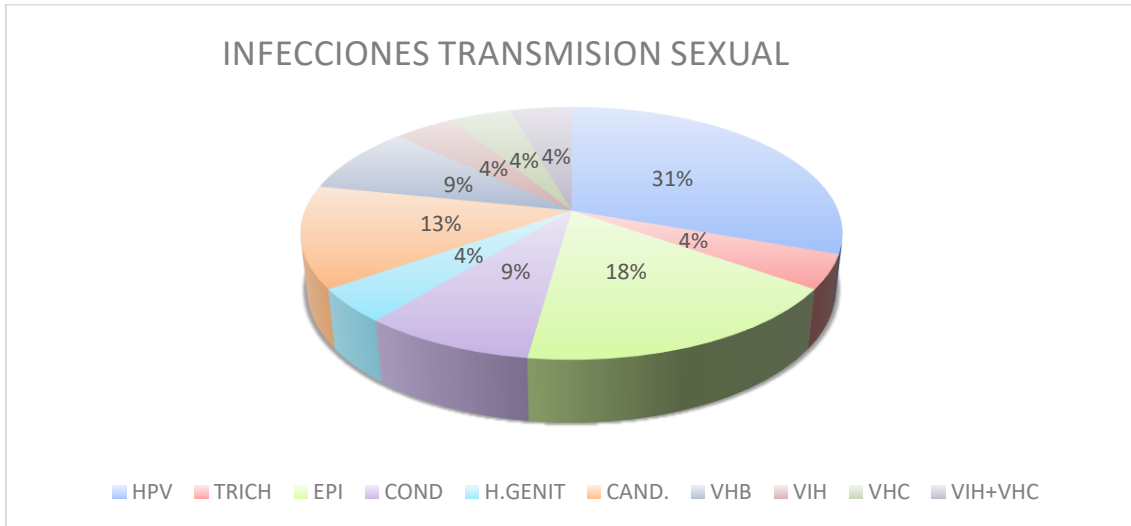


Figura 27. Porcentaje de las ITS en relación con el total de las muestras

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
ITS	0,010
TIPO ITS	0,223

En término de riesgo y odds ratio⁹: el riesgo de sufrir un cambio de resultado se multiplica por 3,8 en presencia de ITS respecto a ausencia de ITS.

10) Asociación entre la modificación del resultado del cultivo y la sospecha de contaminación neonatal y sus motivos

En este apartado se estudia la relación entre los diferentes motivos de sospecha de infección neonatal durante el parto y la asociación que pudiera existir con la modificación del cultivo para SGB.

⁹ Se calcula una regresión logística binaria con variable objetivo el cambio de resultado y variable explicativa si hay ETS. Resulta un coeficiente Exp(β) significativo (p-valor Wald 0.016) de 3.853 que se interpreta como la cantidad por la que se multiplica el odds de la probabilidad de ser positivo p/(1-p) en presencia de ETS.

Tabla 27. Asociación entre la modificación del cultivo y la sospecha de contaminación neonatal y su motivo

		MODIFICACIÓN RESULTADO CULTIVO					
		Total		NO		SI	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
SOSPECHA_CO NTAMINACION NN	Total	301	100,0%	280	100,0%	21	100,0%
	No	259	86,0%	241	86,1%	18	85,7%
	Sí	42	14,0%	39	13,9%	3	14,3%
MOTIVO DE SOSPECHA DE CONTAMINACIÓ N NEONATAL INTRAPARTO	Total	301	100,0%	280	100,0%	21	100,0%
	NO	259	86,0%	241	86,1%	18	85,7%
	FIEBRE INTRAPARTO	4	1,3%	4	1,4%	0	0,0%
	RPM PROLONGAS	10	3,3%	10	3,6%	0	0,0%
	FIEBRE MATERNA +TAQUICARDIA FETAL	5	1,7%	3	1,1%	2	9,5%
	FIEBRE MATERNA +TAQUICARDIA MATERNA	5	1,7%	5	1,8%	0	0,0%
	FIEBRE MATERNA +LEUCOCITOSIS	6	2,0%	6	2,1%	0	0,0%
	FIEBRE MATERNA + LIQ AMN MAL OLOR	1	0,3%	1	0,4%	0	0,0%
	TAQUIC MATERNA+LEUCOCITOS IS	1	0,3%	1	0,4%	0	0,0%
	INGRESO NN	10	3,3%	9	3,2%	1	4,8%

Como puede observarse de manera más gráfica, 3(14,3%) de los cultivos modificó su resultado y a su vez se sospechó de infección en el neonato. 18(85,7%) de los cultivos que modificaron su resultado no fueron sospechosos de contaminación neonatal.

GRÁFICA DE LOS MOTIVOS DE CONTAMINACIÓN NN Y EL CAMBIO DE RESULTADO

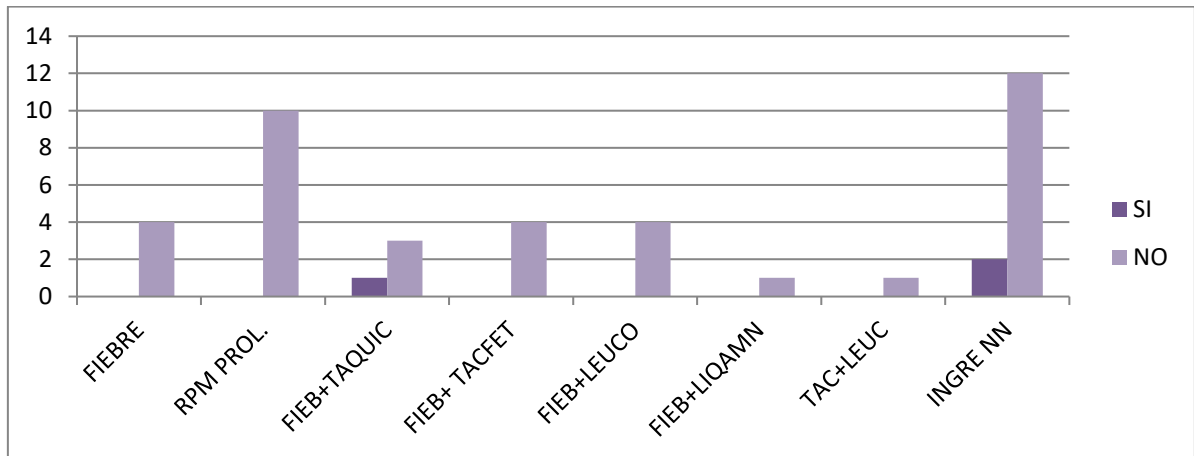


Figura 28. Modificación del cultivo y sospecha de infección de manera más gráfica

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
SOSPECHA CONTAMINACIÓN	0,964
MOTIVO SOSPECHA	0,227

No influyeron en el cambio de resultado ninguno de los dos parámetros estudiados: ni la sospecha de contaminación neonatal ni su motivo.

8.3.3 MODELO MULTIVARIANTE (LOGIT): FACTORES DE RIESGO DEL CAMBIO DE RESULTADO

El análisis bivariante ha permitido identificar las variables que individualmente tienen capacidad explicativa en relación con un cambio de resultado. Sin embargo, sólo muestra una imagen parcial al no poder determinar la presencia de interferencias, redundancias o relaciones espurias (existencia de covariación entre dos variables que es debida, total o parcialmente, a la relación común de ambas variables con una tercera).

Con objeto de completar el análisis previo, se ha estimado un **modelo multivariante** - que estiman la relación o asociación entre dos variables teniendo en cuenta que puede haber otros factores que modifiquen esa relación- **logit** en el que se introducen todos los factores juntos¹⁰. El método de selección de variables es Hacia delante. Éstas son las variables que resultan significativas:

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	1,817	,741	6,014	1	,014	6,155	1,440	26,301
R_CULT_1: positivo (cat. Ref. Negativo)	2,722	,542	25,202	1	,000	15,203	5,254	43,994
ITS: Sí (cat. Ref. No)	1,989	,648	9,437	1	,002	7,312	2,055	26,018
Constante	-5,232	,847	38,115	1	,000	,005		

¹⁰ Nótese que SEPSIS.ANT.G y SGB.P.AG sólo tienen respuesta si ha habido embarazo previo, por lo que, si las introdujéramos en el modelo, el tamaño muestral se reduciría a la mitad y se desvirtuarían los resultados.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} = 0,005 * 7,312^{\text{ITS}} * 15,203^{\text{Res.Cult1}} * 6,155^{\text{Raza}}$$

El Exp (Beta) es el cambio predicho en el Odds por los factores respecto a su categoría de referencia, es decir, cuánto aumenta o disminuye el riesgo de cambio de resultado en presencia del predictor respecto a su categoría de referencia:

Coefficientes Exp(b)<1 indican reducción del riesgo respecto a la categoría de referencia

Coefficientes Exp(b)>1 indican aumento del riesgo respecto a la categoría de referencia

El riesgo de sufrir un cambio de resultado es:

- ✓ Se multiplica por 6,155 (Exp (beta)>1) si la **gestante es blanca** frente a si es de otra raza¹¹
- ✓ Se multiplica por 15,203 (Exp (beta)>1) si **el primer cultivo dio positivo** respecto a si dio negativo.
- ✓ Se multiplica por 7,312 (Exp (beta)>1) si hay **ITS** respecto a si no la hay.

El modelo alcanza un R² del 26,9%. La prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un valor de Chi² de 3,026 y un p-valor de 0,220 (el estadístico de Hosmer-Lemeshow indica un mal ajuste si el valor de significación es menor que 0,05. Aquí, el modelo ajusta adecuadamente los datos). El AUC es óptimo con un valor de 0,824.

Nótese cómo en el modelo multivariante no aparecen como factores influyentes ni el peso ni la edad ni el resultado del segundo cultivo que sí lo eran a nivel individual. Esto quiere decir que, en presencia de la raza, el resultado del primer cultivo y la presencia de ITS estos factores no son tan relevantes.

Si se dicotomizan las variables sociodemográficas para que funcionen mejor en el modelo se obtiene un nuevo factor de influencia que es la edad:

¹¹ Nótese que, a nivel individual, la raza no alcanzaba a ser significativa (aunque el p-valor no era muy elevado lo que indicaba cierta tendencia). Sin embargo, el modelo multinivel ha eliminado 8 casos de la muestra y esta reducción muestral ha convertido a la Raza en un factor clave.

PESO_INICIAL GESTACIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=65 kg	157	51,6	51,6	51,6
	>65 kg	147	48,4	48,4	100,0
	Total	304	100,0	100,0	

PESO_FINAL GESTACIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=75 kg	136	44,7	45,2	45,2
	>75 kg	165	54,3	54,8	100,0
	Total	301	99,0	100,0	
Perdidos	Sistema	3	1,0		
Total		304	100,0		

TALLA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=163	175	57,6	57,6	57,6
	>163	129	42,4	42,4	100,0
	Total	304	100,0	100,0	

IMC_INICIALGESTACIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=30	250	82,2	82,2	82,2
	>30	54	17,8	17,8	100,0
	Total	304	100,0	100,0	

IMC_FINAL GESTACIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=30	168	55,3	56,0	56,0
	>30	132	43,4	44,0	100,0
	Total	300	98,7	100,0	
Perdidos	Sistema	4	1,3		
Total		304	100,0		

EDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<=35	205	67,4	67,4	67,4
	>35	99	32,6	32,6	100,0
	Total	304	100,0	100,0	

VARIABLES EN LA ECUACIÓN								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	1,615	,734	4,834	1	,028	5,026	1,192	21,195
R_CULT_1: positivo (cat. Ref. Negativo)	2,690	,551	23,819	1	,000	14,737	5,003	43,415
ITS: Sí (cat. Ref. No)	2,028	,647	9,826	1	,002	7,600	2,138	27,014
EDAD: >35 años (cat. Ref. <=35)	1,010	,511	3,912	1	,048	2,746	1,009	7,473
Constante	-5,519	,869	40,364	1	,000	,004		

Tabla 28. Tablas variables significativas para creación modelo LOGIT riesgo cambio resultado

Ser mayor de 35 años multiplica por **2,746** el riesgo de sufrir cambio de resultado en el cultivo respecto a ser menor de 35 años.

El modelo alcanza un R² del 29,8%. La prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un valor de Chi² de 7,625 y un p-valor de 0,178 (el estadístico de Hosmer-Lemeshow indica un mal ajuste si el valor de significación es menor que 0,05. Aquí, el modelo ajusta adecuadamente los datos). El AUC es óptimo con un valor de 0,861.

Nótese cómo en el modelo multivariante no aparecen como factores influyentes ni el peso ni el resultado del segundo cultivo que sí lo eran a nivel individual. Esto quiere decir que, en presencia de la raza, la edad, el resultado del primer cultivo y la presencia de ITS estos factores no son relevantes.

8.4 ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA POSITIVIDAD DEL CULTIVO PARA SGB

8.4.1 PREVALENCIA DE GESTANTES CON *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

Actualmente , no se diferencian los resultados del cultivo vaginal y rectal. Ambos se recogen con el mismo escobillón (primero vaginal después rectal) y se obtiene un resultado único para ambas áreas estudiadas.

El total de la muestra fue de 304 gestantes. Los resultados del primer cultivo, mostraron que 50 de ellos fueron positivos (15,6%) del total y 245 negativos (84%).

Los resultados obtenidos en la segunda toma de muestras mostraron que 258 de los cultivos resultaron ser negativos (84,9%) y 46 (15,1%) positivos.

Tabla 29. Modificación del cultivo para SGB y Prevalencia de SGB

		RESULTADO PRIMER CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
RESULTADO SEGUNDO CULTIVO	Total	304	100,0%	254	100,0%	50	100,0%
	NEGATIVO	258	84,9%	245	96,5%	13	26,0%
	POSITIVO	46	15,1%	9	3,5%	37	74,0%

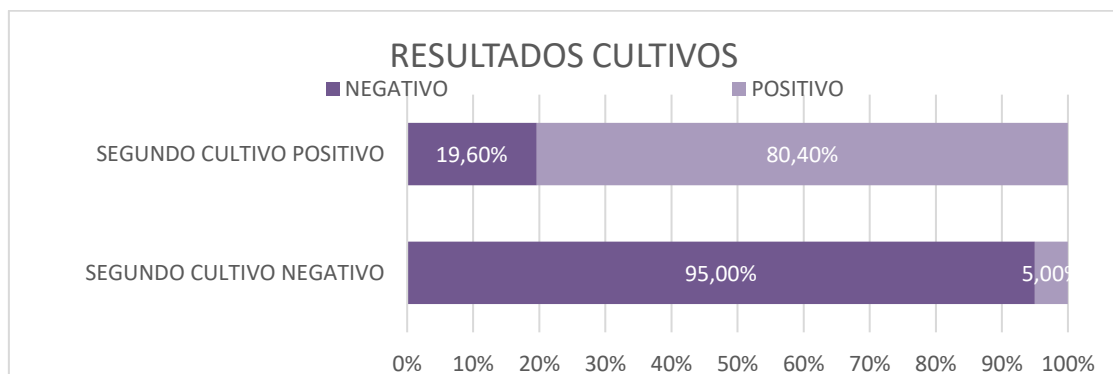


Figura 29. Asociación entre los resultados de los cultivos, su modificación y el total.

8.4.2 ANÁLISIS BIVARIANTE DE LOS FACTORES

El análisis bivalente muestra cada uno de los factores y el resultado del segundo cultivo: en lila se resaltan los resultados significativos al 5% en la prueba de Chi²:

Tabla 30. Tabla resumen del análisis bivalente de los factores estudiados: paridad, raza, diabetes, resultado primer cultivo, cultivo positivo gestación anterior, antecedente SNP, antigüedad cultivo de más de 5 semanas, sospecha de contaminación NN, ITS, peso, talla, IMC (inicial y final) y edad

		RESULTADO SEGUNDO CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NULIPARA	119	48,2%	110	51,6%	9	26,5%
	PRIMIPARA	73	29,6%	57	26,8%	16	47,1%
	SECUNDIPARA	27	10,9%	23	10,8%	4	11,8%
	MULTIPARA	28	11,3%	23	10,8%	5	14,7%
RAZA	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	Otras	63	25,5%	47	22,1%	16	47,1%
	Blanca	184	74,5%	166	77,9%	18	52,9%
DIABETES	Total	246	100,0%	212	100,0%	34	100,0%
	NO	202	82,1%	180	84,9%	22	64,7%
	GESTACIONAL	40	16,3%	30	14,2%	10	29,4%
	PREGESTACIONAL	4	1,6%	2	0,9%	2	5,9%
RESULTADO 1 CULTIVO	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NEGATIVO	210	85,0%	202	94,8%	8	23,5%
	POSITIVO	37	15,0%	11	5,2%	26	76,5%
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACION	Total	115	100,0%	93	100,0%	22	100,0%
	NO	97	84,3%	79	84,9%	18	81,8%
	SI	18	15,7%	14	15,1%	4	18,2%
ANTECEDENTE SEPSIS NEONATAL	Total	120	100,0%	96	100,0%	24	100,0%
	NO	118	98,3%	94	97,9%	24	100,0%
	SI	2	1,7%	2	2,1%	0	0,0%

ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NO	177	71,7%	153	71,8%	24	70,6%
	SI	70	28,3%	60	28,2%	10	29,4%
SOSPECHA DE CONTAMINACIÓN NEONATAL INTRAPARTO	Total	245	100,0%	211	100,0%	34	100,0%
	No	213	86,9%	183	86,7%	30	88,2%
	Si	32	13,1%	28	13,3%	4	11,8%
ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN SEXUAL	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NO	226	91,5%	199	93,4%	27	79,4%
	SI	21	8,5%	14	6,6%	7	20,6%
PESO_IR	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=65 kg	123	49,8%	106	49,8%	17	50,0%
	>65 kg	124	50,2%	107	50,2%	17	50,0%
PESO_FR	Total	244	100,0%	210	100,0%	34	100,0%
	<=75 kg	105	43,0%	89	42,4%	16	47,1%
	>75 kg	139	57,0%	121	57,6%	18	52,9%
TALLAR	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=163	141	57,1%	117	54,9%	24	70,6%
	>163	106	42,9%	96	45,1%	10	29,4%
IMC_I	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=30	201	81,4%	180	84,5%	21	61,8%
	>30	46	18,6%	33	15,5%	13	38,2%
IMC_FR	Total	243	100,0%	209	100,0%	34	100,0%
	<=30	131	53,9%	117	56,0%	14	41,2%
	>30	112	46,1%	92	44,0%	20	58,8%
EDAD	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=35	163	66,0%	141	66,2%	22	64,7%
	>35	84	34,0%	72	33,8%	12	35,3%

Se observó que la paridad, la raza, la diabetes, el resultado del primer cultivo y el IMC resultan factores relacionados con el resultado del segundo cultivo, de manera que:

- 1) La proporción de primíparas con resultado positivo en el segundo cultivo duplicó al porcentaje de primíparas con resultado negativo. Análogamente,
- 2) La proporción de nulíparas con resultado positivo en el segundo cultivo fue la mitad que el porcentaje de nulíparas con resultado negativo.
- 3) La proporción de mujeres de raza no blanca fue el doble entre los positivos en el segundo cultivo que entre los negativos.
- 4) La proporción de mujeres con diabetes gestacional fue más del doble entre los resultados positivos que entre los negativos.
- 5) En general, fueron más obesas las mujeres con resultado positivo.

8.5 ESTUDIO DEL PERFIL DE GESTANTE CON CULTIVOS POSITIVOS PARA SGB Y LAS VARIABLES SELECCIONADAS

En este apartado, se exponen los resultados del análisis estadístico bivariante o bivariante (la tabla general se muestra en el siguiente apartado). A continuación se muestra el desglose de los resultados de la relación entre la condición de portadora de SGB y las diferentes variables estudiadas.

- 1) Paridad (TEPAL)
- 2) Edad
- 3) Etnia/Raza
- 4) Índice de masa corporal inicial y agrupada (IMC)
- 5) Cultivo positivo en gestacion anterior
- 6) Incidencia de sospecha de contaminación neonatal intraparto
- 7) Infección de transmisión sexual (ITS)
- 8) Cultivo tiempo superior a 5 semanas
- 9) Diabetes (DBT)
- 10) Sensibilidad in vitro a los antibióticos

1) Variable paridad y su asociación con el SGB

En este apartado se analizó la relación entre la paridad y la condición de portadora de SGB. Se analizaron los resultados de los cultivos aportados por la gestante (primer cultivo) y los tomados en el estudio (segundo cultivo).

Se halló una correlación lineal simple entre número de partos y positividad en el cultivo para SGB; directamente proporcional o positiva (a mayor número de gestaciones mayor probabilidad de tener la condición de portadora del SGB).

Tabla 31. Tabla que muestra el análisis de la asociación entre SGB positivo y la variable paridad (primer cultivo)

Pruebas Chi-cuadrado.				RESULTADO PRIMER CULTIVO					
Estadístico	Valor	df	Sig. Asint. (2-colas)	Total		NEGATIVO		POSITIVO	
Chi-cuadrado de Pearson	9.30	3	.026	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Razón de Semejanza	8.94	3	.030						
Asociación Lineal-by-Linear	8.16	1	.004						
N de casos válidos	304								
PARIDAD	TOTAL	304	100,0%	254	100,0%	50	100,0%		
	NULIPARA	150	49,34%	134	52,76%	16	32,0%/10,67%		
	PRIMIPARA	84	27,63%	67	26,38%	17	34,0%/20,24%		
	SECUNDIPARA	37	12,17%	30	11,8%	7	14,0%/19,00%		
	MULTIPARA	33	10,86%	23	19,06%	10	20,0%/30,30%		

Tabla 32. Tabla que muestra el análisis de la asociación entre SGB positivo y la variable paridad (segundo cultivo)

		RESULTADO SEGUNDO CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	TOTAL	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	NULIPARA	150	49,3%	136	52,7%	14	30,4%
	PRIMIPARA	84	28%	65	25,2%	20	43,5%
	SECUNDIPARA	37	11,8%	32	12,4%	4	8,7%
	MULTIPARA	33	10,9%	25	9,7%	8	17,4%

Chi-cuadrado: 0,026 Razón semejanza : 0,03 Asociación lineal: 0,004

El análisis de los cultivos tomados en el estudio (segundos cultivo) los resultados mostraron una linealidad similar.

Chi-cuadrado: 0,01 R. Semejanza: 0,011 Asociación lbi: 0,041

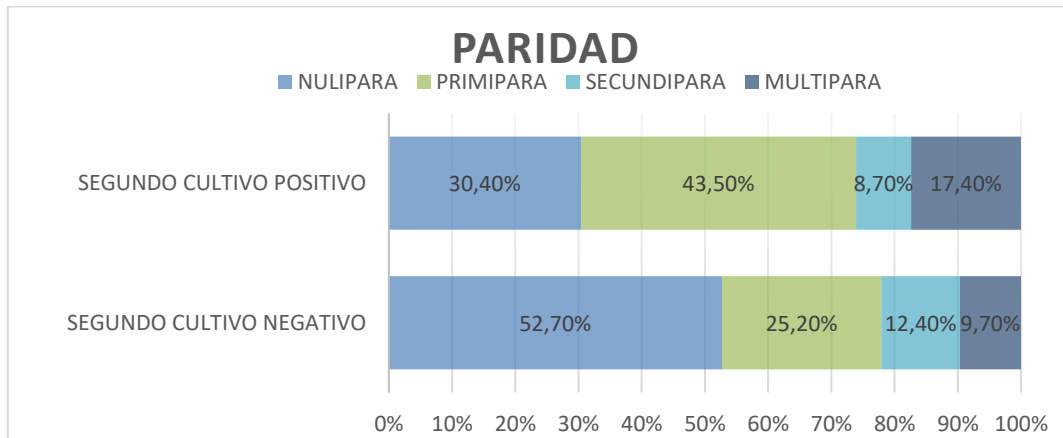


Figura 30. Gráfico a modo resumen visual del análisis de la paridad en relación con el SGB

2) Variable edad en relación con el SGB

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al estudiar la asociación entre edad y cultivo SGB positivo ni para los primeros cultivos, ni para los segundos.

Del total de 48 muestras positivas para SGB distribuidas en frecuencias por edades: de los 18 a los 25 años: 3 casos (6,2%), entre los 26-30 años: 9 casos (18,6%), de los 31-34 años: 12 casos (31,3%), de los 35-38 años: 15 (25,3%), entre los 38-40 años: 5 (10,4%) y más de 40 años: 4 casos (8,2%). Véase que la franja entre los 35 y los 38 años es donde se halla la máxima proporción de positivos (un 25% del total).

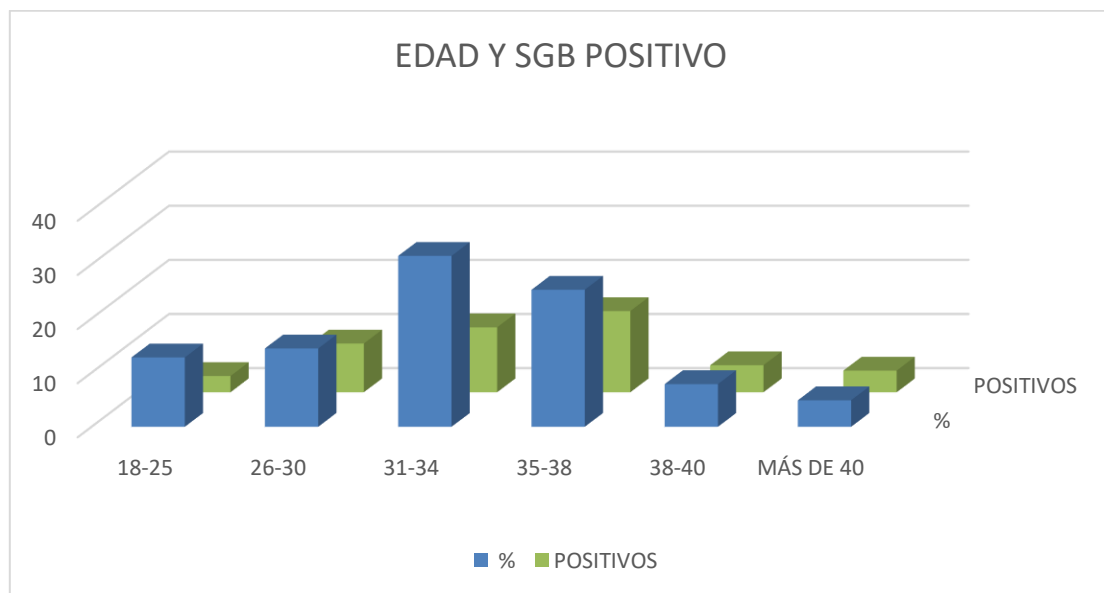


Figura 31. Asociación entre la variable edad y SGB positivo

No se halló asociación, si se distribuye la muestra en dos subgrupos (mujeres mayores de 35 años y mujeres menores de 35 años) con la positividad para SGB.

Sin embargo, en la franja entre los 31 y los 38 años de edad, la frecuencia de positividad representó el 57% del total de muestra, siendo 36 años la media de edad dónde más se modificaron los cultivos.

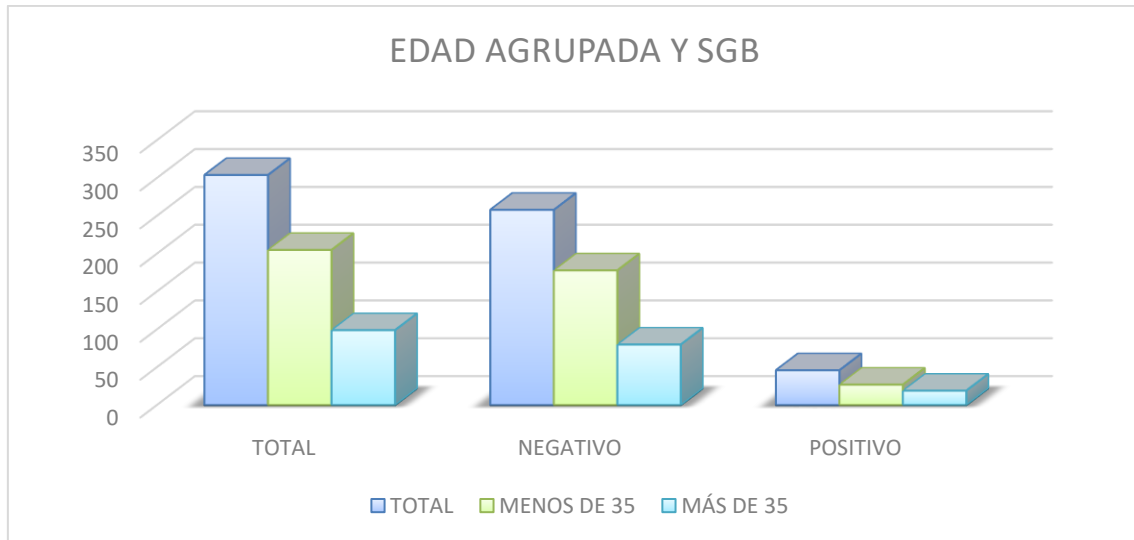


Figura 32. Asociación entre edad agrupada (<35 años) y SGB positivo

3) Variable etnia/raza en relación con SGB

En este apartado se analiza la relación entre etnia y portadora de SGB. En este caso también tienen en cuenta los resultados de la primera y segunda muestra.

La etnia blanca mostró unos resultados de positividad para SGB del 12,33%(28) frente al 67,67% (199) que fueron negativos. La etnia árabe-magrebina mostró un 33,33% (5) de positivos frente un 66,6% (17) de negativos. La etnia sudamericana mostró una positividad para SGB del 28%(7) de positivos frente el 7% (18). También, se realizó una subclasificación de la raza blanca teniendo en cuenta la raza gitana dado su peso en la población atendida en nuestro servicio, y representó un 14,29% (1) de positivos frente el 85,7% (6) de negativos.

Las etnias oriental un 4% (2) de positivos frente al 1,57%(4), indo-pakistaní 8%(4) de positivos frente al 1,57% y negra un 6%(3) frente al 2,36%(6) de negativos fueron en ese orden las más representativas en lo que respecta la relación etnia/portadoras de SGB. Las tablas muestran que la relación entre etnia y positividad del cultivo para SGB presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Por tanto, pertenecer a una etnia u otra parece influir de manera positiva en ser portadora del SGB.

Chi-cuadrado 0,016 RS: 0,042 ALBL: 0,007

El análisis de la segunda muestra fue similar: Chi2:0,07

El riesgo de ser positiva se redujo un 67% en las mujeres de raza blanca respecto a mujeres de otras razas.

Tabla 33. Tabla obtenida del programa SPSS 20, donde se muestra el análisis entre el resultado del cultivo y la etnia de la gestante participante en el estudio

RESULTADO 1 CULTIVO * ETNIA [recuento, fila %, columna %, total %].

RESULTADO 1 CULTIVO	ETNIA							Total
	BLANCA	ARABE/MAGREBINA	ORIENTAL	NEGRA	INDO-PAQUISTANÍ	SUDAMERICANA	GITANA	
NEGATIVO	199.00	17.00	4.00	6.00	4.00	18.00	6.00	254.00
	78.35%	6.69%	1.57%	2.36%	1.57%	7.09%	2.36%	100.00%
	87.67%	77.27%	66.67%	66.67%	50.00%	72.00%	85.71%	83.55%
	65.46%	5.59%	1.32%	1.97%	1.32%	5.92%	1.97%	83.55%
POSITIVO	28.00	5.00	2.00	3.00	4.00	7.00	1.00	50.00
	56.00%	10.00%	4.00%	6.00%	8.00%	14.00%	2.00%	100.00%
	12.33%	22.73%	33.33%	33.33%	50.00%	28.00%	14.29%	16.45%
	9.21%	1.64%	.66%	.99%	1.32%	2.30%	.33%	16.45%
Total	227.00	22.00	6.00	9.00	8.00	25.00	7.00	304.00
	74.67%	7.24%	1.97%	2.96%	2.63%	8.22%	2.30%	100.00%
	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	74.67%	7.24%	1.97%	2.96%	2.63%	8.22%	2.30%	100.00%

Pruebas Chi-cuadrado.

Estadístico	Valor	df	Sig. Asint. (2-cólas)
Chi-cuadrado de Pearson	15.54	6	.016
Razón de Semejanza	13.04	6	.042
Asociación Lineal-by-Lineal	7.29	1	.007
N de casos válidos	304		

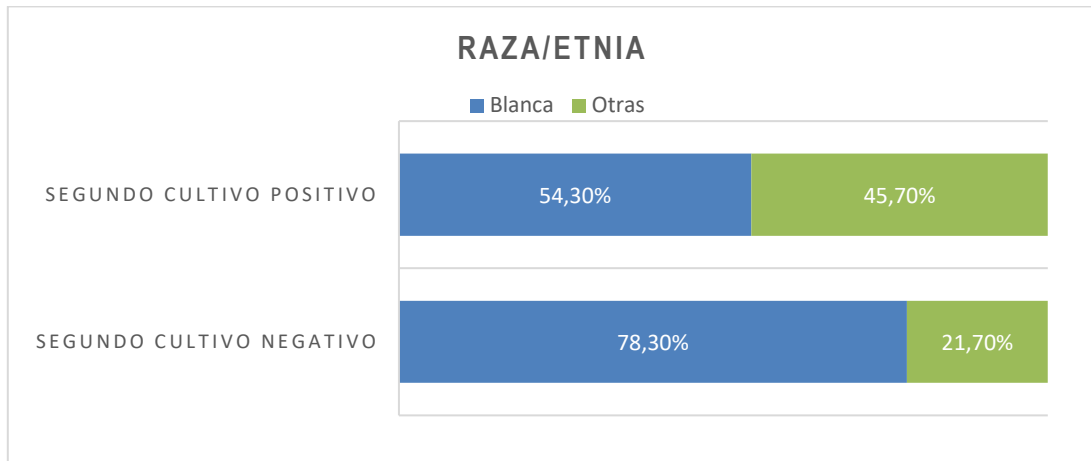


Figura 33. Representación del resultado del segundo cultivo en relación con la etnia/raza

4) Índice de masa corporal (IMC) inicial y agrupado y SGB

En este apartado se analizó la relación entre el SGB y el índice de masa corporal. Se agruparon en dos ramas: $IMC \leq 30$ y $IMC \geq 30$.

Las tablas muestran una relación 1:2 (p-valor chi²: 0,05) a favor de las gestantes con sobrepeso/obesidad. El 61,8% de los SGB positivos son $IMC \geq 30$ frente el 38,2% con IMC menor a 30.

Por tanto, el riesgo de ser positiva se multiplica por 2,7 en las mujeres con sobrepeso inicial respecto a las mujeres sin sobrepeso inicial.

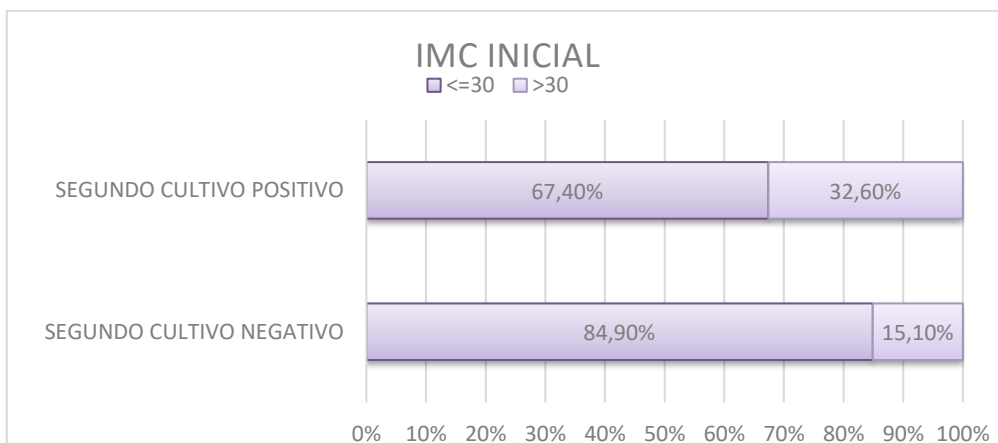


Figura 34. Gráfico del IMC inicial en relación con el resultado del segundo cultivo.

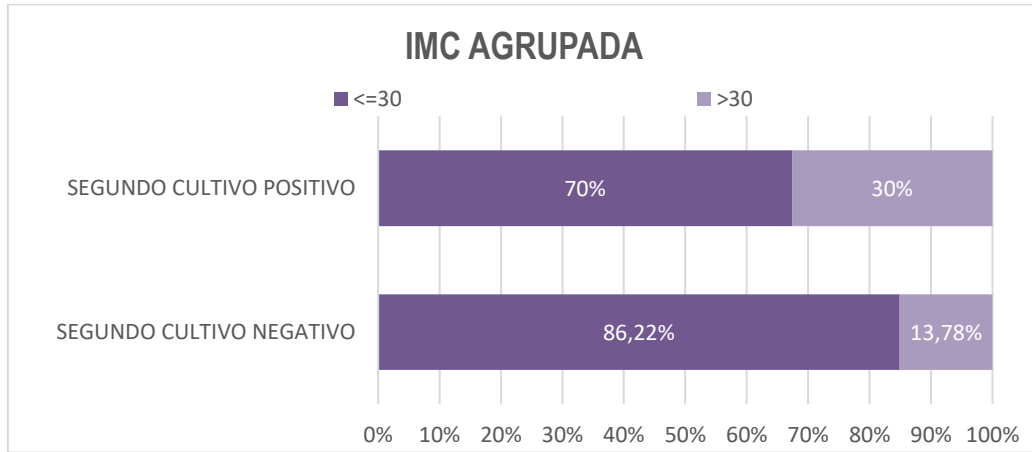


Figura 35. Gráfico que muestra la asociación entre el IMC agrupado y el SGB

5) Resultado del cultivo en una gestación anterior y SGB positivo en la actual

En este apartado se evalúa la relación entre la condición de portadora de SGB en la actual gestación y tener antecedentes de portadora de SGB en alguna gestación anterior.

En el análisis de los datos mustró que, tener un antecedente de positividad en gestaciones anteriores, fue un factor influyente para continuar siendo portadora para este microorganismos en siguientes gestaciones.

Chi cuadrado: 0,004

Tabla 34. Análisis del resultado del primer cultivo y cultivo positivo en gestación anterior

Pruebas Chi-cuadrado.					RESULTADO PRIMER CULTIVO						
					Total		NEGATIVO		POSITIVO		
Estadístico	Valor	df	Sig. Asint. (2-colas)	Sig. Exact.(2-tailed)	Sig. Exact.(1-tailed)	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Chi-cuadrado de Pearson	8.51	1	.004								
Razón de Semejanza	7.32	1	.007								
Prueba exacta de Fisher				.008	.007						
Corrección de continuidad	6.85	1	.009								
Asociación Lineal-by-Lineal	8.45	1	.004								
N de casos válidos	138										
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACION					Total	140	100,0%	111	100,0%	29	100,0%
					NO	121	86,4%	97	87,4%	24	82,8%
					SI	19	13,6%	14	12,6%	5	17,2%

En el estudio, se identificaron 19 casos con antecedentes de SGB positivo en gestaciones anteriores (17,2%). A su vez, se identificaron 2 casos de antecedentes de sepsis neonatal precoz. Un caso fue SGB positivo y además tenía un antecedente de sepsis NN por esta bacteria en la gestación anterior. El otro caso obtuvo un resultado negativo para SGB.

6) Incidencia de sospecha de contaminación neonatal intraparto y SGB.

Con respecto a la sospecha de contaminación NN intraparto se detectaron 50 casos. Los motivos de sospecha de contaminación NN que se registraron fueron:

Fiebre materna >38°C oral; 4 casos, Rotura Prematura de Membranas superior a >12 horas; 10 casos, asociación de fiebre más: taquicardia fetal; 4 casos y/o taquicardia materna; 4 casos y/o leucocitosis materna ≥ 15000 ; 4 caso y/o útero hipersensible, doloroso a la palpación, líquido amniótico maloliente; 1 caso. Asociación de taquicardia materna más leucocitosis sólo se registró 1 caso.



Figura 36. Gráfico donde se muestra el motivo de sospecha de contaminación neonatal y su origen

También se realizó el registro de los ingresos en neonatos; 14 (4,56%). La base de datos del servicio de pediatría y neonatología tiene un único registro de sepsis NN asociado a SGB en el periodo de tiempo que duró el estudio. Por tanto, las sospechas de contaminación neonatal registradas en el estudio tuvieron un origen diferente al SGB.

7) Cultivo SGB e infección de transmisión sexual (ITS)

En el siguiente apartado se evalúa la relación entre la condición de portadora de SGB y las infecciones de transmisión sexual.

Con respecto a la variable infecciones de transmisión sexual, se registraron 25 gestantes con antecedentes lo que representa un 8,25% del total.

Un 22,7% (5), (8,2% del total de 304 de los casos) con antecedentes de ITS modificaron su resultado durante el estudio. La mayoría de las modificaciones 77,3% (17), (91,8% del total) sucedieron en gestantes sin antecedentes conocidas de ITS.

Tabla 35. Análisis de las infecciones de transmisión sexual y su origen

		TOTAL, ITS	
		Recuento	% del N de columna
INFECCION DE TRANSMISIÓN SEXUAL	Total	304	100,0%
	NO	279	91,8%
	SI	25	8,2%
TIPO DE ITS	Total	25	100,0%
	VIRUS HPV (+)	7	28,0%
	TRICHOMONAS	1	4,0%
	EPI	4	16,0%
	CONDILOMAS	2	8,0%
	HERPES GENITAL	1	4,0%
	CANDIDIASIS	3	12,0%
	VHB	2	8,0%
	VIH	1	4,0%
	VHC	1	4,0%
	VIH+VHC	1	4,0%
	TPHA-SIFILIS	2	8,0%

Los p-valores de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos son:

	p-valor Chi ²
ITS	0.010
TIPO ITS	0.223

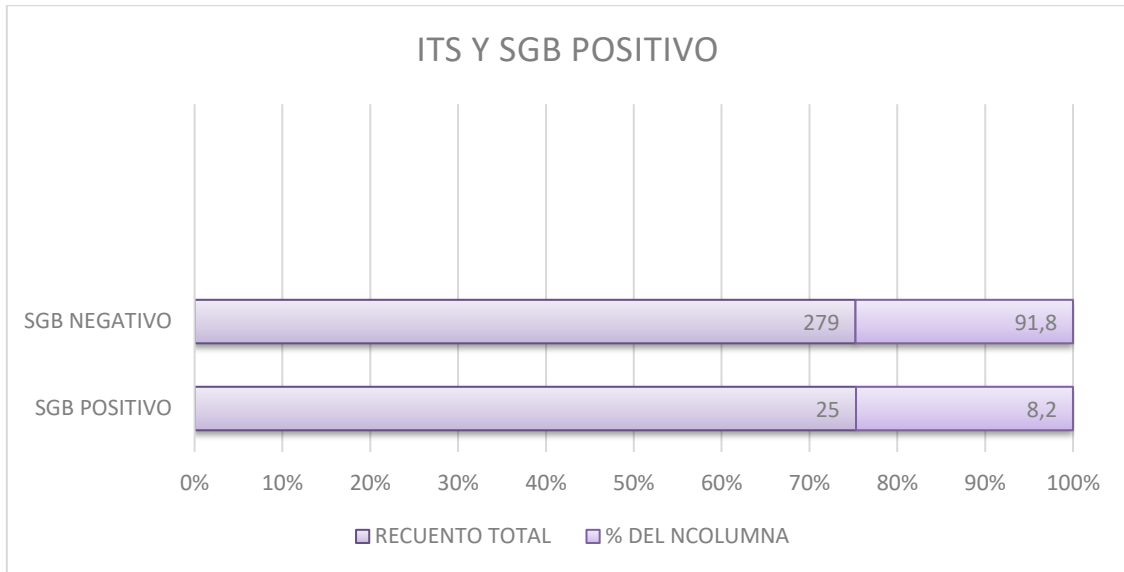


Figura 37. Gráfica de las Infecciones de transmisión sexual y SGB

Por tanto, así como un antecedente de ITS aumenta el riesgo de modificación del resultado del cultivo para SGB, tener antecedentes de ITS es un factor de riesgo para la positividad de SGB (p:0,01).

Se realizó una comparación de los resultados obtenidos con los registrados en la base de datos del servicio de microbiología del HUGTiP, concluyendo que con una muestra mayor como es la suya, han hallado una relación entre SGB positivo y ITS aún más potente que en este estudio, principalmente con los microorganismos: chlamydias, gonorrea y trichomonas.

8) Cultivo con una antigüedad superior a 5 semanas y SGB

El objetivo de este apartado fue determinar el tiempo transcurrido entre el primer cultivo y el segundo, y registrar si los cultivos llegaban al trabajo de parto en el plazo de validez de 5 semanas.

Se evaluó la relación entre tener un cultivo con un tiempo superior a las 5 semanas de antigüedad y ser portadora del SGB a su vez.

Se obtuvieron los siguientes resultados: 82 (27%) cultivos llegaron al parto con más de 5 semanas de antigüedad.

El p-valor de la prueba Chi² de Pearson para comparar proporciones entre grupos fue: p-valor Chi²: 0,245.

Tabla 36. Análisis de la antigüedad de los cultivos

	TOTAL	SGB NEGATIVO	SGB POSITIVO
MÁS 5 SEMANAS	82 (27%)	77(27,3%)	5 (22,7%)
MENOS 5 SEMANAS	222 (73%)	205(72,7%)	17 (77,3%)
TOTAL	304 (100%)	282 (92,7%)	22 (7,2%)

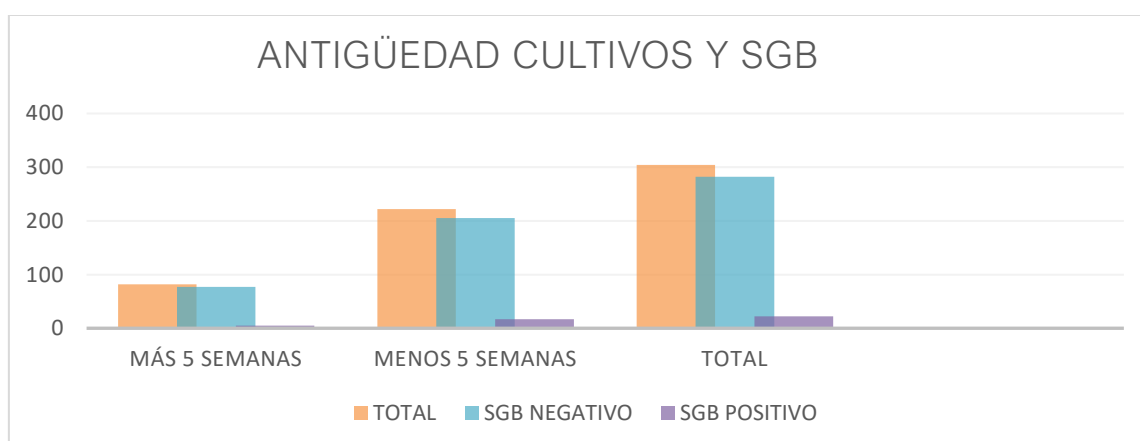


Figura 38. Gráfica del análisis de la antigüedad de los cultivos en relación con el SGB

No se hallaron resultados estadísticamente significativos respecto a: Cultivo con una antigüedad superior a 5 semanas y SGB o modificación en el resultado del cultivo.

9) Estudio de la Variable diabetes en relación con el SGB

En este apartado se realizó el estudio entre la condición de diabetes gestacional o pregestacional y su asociación con el SGB.

Los análisis muestran una relación muy fuerte entre variables. Como se muestran en las tablas la condición de diabética pregestacional dobló a la gestacional y ésta a su vez a la condición de no diabética. Se estableció una relación fuerte con la diabetes (p: 0,00) siendo ésta una variable claramente influyente en la positividad del cultivo para SGB. 80% (4) de las diabetes pregestacionales son positivas, 25% (13) de las diabetes gestacionales positivas frente 13% (33) de las no diabetes en relación con el total.

La proporción de mujeres con diabetes gestacional fue **más del doble** entre los resultados positivos que entre los negativos.

Chi-cuadrado de Pearson: 0,00

Tabla 37. Análisis del primer cultivo en relación con la diabetes gestacional y pregestacional

Pruebas Chi-cuadrado.				1ER CULTIVO Y DIABETIS					
				Total		NEGATIVO		POSITIVO	
Estadístico	Valor	df	Sig. Asint. (2-colas)	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
Chi-cuadrado de Pearson	18.33	2	.000						
Razón de Semejanza	13.38	2	.001						
Asociación Lineal-by-Lineal	12.92	1	.000						
N de casos válidos	302								
DIABETES	Total			246	100,0%	212	100,0%	34	100,0%
	NO			202	82,1%	180	84,9%	22	64,7%
	GESTACIONAL			40	16,3%	30	14,2%	10	29,4%
	PREGESTACIONAL			4	1,6%	2	0,9%	2	5,9%
RESULTADO 1ER CULTIVO	Total			247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NEGATIVO			210	85,0%	202	94,8%	8	23,5%
	POSITIVO			37	15,0%	11	5,2%	26	76,5%

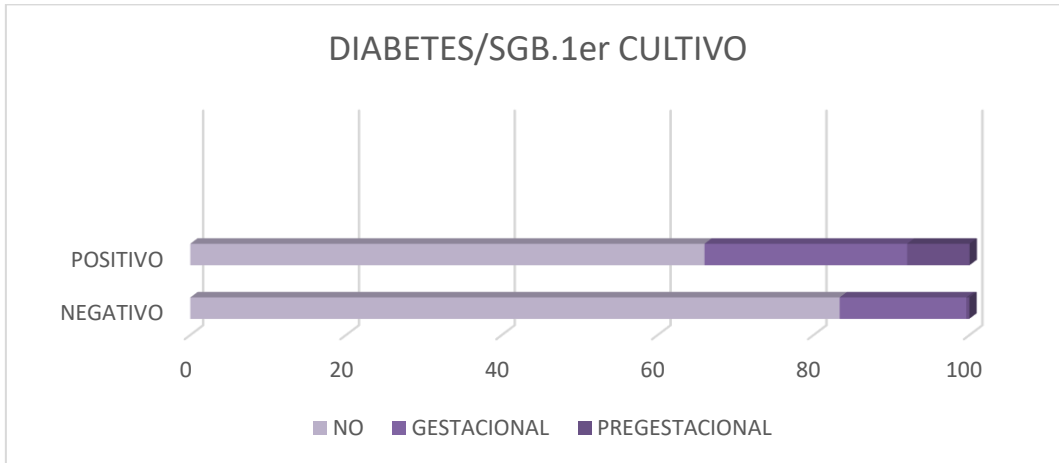


Figura 39. La diabetes gestacional y el resultado del primer cultivo

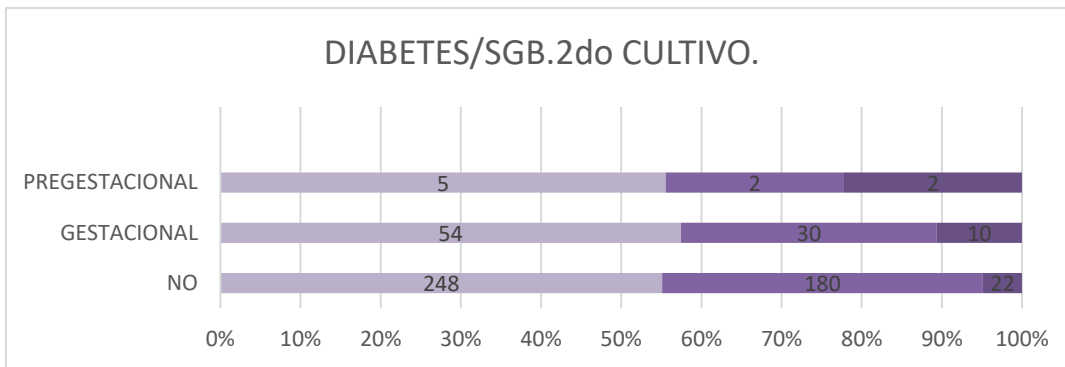


Figura 40. La diabetes gestacional y el resultado del segundo cultivo

Tabla 38. Análisis del resultado del segundo cultivo y la diabetes gestacional y pregestacional

		RESULTADO SEGUNDO CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
DIABETES	Total	304	100,0%	257	100,0%	46	100,0%
	NO	245	80,5%	214	83,3%	30	64,7%
	GESTACIONAL	54	17,8%	30	16%	13	29,4%
	PREGESTACIONAL	5	1,7%	2	0,8%	3	5,9%

10) Variable sensibilidad in vitro a los antibióticos en caso de cultivo positivo

A continuación, se muestran los datos referentes a la sensibilidad in vitro a los antibióticos en caso de cultivo positivo.

Tabla 39. Asociación entre el total de muestras positivas y la presencia de resistencias/sensibilidad a los antibióticos

RESITENCIA ANTIBIÓTICOS	TOTAL MUESTRAS POSITIVAS		
	RECUESTO		% DEL N DE COLUMNA
SENSIBILIDAD/1ER CULT	TOTAL	48	100,0%
	NO RESISTENCIA	28	58,3%
	ERITROMICINA	2	4,2%
	ERITROMICINA+CLINDAMICINA	10	20,8%
SENSIBILIDAD ATB SI 2 CULTIVO POSITIVO	NO REALIZADO	8	16,7%
	TOTAL	46	100,0%
	RESISTENTE CLINDAMICINA	6	12,5%
	SENSIBLE PENICILINA	11	22,9%
	SENSIBLE A TODO	31	64,6%

Primeros cultivos del estudio (protocolo cribaje): Del total de 48 SGB positivos de los que se realizaron las sensibilidades se hallaron un total de 28 (58,3%) cepas que no presentaron resistencias a ningún antibiótico testado: penicilina, clindamicina (eritromicina). 10 (20,8%) de las muestras presentaron resistencia a la clindamicina y eritromicina. 2 (4,2%) cepas resistencia únicamente a la eritromicina. Y, al inicio del estudio, como no estaba protocolizado realizar en test de resistencias, 8 muestras no fueron testadas para ningún antibiótico.

Segundos cultivos (tomados durante el estudio):

En los 46 segundos cultivos positivos para SGB, 6 (12,5%) fueron resistente a la clindamicina, 11(22,9%) presentó exclusivamente sensibilidad a la penicilina (no clindamicina ni eritromicina) y 31 (64,6%) fue sensible a todo.

8.6 MODELO MULTIVARIANTE (LOGIT): FACTORES DE RIESGO PARA GESTANTE SGB POSITIVA

En este apartado se construyó un modelo probabilístico/ de predicción para el positivo en Streptococcus agalactiae el día del parto contemplando como potenciales factores de riesgo los mismos que para el modelo de cambio de resultado.

Con el modelo probabilístico se puede **estimar la probabilidad de ser positivo** y analizar qué factores son los más influyentes (calidad: AUC- Valores de AUC cercanos a 1 o 0 indican que la prueba es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0,5 indican que usar el test no es mejor que el azar).

Para establecer una **clasificación de positivo/ negativo** (modelo de predicción), se establece el punto de corte de la probabilidad más adecuado para alcanzar los índices de calidad óptimos (calidad: sensibilidad, especificidad, VP+, VP-).

CONCEPTOS PARA LA VALIDEZ DEL MODELO no dependen de la prevalencia de la enfermedad (positivos)	Sensibilidad	Porcentaje de aciertos por parte del modelo en la clasificación de los resultados positivos Tasa de falsos positivos= 1-sensibilidad
	Especificidad	Porcentaje de aciertos por parte del modelo en la clasificación de los resultados negativos Tasa de falsos negativos= 1-especificidad
CONCEPTOS DE UTILIDAD CLÍNICA (capacidad diagnóstica) Dependen de la prevalencia de la enfermedad (positivos)	Valor predictivo positivo (VP+)	Proporción de positivos reales entre los pronósticos positivos del modelo
	Valor predictivo negativo (VP-)	Proporción de negativos reales entre los pronósticos negativos del modelo

Sólo existieron un 7% de cambios de resultado entre el primer cultivo y el segundo cultivo, por lo que, el resultado del primer cultivo resultó ser un potente predictor del resultado en el segundo cultivo. Es por eso por lo que, para que su relevancia como predictor no enmascare los efectos de otros posibles predictores interesantes, el resultado del primer cultivo no se introducirá en el modelo de predicción.

Se utilizó una muestra de entrenamiento (muestra aleatoria del 80% de la muestra de trabajo) para calcular el modelo de predicción y una muestra de validación (el otro 20% restante de la muestra de trabajo) para comprobar su reproducibilidad.

Antes de explicar el modelo de predicción, se muestra el análisis bivalente entre cada uno de los factores y el resultado del segundo cultivo: se resaltan los resultados significativos al 5% en la prueba de Chi²:

Tabla 40. Análisis del resultado del segundo cultivo relacionado con diferentes variables para la creación modelo probabilístico

		RESULTADO DEL SEGUNDO CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NULIPARA	119	48,2%	110	51,6%	9	26,5%
	PRIMIPARA	73	29,6%	57	26,8%	16	47,1%
	SECUNDIPARA	27	10,9%	23	10,8%	4	11,8%
	MULTIPARA	28	11,3%	23	10,8%	5	14,7%
RAZA	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	Otras	63	25,5%	47	22,1%	16	47,1%
	Blanca	184	74,5%	166	77,9%	18	52,9%
DIABETES	Total	246	100,0%	212	100,0%	34	100,0%
	NO	202	82,1%	180	84,9%	22	64,7%
	GESTACIONAL	40	16,3%	30	14,2%	10	29,4%
RESULTADO 1 CULTIVO	PREGESTACIONAL	4	1,6%	2	0,9%	2	5,9%
	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NEGATIVO	210	85,0%	202	94,8%	8	23,5%
	POSITIVO	37	15,0%	11	5,2%	26	76,5%
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACION	Total	115	100,0%	93	100,0%	22	100,0%
	NO	97	84,3%	79	84,9%	18	81,8%
	SI	18	15,7%	14	15,1%	4	18,2%
SEPSIS NEONATAL ANTERIOR GESTACIÓN	Total	120	100,0%	96	100,0%	24	100,0%
	NO	118	98,3%	94	97,9%	24	100,0%
	SI	2	1,7%	2	2,1%	0	0,0%
ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NO	177	71,7%	153	71,8%	24	70,6%
	SI	70	28,3%	60	28,2%	10	29,4%
SOSPECHA DE CONTAMINACIÓN NEONATAL INTRAPARTO	Total	245	100,0%	211	100,0%	34	100,0%
	No	213	86,9%	183	86,7%	30	88,2%
	Si	32	13,1%	28	13,3%	4	11,8%
INFECCION DE TRANSMISIÓN SEXUAL	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	NO	226	91,5%	199	93,4%	27	79,4%
	SI	21	8,5%	14	6,6%	7	20,6%
PHCALOTA	Total	246	100,0%	212	100,0%	34	100,0%
	NO	238	96,7%	204	96,2%	34	100,0%
	SI	8	3,3%	8	3,8%	0	0,0%
PESO_IR	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=65 kg	123	49,8%	106	49,8%	17	50,0%
	>65 kg	124	50,2%	107	50,2%	17	50,0%
PESO_FR	Total	244	100,0%	210	100,0%	34	100,0%
	<=75 kg	105	43,0%	89	42,4%	16	47,1%
	>75 kg	139	57,0%	121	57,6%	18	52,9%
TALLAR	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=163	141	57,1%	117	54,9%	24	70,6%
	>163	106	42,9%	96	45,1%	10	29,4%
IMC_I	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=30	201	81,4%	180	84,5%	21	61,8%
	>30	46	18,6%	33	15,5%	13	38,2%
IMC_FR	Total	243	100,0%	209	100,0%	34	100,0%
	<=30	131	53,9%	117	56,0%	14	41,2%
	>30	112	46,1%	92	44,0%	20	58,8%
EDAD_R	Total	247	100,0%	213	100,0%	34	100,0%
	<=35	163	66,0%	141	66,2%	22	64,7%
	>35	84	34,0%	72	33,8%	12	35,3%

Se observa que la paridad, la raza, la diabetes, el resultado del primer cultivo y el IMC resultan factores relacionados con el resultado del segundo cultivo, de manera que:

- o La proporción de primíparas con resultado positivo en el segundo cultivo duplica al porcentaje de primíparas con resultado negativo. Análogamente, La proporción de nulíparas con resultado positivo en el segundo cultivo es la mitad que el porcentaje de nulíparas con resultado negativo.
- o La proporción de mujeres de raza no blanca es el doble entre los positivos en el segundo cultivo que entre los negativos.
- o La proporción de mujeres con diabetes gestacional es más del doble entre los resultados positivos que entre los negativos.
- o En general, son más obsesas las mujeres con resultado positivo.

Construcción del modelo de predicción (excluyendo el primer cultivo):

VARIABLES EN LA ECUACIÓN								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	-1,029	,402	6,546	1	,011	,357	,162	,786
ITS: Sí (cat. Ref. No)	1,139	,557	4,185	1	,041	3,125	1,049	9,307
PESO final: >75 kg (cat. Ref. <=75 kg)	-1,132	,544	4,328	1	,037	,322	,111	,937
IMC inicial: >30 (cat. Ref. <=30)	1,897	,585	10,532	1	,001	6,667	2,120	20,969
Constante	-1,140	,371	9,434	1	,002	,320		

AUC MUESTRA VALIDACIÓN: 0.430 (malo)

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD MUESTRA ENTRENAMIENTO: 56%, 83%

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD MUESTRA VALIDACIÓN: 17%, 82%

Se concluyó que era un mal modelo pues no era extrapolable, es decir, que no funcionó bien en casos que no habían participado en su creación.

Creación de una alternativa de MODELO LOGIT.

Pruébese con una muestra de entrenamiento del 75%:

Se utilizó una muestra de entrenamiento (muestra aleatoria del 75% de la muestra de trabajo) para calcular el modelo de predicción y una muestra de validación (el otro 25% restante de la muestra de trabajo) para comprobar su validez.

Antes de explicar el modelo de predicción, se muestra el análisis bivalente entre cada uno de los factores y el resultado del segundo cultivo: en violeta se resaltan los resultados significativos al 5% en la prueba de Chi²:

Tabla 41. Resultados del análisis de las variables para la creación de un LOGIT 75% muestra total

		RESULTADO DEL CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NULIPARA	107	47,8%	95	50,3%	12	34,3%
	PRIMIPARA	63	28,1%	50	26,5%	13	37,1%
	SECUNDIPARA	28	12,5%	25	13,2%	3	8,6%
	MULTIPARA	26	11,6%	19	10,1%	7	20,0%
RAZA	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	Otras	58	25,9%	42	22,2%	16	45,7%
	Blanca	166	74,1%	147	77,8%	19	54,3%
DIABETES	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NO	179	79,9%	156	82,5%	23	65,7%
	GESTACIONAL	43	19,2%	33	17,5%	10	28,6%
	PREGESTACIONAL	2	0,9%	0	0,0%	2	5,7%
RESULTADO 1ER CULTIVO	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NEGATIVO	185	82,6%	178	94,2%	7	20,0%
	POSITIVO	39	17,4%	11	5,8%	28	80,0%
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACION	Total	103	100,0%	82	100,0%	21	100,0%
	NO	90	87,4%	72	87,8%	18	85,7%
	SI	13	12,6%	10	12,2%	3	14,3%
SEPSIS NEONATAL ANTERIOR GESTACIÓN	Total	109	100,0%	85	100,0%	24	100,0%
	NO	107	98,2%	83	97,6%	24	100,0%
	SI	2	1,8%	2	2,4%	0	0,0%
ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NO	168	75,0%	141	74,6%	27	77,1%
	SI	56	25,0%	48	25,4%	8	22,9%
SOSPECHA DE CONTAMINACIÓN NEONATAL INTRAPARTO	Total	221	100,0%	186	100,0%	35	100,0%
	No	195	88,2%	163	87,6%	32	91,4%
	Sí	26	11,8%	23	12,4%	3	8,6%
INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NO	205	91,5%	175	92,6%	30	85,7%
	SI	19	8,5%	14	7,4%	5	14,3%
PHCALOTA	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	NO	215	96,0%	180	95,2%	35	100,0%
	SI	9	4,0%	9	4,8%	0	0,0%
PESO_IR	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	<=65 kg	114	50,9%	97	51,3%	17	48,6%
	>65 kg	110	49,1%	92	48,7%	18	51,4%
PESO_FR	Total	222	100,0%	187	100,0%	35	100,0%
	<=75 kg	102	45,9%	86	46,0%	16	45,7%
	>75 kg	120	54,1%	101	54,0%	19	54,3%
TALLAR	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	<=163	130	58,0%	106	56,1%	24	68,6%
	>163	94	42,0%	83	43,9%	11	31,4%
IMC_IR	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	<=30	187	83,5%	162	85,7%	25	71,4%
	>30	37	16,5%	27	14,3%	10	28,6%
IMC_FR	Total	221	100,0%	186	100,0%	35	100,0%
	<=30	121	54,8%	105	56,5%	16	45,7%
	>30	100	45,2%	81	43,5%	19	54,3%
EDADDR	Total	224	100,0%	189	100,0%	35	100,0%
	<=35	151	67,4%	130	68,8%	21	60,0%
	>35	73	32,6%	59	31,2%	14	40,0%

Se observa que la raza, la diabetes, el resultado del primer cultivo y el IMC resultaron factores relacionados con el resultado del segundo cultivo, de manera que:

- La proporción de mujeres de raza no blanca fue el doble entre los positivos en el segundo cultivo que entre los negativos.
- La proporción de mujeres con diabetes gestacional fue casi el doble entre los resultados positivos que entre los negativos.
- En general, resultaron más obesas las mujeres con resultado positivo.

Construcción del modelo de predicción (excluyendo el primer cultivo):

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	-,985	,398	6,112	1	,013	,374	,171	,815
IMC inicial: >30 (cat. Ref. <=30)	,902	,446	4,081	1	,043	2,464	1,027	5,912
Constante	-1,246	,334	13,883	1	,000	,288		

Ser de raza blanca reduce el riesgo de ser positivo en un 62,6% ($1 - 0,374 * 100$) respecto a ser de otra raza.

Tener un IMC inicial mayor de 30 multiplica por 2,464 el riesgo de ser positivo respecto a una mujer con IMC <30.

AUC MUESTRA ENTRENAMIENTO: 0,652

AUC MUESTRA VALIDACIÓN: 0,765

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VP+, VP- MUESTRA ENTRENAMIENTO: 60%, 68%, 26%, 90%

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VP+, VP- MUESTRA VALIDACIÓN: 91%, 65%, 29%, 98%.

Es un modelo reproducible puesto que los índices de calidad en la muestra de validación (AUC) son similares a los de la muestra de entrenamiento, incluso mejores.

Este modelo tiene capacidades de detección moderadas (sensibilidad y especificidad en torno al 60-70%); sin embargo, el acierto en los pronósticos positivos no es muy bueno (VP+ 26%).

Resumiendo, **como modelo de predicción de un resultado positivo es un modelo mediocre** por lo que habría de utilizarse sólo cómo detector de factores de riesgo, pero no como modelo pronóstico.

Por tanto, no se puede crear un buen modelo de predicción de un resultado positivo para SGB pues faltan en el modelo factores relevantes que no se están considerando.

Así pues, se establece **un modelo probabilístico en el que se detectarán los factores de riesgo entre los parámetros contemplados** y con el que se podrá calcular la probabilidad de ser positivo, pero no se podrá predecir ni clasificar.

Para este modelo no se utilizarán muestras de validación y entrenamiento puesto que no hay que validar ningún modelo. Se usará la muestra completa para aprovechar al máximo la información disponible.

Se muestra primero el análisis bivariante (en lila se señalan las diferencias significativas al 5%, p-valor $\text{Chi}^2 < 0.05$)

Tabla 42. Análisis bivariante para creación modelo destacando las variables significativas

		RESULTADO DEL CULTIVO					
		Total		NEGATIVO		POSITIVO	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
PARIDAD	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	NULIPARA	150	49,3%	136	52,7%	14	30,4%
	PRIMIPARA	85	28,0%	65	25,2%	20	43,5%
	SECUNDIPARA	36	11,8%	32	12,4%	4	8,7%
	MULTIPARA	33	10,9%	25	9,7%	8	17,4%
RAZA	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	Otras	77	25,3%	56	21,7%	21	45,7%
	Blanca	227	74,7%	202	78,3%	25	54,3%
DIABETES	Total	303	100,0%	257	100,0%	46	100,0%
	NO	244	80,5%	214	83,3%	30	65,2%
	GESTACIONAL	54	17,8%	41	16,0%	13	28,3%
	PREGESTACIONAL	5	1,7%	2	0,8%	3	6,5%
RESULTADO 1 CULTIVO	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	NEGATIVO	254	83,6%	245	95,0%	9	19,6%
	POSITIVO	50	16,4%	13	5,0%	37	80,4%
CULTIVO POSITIVO EN ANTERIOR GESTACION	Total	140	100,0%	111	100,0%	29	100,0%
	NO	121	86,4%	97	87,4%	24	82,8%
	SI	19	13,6%	14	12,6%	5	17,2%
SEPSIS NEONATAL ANTERIOR GESTACIÓN	Total	147	100,0%	115	100,0%	32	100,0%
	NO	145	98,6%	113	98,3%	32	100,0%
	SI	2	1,4%	2	1,7%	0	0,0%
ANTIGUEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	NO	222	73,0%	187	72,5%	35	76,1%
	SI	82	27,0%	71	27,5%	11	23,9%
SOSPECHA DE CONTAMINACIÓN NEONATAL INTRAPARTO	Total	301	100,0%	255	100,0%	46	100,0%
	No	259	86,0%	218	85,5%	41	89,1%
	Sí	42	14,0%	37	14,5%	5	10,9%
	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%

ENFERMEDAD DE TRANSMISIÓN SEXUAL	NO	279	91,8%	240	93,0%	39	84,8%
	SI	25	8,2%	18	7,0%	7	15,2%
PHCALOTA	Total	303	100,0%	257	100,0%	46	100,0%
	NO	293	96,7%	247	96,1%	46	100,0%
PESO_IR	SI	10	3,3%	10	3,9%	0	0,0%
	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	<=65 kg	157	51,6%	135	52,3%	22	47,8%
PESO_FR	>65 kg	147	48,4%	123	47,7%	24	52,2%
	Total	301	100,0%	255	100,0%	46	100,0%
	<=75 kg	136	45,2%	116	45,5%	20	43,5%
TALLAR	>75 kg	165	54,8%	139	54,5%	26	56,5%
	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	<=163	175	57,6%	145	56,2%	30	65,2%
IMC_IR	>163	129	42,4%	113	43,8%	16	34,8%
	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	<=30	250	82,2%	219	84,9%	31	67,4%
IMC_FR	>30	54	17,8%	39	15,1%	15	32,6%
	Total	300	100,0%	254	100,0%	46	100,0%
	<=30	168	56,0%	148	58,3%	20	43,5%
EDAD_R	>30	132	44,0%	106	41,7%	26	56,5%
	Total	304	100,0%	258	100,0%	46	100,0%
	<=35	205	67,4%	178	69,0%	27	58,7%
EDAD_R	>35	99	32,6%	80	31,0%	19	41,3%

Se observa que la paridad, la raza, la diabetes, el resultado del primer cultivo y el IMC resultan factores relacionados con el resultado del segundo cultivo, de manera que:

- La proporción de primíparas y múltiparas con resultado positivo duplican el porcentaje de primíparas y múltiparas con resultado negativo. A la inversa ocurre con las nulíparas, el porcentaje es casi el doble entre las mujeres con resultado negativo.
- La proporción de mujeres de raza no blanca es el doble entre los positivos en el segundo cultivo que entre los negativos.

- La proporción de mujeres con diabetes gestacional es casi el doble entre los resultados positivos que entre los negativos. Hay 8 veces más mujeres con diabetes pregestacional entre los resultados positivos.
- En general, son más obesas las mujeres con resultado positivo

En términos de odds ratio y riesgo es más sencillo interpretar el bivariante (se realiza una regresión logística para cada factor influyente):

- El riesgo de ser positiva se multiplica por 3 entre las mujeres primíparas respecto a las nulíparas y se multiplica por 3 también entre las mujeres múltíparas respecto a las nulíparas.
- El riesgo de ser positiva se reduce un 67% en las mujeres de raza blanca respecto a mujeres de otras razas.
- El riesgo de ser positiva se multiplica por 2,7 en las mujeres con sobrepeso inicial respecto a las mujeres sin sobrepeso inicial.
- El riesgo de ser positiva se multiplica por 2,6 en mujeres con diabetes (pre o gestacional) respecto a mujeres sin diabetes.

El resultado en el primer cultivo, como ya se explicó anteriormente, no se incluirá en el modelo para que no obstruya efectos relevantes de otros factores.

Al igual que antes, tras un análisis bivariante, es necesario ejecutar un modelo multivariante para detectar la presencia de interferencias, redundancias o relaciones espurias (existencia de covariación entre dos variables que es debida, total o parcialmente, a la relación común de ambas variables con una tercera).

Este es el modelo resultante (MODELO LOGIT):

Tabla 43. Variables en la ecuación del modelo LOGIT

VARIABLES EN LA ECUACIÓN	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	,988	,347	8,099	1	,004	,372	,189	,735
DIABETES: No (cat. Ref.)			6,076	2	,048			
DIABETES: gestacional	,584	,400	2,128	1	,145	1,793	,818	3,930
DIABETES: pregestacional	2,092	,988	4,481	1	,034	8,104	1,168	56,245
IMC inicial: >30 (cat. Ref. <=30)	,966	,390	6,148	1	,013	2,628	1,224	5,639
Constante	-1,425	,305	21,849	1	,000	,241		

El modelo incluye la raza, la diabetes y el IMC inicial.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} = 0,241 * 0,372^{\text{Raza}} * 8,104^{\text{Diab.Pregest.}} * 2,628^{\text{IMC}_{\text{inicial}}}$$

Exp (Beta) es el cambio predicho en el Odds cuando el factor predictor aumenta 1 unidad, es decir, cuánto aumenta o disminuye el riesgo de ser positiva por cada unidad que aumenta el factor predictor:

- Exp (Beta) para DIABETES PREGESTACIONAL es 8,104. El riesgo de ser positiva se multiplica por 8 en las pacientes con diabetes pregestacional respecto a pacientes sin diabetes.
- Exp (Beta) para RAZA es 0,372. El riesgo de ser positiva disminuye un 63% ((1-0,372) *100) en pacientes de raza blanca frente a pacientes de otras razas.
- Exp (Beta) para IMC_INICAL es 2,628. El riesgo de ser positiva se multiplica por 2,7 en las pacientes con IMC inicial mayor de 30 frente a mujeres con IMC inicial por debajo de 30.

El modelo alcanza un R² del 13,4% (el R² bajo indica que faltan más factores para explicar un resultado positivo). La prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un valor de Chi² de 2,193 y un p-valor de 0,533 (el estadístico de Hosmer-Lemeshow indica un mal ajuste si el valor de significación es menor que 0,05. Aquí, el modelo ajusta adecuadamente los datos).

El modelo tiene un valor óptimo de AUC (área bajo la curva) de 0,704. Valores de AUC cercanos a 1 o 0 indican que el test es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0,5 indican que usar el test no es mejor que el azar.

Si agrupamos la diabetes gestacional y pregestacional en una sola categoría el modelo apenas varía (AUC 0,697 (óptimo), R² del 12,3%, prueba de Hosmer y Lemeshow valor de Chi² de 2,217 y un p-valor de 0,529): **El riesgo de ser positiva se duplica en las pacientes con diabetes (pregestacional o gestacional) respecto a pacientes sin diabetes.**

Tabla 44. Prueba de Hosmer y Lemeshow agrupando la diabetes gestacional y pregestacional

	VARIABLES EN LA ECUACIÓN						95% C.I. para EXP(B)	
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
	RAZA: blanca (cat. Ref. Otras)	-1,026	,344	8,918	1	,003	,358	,183
Diabetes: Sí (cat. Ref. No)	,750	,376	3,966	1	,046	2,116	1,012	4,425
IMC inicial: >30 (cat. Ref. <=30)	,916	,386	5,630	1	,018	2,499	1,173	5,326
Constante	-1,390	,301	21,361	1	,000	,249		

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} = 0,249 * 0,358^{\text{Raza}} * 2,116^{\text{Diabetes.}} * 2,499^{\text{IMC_inicial}}$$

Nótese cómo en el modelo multivariante no aparece como factor influyente la paridad que sí lo era a nivel individual. Esto quiere decir que, en presencia de la raza, la diabetes y el IMC inicial, la paridad no es tan relevante.

Se pueden mostrar las probabilidades de ser positiva en función de los factores influyentes: se observa como la ratio entre la probabilidad de ser positiva en

presencia de cada uno de los factores (diabetes, IMC>30, Raza blanca) y la probabilidad de ser positiva en ausencia de los factores (sin diabetes, IMC<=30, raza no blanca) resulta aproximadamente los coeficientes EXP (b) del modelo.

Tabla 45. Probabilidad pronosticada en relación con la diabetes, IMC inicio y la raza

		PROBABILIDAD PRONOSTICADA	
		MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
DIABETES	NO	,12668	,06834
	SI	,27657	,14192
IMC_INICIO	<=30	,12672	,06772
	>30	,29334	,13969
RAZA	Otras	,27532	,12124
	Blanca	,11517	,05890

Las probabilidades de ser positiva no son muy elevadas en presencia de un solo factor (no superan el 0,3). Sin embargo, si se combinan dichos factores, las probabilidades de ser positiva aumentan considerablemente:

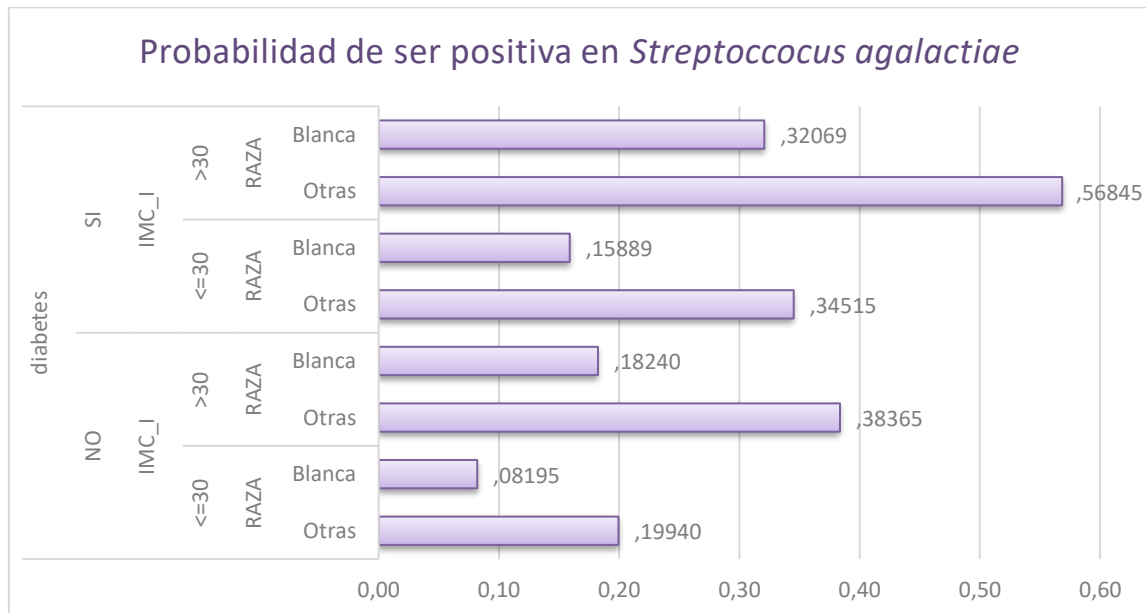


Figura 41. Las variables estudiadas y la probabilidad de ser positiva para SGB

Si se ordena de mayor a menor probabilidad según combinación de factores, se obtiene un “ranquin” de las combinaciones de factores más influyentes en el riesgo de ser positiva:

- A la cabeza, la mujer diabética, con sobrepeso inicial y de raza no blanca
- A la cola, la mujer no diabética, sin sobrepeso inicial y de raza blanca

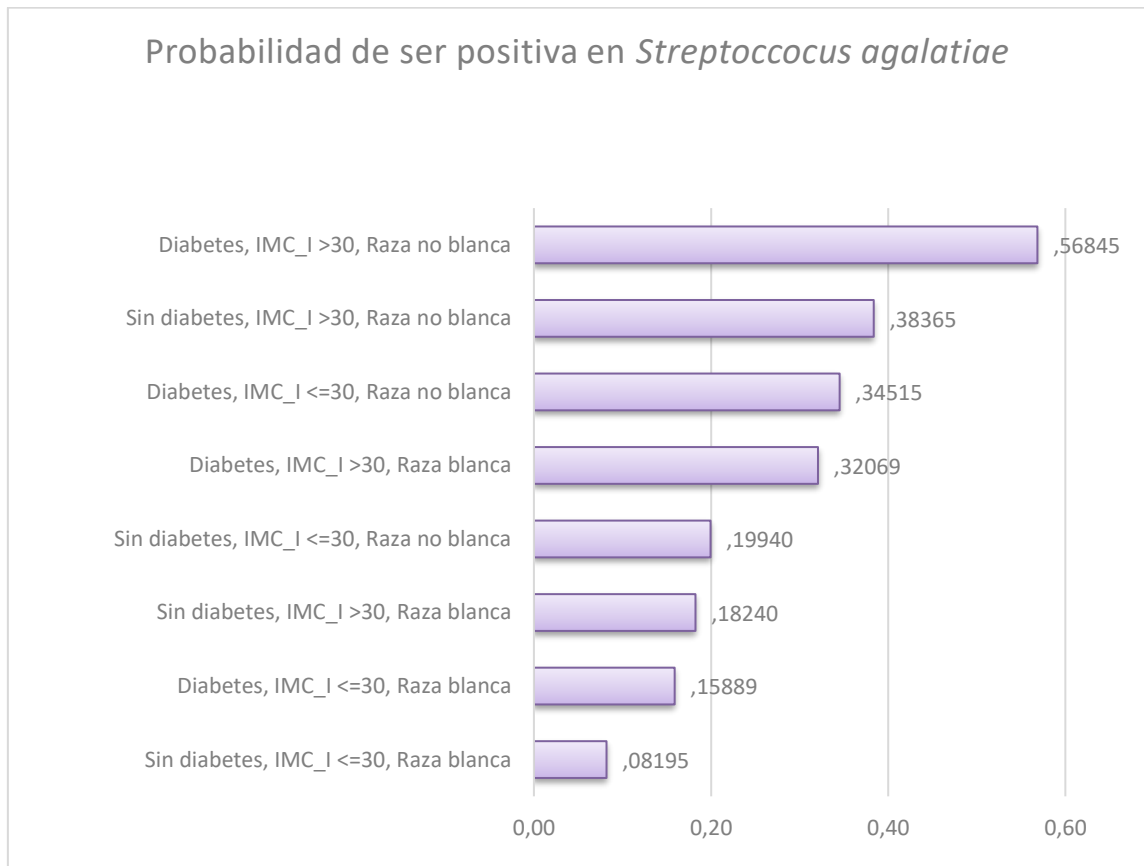


Figura 42. Las variables estudiadas y la probabilidad de ser positiva para SGB asociando la diabetes

9. DISCUSIÓN

9.1 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Esta tesis tuvo como objetivo principal evaluar la variabilidad entre los resultados de los cultivos vagino-rectales para SGB en el tercer trimestre de gestación (cribaje poblacional) y los cultivos tomados con idéntica técnica el día del parto, cesárea o inducción al ingreso en sala de partos.

Para realizar el estudio y el posterior análisis, se diferenciaron dos ramas de análisis principales. Por un lado, se estudió la modificación de los resultados de los cultivos y las posibles asociaciones con las variables seleccionadas a evaluar, determinantes para definir la Hipótesis principal. Por el otro, se realizó el estudio de las gestantes que presentaban un cultivo positivo para SGB y la relación entre las variables sociodemográficas, de salud y referentes a la muestra, generando valores determinantes para realizar un perfil de gestante portadora de SGB.

Asimismo, y tras realizar el análisis estadístico, se probaron dos modelos predictivos de regresión logística (LOGIT) con los que establecer modelos probabilísticos con el fin de detectar factores de riesgo entre los parámetros evaluados y con los que poder calcular la probabilidad de ser positiva y de modificar el resultado del cultivo, no siendo aptos para predecir ni clasificar, no obstante.

A continuación, se procederá a la discusión de los resultados obtenidos con cada una de las variables consideradas en el estudio.

9.2 HALLAZGOS Y CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Tras realizarse el análisis bivalente y teniendo en cuenta que el bajo tamaño muestral del grupo de mujeres con cambio de resultado 7% (22 gestantes) es un dato que disminuye la potencia de las pruebas, y que, por tanto, dificulta la detección de diferencias significativas en algunos casos, se obtuvieron los diferentes factores influyentes en el cambio de resultado del cultivo.

A continuación, se desarrollan cada uno de los factores estudiados en función de su influencia para modificar el resultado del cultivo para SGB.

9.2.1 VARIABILIDAD DEL RESULTADO DEL CULTIVO

Durante la revisión de la literatura no se hallaron trabajos que profundizasen de manera directa en la variabilidad del cultivo para SGB durante la gestación. La publicación que más se acercó fue la de Parente and cols. donde se estudia la modificación de los cultivos tras el parto obteniendo unos resultados del 9% de modificaciones(5).

Sí existen numerosas publicaciones relacionadas con las resistencias, detección, tratamiento y prevención de la enfermedad por SGB(88).

Este trabajo muestra una variabilidad del resultado del cultivo para SGB del 7% (22 de los casos) evaluado en el tercer trimestre, aportando así nuevos datos a la literatura no aportados previamente.

Durante el estudio, se identificó un caso en particular en el que se tomó una segunda muestra de cultivo dado que se prolongaba la gestación y no se preveía el parto en breve. En ambos cultivos (muestras tomadas durante el control gestacional según protocolo) los resultados fueron negativos para SGB. A posteriori, la gestante aceptó participar en el presente estudio y, se tomó un tercer cultivo el día del parto y éste resultó ser positivo. Por tanto, con este hallazgo, se pone de manifiesto que, pese a seguir un cribaje de manera excelente, la naturaleza cambiante de la bacteria

muestra una variabilidad constante que dificulta su detección con seguridad y, por tanto, su tratamiento preventivo.

La **edad y el peso**, tanto inicial como final, influyeron en el cambio de resultado, de manera que, las gestantes que presentaban cambios de resultado en el cultivo eran más mayores y con más peso. En referencia a la **obesidad**, los datos aportados coinciden con los estudios publicados por Manzanares y colaboradores y con Puerta-Sanabria (58,89). En el caso del factor **edad**, ser **mayor de 35 años** respecto a ser menor de 35 años, multiplica por 2,746 el riesgo de cambio en el resultado en el cultivo. En este estudio no se ha podido relacionar el hecho de tener una edad superior a 35 años y un aumento en las probabilidad de tener un cultivo positivo para SGB. Tampoco se han podido confirmar los estudios de Stoll B., Morven y Redondas en los que se afirma que la edad materna menor de 20 años (25 años según otros autores) está asociada a un incremento del riesgo de infección neonatal precoz por SGB(44,61,62).

El riesgo de que se produzca un cambio de resultado se multiplica por 9,5 en presencia de un **resultado positivo en el primer cultivo** frente a un resultado negativo. En términos de riesgo relativo se obtuvo que, si un cultivo inicialmente es positivo, el riesgo de volver a serlo se multiplica por 77 frente a si es negativo de inicio. Este dato es innovador y podría justificar realizar una PCR en un trabajo de parto que llega con unos cultivos fuera de protocolo (más de 5 semanas) con un resultado previo positivo, la tendencia actual es considerarlos positivos, no repetirlos y administrar el tratamiento. Esta afirmación refuerza los protocolos que seguimos actualmente (16,32,82). Cuando se analizó el riesgo de que se produjera un cambio de resultado en presencia de un **resultado positivo en el segundo cultivo** frente a un resultado negativo, el riesgo también se multiplicó por 4,5.

Por tanto, los resultados de este análisis mostraron la enorme capacidad de variación del resultado de estos cultivos, y con este dato se pudo intuir la dificultad, prácticamente dejada al azar, de detectar la presencia o no de esta bacteria justo en el momento del parto con los cultivos convencionales.

Además, el riesgo de sufrir un cambio en el resultado del cultivo se multiplica por 4 si ya hubo un **positivo en anteriores gestaciones**. El desarrollo de una infección neonatal precoz en un hijo anterior, estudiado por Abizanda, relacionó este hecho con unos niveles bajos de anticuerpos maternos, concluyendo que era un factor de riesgo para posteriores embarazos (64). En este estudio se ha podido relacionar de manera estadísticamente significativa, la variable positivo en gestación anterior con un cambio de resultado y de continuar siendo portadora para este microorganismo con una proporción del más del doble para las gestantes con antecedentes.

A continuación, se ha podido objetivar que el riesgo de sufrir un cambio de resultado se multiplica por 3,8 en **presencia de antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual** respecto a ausencia de antecedentes ITS. De igual modo que los datos precedentes de múltiples estudios como los presentados por Liébana (2) o Francés (90) donde también se asocia la actividad sexual, tener múltiples parejas y actos sexuales frecuentes a un mayor riesgo de adquisición vaginal de SGB a lo largo del tiempo, pues se cree que esta actividad altera el microambiente de la vagina de forma que lo hace más permisivo a la colonización.

Con respecto a la **raza/etnia**, no se ha hallado asociación con la modificación del cultivo para SGB, tan solo se modificaron en 22 casos lo que supone un 0,7% (p-valores de la prueba χ^2 : 0,190). Tampoco se halló asociación entre modificación del cultivo y: **diabetes gestacional, paridad, edad gestacional, antigüedad de los cultivos o IMC (agrupado o no)**.

El análisis realizado para determinar la asociación existente entre **cultivo con una antigüedad mayor a 5 semanas y riesgo de sepsis neonatal** concluyó que, ni cuando existía cambio de resultado ni cuando no lo había, se hallaba relación entre ambos factores. Los **motivos de contaminación neonatal** no se han podido relacionar, en general, a la modificación del cultivo para SGB.

Al finalizar el estudio, se trabajó en la obtención de un **modelo probabilístico** con el que se poder predecir, en base a unas variables de riesgo la presencia de SGB. Se

obtuvo uno con el que se podría calcular la probabilidad de ser positivo, pero no se podrá ni predecir ni clasificar.

Con este **Modelo multivariante LOGIT**, se pudo calcular el riesgo de sufrir un cambio de resultado hallando riesgos superiores ante las siguientes características:

En primer lugar, las gestantes de raza blanca frente las otras razas evaluadas, en este caso el riesgo de variabilidad se multiplica por **5,026**. Seguido de presentar un **Primer cultivo positivo** (el aportado según protocolo) respecto a los cultivos negativos, el riesgo se multiplica por **14,737**. También se halló aumento de riesgo de modificación ante la existencia de antecedentes de **Infecciones de transmisión Sexual** respecto a la no existencia donde el riesgo se multiplica por **7,6**. Por último, el riesgo se multiplica por **2,746** si la mujer **es mayor de 35 años** respecto a ser menor de 35 años.

9.2.2 FACTORES INFLUYENTES EN UN RESULTADO POSITIVO POR *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

Tras realizar el análisis bivariante, el cual permitió identificar las variables que, individualmente tienen capacidad explicativa relacionada al cambio de resultado del cultivo, se procedió a la discusión en el siguiente apartado:

El riesgo de ser positiva se multiplica por 3 entre las **mujeres primíparas** respecto a las nulíparas y multiplicándose también por 3, entre las **mujeres múltiparas** respecto a las nulíparas. Estos datos, coinciden con los estudios publicados por Anthony y cols.; 1978; Yow y cols.; 1980; Regan y cols., 1991 (datos hallados en consulta de bibliografía secundaria) en los que también determinaron que la colonización genital estaba relacionada con la paridad: en mujeres con tres o menos embarazos las tasas de colonización fueron superiores en comparación con mujeres múltiparas.

El riesgo de tener SGB, también se multiplicó por 2,7 en mujeres **con sobrepeso inicial** respecto a las mujeres sin sobrepeso inicial, de igual modo que muestra el estudio de Puerta Sanabria y cols.(89) o Sánchez Ruiz y cols. con el estudio

realizado en el Hospital Virgen de las Nieves, donde hallaron una tasa de colonización en gestantes obesas del 9,6-5 (RR 1,45)(57).

También, se halló un aumento de riesgo multiplicado por 2,6 en mujeres **con diabetes** (pre o gestacional) respecto a mujeres sin diabetes. Este dato no es novedoso dado que está ampliamente documentado en la literatura más reciente: Martos, Puerta Sanabria, Ohlsson, Mulla, Healy ans cols.(2,7,59,60,89) como ejemplo estos trabajos entre otros.

Por otro lado, se halló que el riesgo de ser portadora de SGB se reducía en un 67% en las mujeres **de raza blanca** respecto a mujeres de las otras razas estudiadas (negra, oriental, árabe-magrebina, indo-pakistaní, sur amrei) de igual modo que en los estudios publicados por Stoll (44) o Healy (59) donde razas como las negra o la hispana tenían una mayor incidencia de SGB.

9.2.3 MODELO MULTIVARIANTE LOGIT PARA LA PREDISPOSICIÓN A SGB

Con el Modelo multivariante LOGIT, se pudo calcular el riesgo de positividad hallando variables estadísticamente significativas con las siguientes características:

El riesgo de ser positiva se multiplica por 2 en las pacientes **con diabetes** respecto a pacientes sin diabetes y se multiplica por 2,5 en las pacientes con **IMC inicial mayor de 30** frente a mujeres con IMC inicial por debajo de 30.

Por otro lado, el riesgo se disminuye un 64% en pacientes de **raza blanca** frente a pacientes de otras razas.

9.3 DISCUSIÓN EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES ESTUDIADAS

1) Determinación de la prevalencia de gestantes con *Streptococcus agalactiae* positivo vaginal y rectal

Las tasas de *Streptococcus agalactiae* son muchas y muy variadas a lo largo del mundo. Diversos estudios muestran grandes discordancias entre países incluso dentro de un mismo país, hecho que puede ser fruto de registros erróneos. En numerosos países tan siquiera se realizan o registran las tasas de SGB.

El dato que si parece coincidir, según la literatura consultada, es que las tasas registradas entre países en desarrollo y países desarrollados son similares(7,44). En España se registran tasas de entre el 12 y el 20%. En Cataluña entorno al 15,6 %, muy estable desde 1994-96 (13-16%). Las tasa de SGB positivo registradas en este estudio fueron del 15,6%(50), para los primeros cultivos y del 15,1% (46) para los segundos cultivos, similares a las registradas en el centro de estudio que rondan el 15-17%.

Según la literatura, existe una infraestimación en los falsos positivos y/o negativos en el momento del parto dada la naturaleza cambiante de la bacteria estudiada. Se estima que los falsos negativos de los cultivos para SGB son la principal causa de las sepsis neonatales. Un ejemplo de infradiagnóstico son las cepas no hemolíticas representando un 3-5%, (3,4). Otros factores que podrían alterar las estadísticas son la toma, transporte y momento de la toma; a más próxima al parto mucho mejor, tal y como muestra en su últimas revisión la OMS o al *American Society for Microbiology*(42,50).

2) Determinación del tiempo entre el primer cultivo y el segundo

Uno de los ítems relevantes para su análisis fue el estudio antigüedad de los cultivos (desde la toma hasta el día del parto) ya que es una de las variables candidatas a ser modificadas en los protocolos.

Se sabe que el estado de portadora del SGB durante el embarazo puede ser transitoria, intermitente o persistente y se acepta que el resultado de los cultivos con menos de 5 semanas de antigüedad es fiable. Recuérdese que el VPN del cultivo realizado entre la 35-37 semanas de gestación es del 95-98% si el parto ocurre más allá de las 5 semanas posteriores tras realizar el cultivo. Posteriormente el VPN disminuye paulatinamente(16).

Este estudio mostró que un 27% (82) de los cultivos llegaban al trabajo de parto con una antigüedad igual o superior a las 5 semanas (algo más de una de cada 4). A su vez, 5 cultivos de éstos, un 22,7% , presentaban simultáneamente una antigüedad de más de 5 semanas y se modificaron sus resultados. Es un resultado algo inferior (6%) en comparación con los resultados publicados de F. Seedat et al (17) dónde habla de sesgos de 99,8% de sobrediagnóstico y sesgos en la determinaciones. Parente et al (5) afirman que aproximadamente el 9% de las mujeres que obtuvieron un resultado negativo en su prueba de detección prenatal entre las semanas 35 y 37 se positivizaban durante el parto (5).

Con la técnica PCR, el factor antigüedad dejaría de existir. Si se realiza un estudio coste-beneficio, el valor de la estrategia basada en la detección de la colonización por PCR y la basada en el cultivo se igualan cuando la PCR tiene una sensibilidad cercana al 90%. Los beneficios de la PCR aumentarían cuando las tasas de colonización se incrementaran y la estancia de los niños RNs sanos se reduciría. Si la sensibilidad y especificidad de la PCR superan el 94%, el valor global de la estrategia basada en PCR en el momento del parto sería mayor que la del cribado universal por cultivo vagino-rectal en la semana 35-37 y también la basada en factores de riesgo(46).

Silveira y col. demostraron que la prueba basada en PCR presentaba una mayor prevalencia de resultados positivos (35,9% versus 22,5%) en comparación con el método estándar. Estas cifras hacen que estas técnicas sean muy prometedoras en su uso, ya que podría dirigirse la profilaxis de una forma más racional y concreta, pero tienen el inconveniente del precio, la no disponibilidad en todos los laboratorios de Microbiología y que en los laboratorios en los que están disponibles pueden no

estarlo las 24 horas del día ni todos los días de la semana. Otro inconveniente de estas técnicas es la ausencia de datos de sensibilidad a antimicrobianos aunque hay técnicas prometedoras en desarrollo que podrán detectar el microorganismo y sus genes de resistencia a algunos antimicrobianos(91).

3) Obtención de datos referentes a la sensibilidad in vitro a los antibióticos en caso de cultivo positivo

La obtención de los datos referentes a las sensibilidades in vitro a los antibióticos, se decidió determinar tras reunión con la dirección de microbiología, en el contexto de la no realización de estas determinaciones al inicio del estudio. Posteriormente, con la centralización del laboratorio, ya se realizarían sistemáticamente a todas las muestras con resultado positivo para SGB durante el cribaje.

Hasta la fecha, en nuestro medio, no se ha documentado ninguna cepa de SGB que presente resistencia a la Penicilina (14,21,29).

En la revisión, se hallaron estudios como es un estudio realizado en Japón, que ha halló algunas cepas de SGB con susceptibilidad reducida a la penicilina (PRGBS)(26) o el trabajo publicado en 2019 en Colombia por Hernán y cols. donde obtuvieron aislamientos no sensibles a la penicilina, y con resistencia a los macrólidos y las lincosamidas (27).

En el trabajo de Rojo-Bezares (33) muestran que un 15% de las cepas de SGB son resistentes a la clindamicina, dato algo inferior al de este estudio que presenta un 23% de resistencia a la clindamicina de las cepas testadas.

4) Análisis de la existencia de antecedentes personales: infecciones de transmisión sexual y existencia de SGB en anterior gestación

En el caso de las **infecciones de transmisión sexual (ITS)**, se comprobó que un 8,2% (25) de las gestantes presentaban antecedentes conocidos. Dada la relación que hay según la literatura de ser portadora de SGB y tener antecedentes de alguna ITS

se realizó este registro y estudio. El riesgo de sufrir un cambio de resultado se multiplica por 3,8 en presencia de ITS respecto a ausencia de ITS.

Se consideraron la candidiasis vaginal y la vaginosis bacteriana por los posibles cambios tróficos e inflamatorios que ocasionan en la vagina (12%). Se halló una asociación estadísticamente significativa entre ITS conocidas y SGB positivo, hallazgo coincidente con otros estudios y revisiones publicadas. (2,47,92,93).

El **antecedente de colonización por SGB** en una gestación anterior representa, en este trabajo, un proporción de más del doble frente a no tener antecedentes de colonización en una gestación anterior (1:3). En el análisis estadístico se muestra su valor estadísticamente significativo ($p: 0,004$). El riesgo de sufrir un cambio en el resultado del cultivo se multiplica por 4 si ya hubo un positivo en anteriores gestaciones. Al igual que Abizanda en su trabajo, donde detalla que el desarrollo de una infección neonatal precoz en un hijo anterior, pudo ser relacionado con unos niveles bajos de anticuerpos en su trabajo, concluyendo que era factor de riesgo para posteriores embarazos (64).

Según el estudio de Abizanda(64), el antecedente de colonización por SGB en una gestación previa representa un factor de riesgo para la colonización en embarazos posteriores. En este estudio coincide hallando un incremento en el riesgo en 4 veces de colonización por SGB en la gestación en curso. En 19 (13,6%) de las gestantes tenían antecedentes de SGB en gestaciones anteriores.

En otros estudios se observó que la incidencia de recolonización fue del 40,7% y del 42% 105,63. Cheng (94) y Tam (93), en su estudio demostró que el antecedente de colonización en una gestación anterior fue el mayor factor de riesgo de colonización en una gestación posterior. El 38.2% de las mujeres presentaron SGB positivo en la siguiente gestación, siendo predictivo para la recurrencia el intervalo de tiempo entre las gestaciones (< 12 meses) y la intensidad de la colonización.

5) Determinar incidencia de sospecha de contaminación neonatal intraparto

Por último, se estudió la incidencia de sospecha de contaminación NN intraparto con 42 casos (14%) y sus posibles orígenes. Se registró la **sospecha de**

contaminación neonatal y sus diferentes causas, siendo la más frecuente la rotura prematura de membranas de más de 12 horas

De 5869 partos realizados entre los años 2014-17 se registró un único caso en 2015 de SNP por SGB lo que representa un 0,0001%, dato sensiblemente inferior a los aportados en el estudio publicado en Catalunya en el área de Barcelona durante los años 2004-10, dónde se presentaron tasas de entre el 0,18-0,47‰(10). El análisis de este caso muestra que tras 54 horas de bolsa rota, recibió una cobertura antibiótica correcta de penicilina y gentamicina. Era una gestación a término, con un SGB positivo conocido, que no presentó clínica sospechosa de infección durante el trabajo de parto y que finalizó mediante un parto eutócico. La conclusión fue que se realizaron los protocolos correctamente y aún así se produjo la SNP. En el protocolo de acompañamiento al nacimiento (Generalitat de Catalunya) publicado en 2020, se hace referencia a la incidencia global de SGB con una estimación de 0,94/1000 nacidos vivos y se subraya que suponen el triple que la incidencia registrada en Catalunya(16) dato que se asemeja al del estudio.

En la base de datos (cedidos del servicio de neonatología del HUGTIP), están recogidos 4 casos más de SNP por SGB con origen en otro hospital, en los años 2011, 2015, 2017 y 2018 (uno por año). Tres de ellos tenían un cultivo negativo para SGB, el cuarto presentaba un SGB desconocido sin PCR en el parto. Sin antecedentes de riesgo, a término y sin signos de alarma durante el trabajo de parto.

De los casos que se modificaron de negativo a positivo durante el estudio, y por tanto, no recibieron tratamiento antibiótico no se registraron incidencias graves (controles clínicos y analíticos según protocolo). No se realizó un seguimiento exhaustivo ni registro de los seguimientos (no era un objetivo del estudio, se realizaron consultas a título interés científico-ético).

9.4 LIMITACIONES DE ESTUDIO

El bajo tamaño muestral del grupo de mujeres con cambio de resultado (22 gestantes) disminuye la potencia de las pruebas y dificulta la detección de diferencias significativas en algunos casos.

Existe un sesgo con respecto a la inclusión de razas/etnias minoritarias en nuestro ámbito relacionadas con la tasa y la barrera idiomática a la hora de la inclusión.

9.5 IMPLICACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA

La utilidad práctica de los resultados de este trabajo van dirigidos en primer lugar a los profesionales de la salud que se encargan de administrar los cuidados día a día a gestantes y sus hijos. Pretende realizar una reflexión sobre la práctica diaria relacionando los conceptos con la evidencia hallada durante el estudio.

En segundo lugar, el trabajo va dirigido de modo potencial a todas las personas que se beneficiaran de la buena reflexión y aplicación de los datos que se muestran en el estudio.

A continuación se muestran los diferentes ámbitos de aplicabilidad:

1. Aplicabilidad en modelos de atención de baja intervención sanitaria (por ejemplo parto en casa, casa de nacimiento o modelo británico).

La consecución de dos modelos Logit (modelos predictivos de regresión logística) son unas herramientas útiles con las que implementar los modelos de baja intervención donde no se contempla en ocasiones ni determinar la existencia de SGB y mucho menos instaurar un tratamiento antibiótico endovenoso.

1) Modelo SGB positivo

Con este modelo se ofrece una herramienta útil, que puede generar un check-list para calcular el riesgo de una gestante a ser portadora pese a tener un cultivo

negativo en las últimas semanas o ante situaciones de cultivo desconocido, de igual modo que se realiza en entidades como la pre-eclampsia.

2) Modelo cambio resultado del cultivo

Este estudio también aporta un modelo de regresión logística, que aunque no se ha conseguido incluir en la fórmula todas las variables deseadas, si ofrece una aproximación, un cálculo de riesgo de cambio de resultado en el cultivo. Esta herramienta también podría ser útil en programas de baja intervención o sin recursos para realizar los cultivos pertinentes o incluso ante pacientes mal cribadas o no cribadas.

En este caso ser positiva en una gestación anterior o tener un positivo previo o un antecedente de ITS sería factores de riesgo a tener en cuenta tal y como se presenta en este trabajo. Y pese a no ser estadísticamente significativo, el peso también es un factor relevante a tener en cuenta.

También se deberá tener en cuenta la raza, donde no ser blanca implicaría un aumento del riesgo al cambio. Consideración a tener en cuenta en los protocolos actuales.

3) Implementación de protocolos con perfil poblacional europeo no americano

Tiempo de validez de los cultivos/validez la antigüedad de los cultivos/ Cultivos desconocidos/perfil gestante SGB positivo/incidencia.

9.6 FUTURO EN LA PREVENCIÓN DEL SGB

Pese que se están realizando muchos progresos en materia de prevención y tratamiento de la infección neonatal tanto precoz como tardía por SGB, todavía se debe continuar investigando y mejorando las técnicas y procedimientos que disponemos en la actualidad. Existen propuestas tales como, desarrollar **test rápidos** de laboratorio para identificar colonización por SGB en el mismo momento del parto. Pero, estas pruebas deberían reunir como mínimo, los siguientes requisitos:

Rápido y sencillo.

Sensibilidad y especificidad de > 90%

Capaz de detectar resistencias antibióticas.

Eficiencia. Coste /beneficio.

Hasta la fecha, y tras la lectura de diversos trabajos, parece que la alternativa más económica parece ser el cultivo vagino-rectal, dado que la PCR es sensiblemente más cara. Faltaría realizar un estudio riguroso de los costes por ingreso en NN y sobre la prolongación de la estancia en hospitalización de las púerperas, para conseguir un balance que refleje la realidad.

Ácidos nucleicos : El diagnóstico basado en la detección de ácidos nucleicos se ha planteado para poder realizarse en el momento del parto, llegando a tener una sensibilidad del 62,5 al 100%, una especificidad del 84,6-100%, un valor predictivo negativo del 65-100% y un valor predictivo positivo del 92,3-100%. Estas cifras hacen que estas técnicas sean muy prometedoras en su uso, ya que podría dirigirse la profilaxis de una forma más racional y concreta, pero tienen el inconveniente del precio y la no disponibilidad en todos los servicios de Microbiología y/o no las 24h del día ni todos los días de la semana(46).

La **vacunación específica** sería una alternativa prometedora.

En el artículo publicado por la OMS, se hace referencia a la existencia de un estudio en el que se muestra por primera vez que una vacuna materna, con una eficacia del 80% y con una inmunidad colectiva del 90%, podría prevenir 231.000 casos de SGB maternos y fetales(43).

Debería ser una vacuna capaz de provocar una respuesta adecuada. Esta vacuna, administrada a la madre, protegería al recién nacido frente a la infección por SGB de comienzo precoz y también frente a la infección de comienzo tardío, así mismo protegería a los adultos susceptibles. Sería la vacuna análoga a la tosferina, administrada al final de la gestación.

El polisacárido de la cápsula del SGB es un importante factor de virulencia y constituye un excelente candidato para el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por SGB. Aunque existen estudios avanzados y ensayos clínicos, lamentablemente aún no está disponible en el mercado. Existen estudios en marcha de inmunogenicidad en fase II y III. Son procesos largos administrativamente hablando.

La infección por SGB es un problema de salud importante, y necesitamos estudios de calidad metodológica para comprender y poder prevenir la enfermedad neonatal tanto precoz como tardía. La detección universal de SGB es un área compleja, y la evidencia actual incierta acerca de si la detección es más beneficiosa que perjudicial, muestra que todavía es preciso profundizar más en la cuestión. El cultivo materno selectivo no es un predictor preciso de la enfermedad de SGB de inicio temprano, pero si la mejor herramienta que tenemos hasta la fecha.

Se requieren también, **más estudios rigurosos** de los efectos secundarios de la utilización de profilaxis antibiótica frente a SGB dado el Incremento de cepas penicilin-resistentes o el importante aumento de la incidencia de infección neonatal precoz producida por otros gérmenes distintos del SGB. Los esfuerzos de prevención deben ir encaminados a mantener y reducir aún más la incidencia de infección neonatal precoz sin olvidar la tardía.

Incluso con una implementación ideal del cribaje universal y de la profilaxis antibiótica intraparto, algunos casos de infección siguen presentándose. Por tanto, debemos entender los factores de riesgo de la infección neonatal precoz por SGB y las limitaciones de las estrategias de prevención para detectar y tratar rápidamente los casos que continúan apareciendo y continuar investigando en la mejora de protocolos, técnicas de detección y factores potencialmente protectores.

Pero, aun así, se deben ir evaluando los contra efectos de estas políticas preventivas. Más si cabe, en el escenario que tenemos ante nosotros: los microorganismos multirresistentes a las terapias que hasta la fecha disponemos. Se debe realizar un contranálisis y no infravalorar ni olvidar aspectos de la aplicabilidad masiva indiscriminada, seguimiento fiel a los protocolos en el día a día y ser capaces de detectar aplicaciones erróneas.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

Tras las diversas reflexiones aportadas a lo largo de la tesis, se puede concluir que:

1. Existió variabilidad entre el resultado del cultivo para *Streptococcus agalactiae* vaginal y rectal del tercer trimestre al día del parto en un 7% de las muestras. A pesar de que los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, debe considerarse un dato clínicamente relevante para la práctica asistencial. La edad y el peso, tanto inicial como final, fueron factores influyentes en el cambio de resultado. Así como, que el porcentaje de cambios de resultado entre los positivos en primer cultivo fue 7 veces superior que entre los negativos (riesgo relativo/odds ratio x 9,5).
2. La prevalencia de gestantes con *Streptococcus agalactiae* positivo vaginal y/o rectal se halló entre el 15,1-15,6%, manteniéndose estable en el tiempo, por lo que se puede concluir que los movimientos migratorios no han alterado prevalencia SGB en el área estudiada.
3. El perfil de gestante con presencia de discordancia entre el primer y segundo cultivo y perfil de gestante con cultivos positivos se resume con la creación de dos modelos LOGIT con los que poder calcular la probabilidad de ser positiva y/o modificar el cultivo, no siendo aptos para predecir ni clasificar.
4. Uno de cada cuatro cultivos llegaron al trabajo de parto con una antigüedad superior a las 5 semanas. La antigüedad de los cultivos no influyó ni en la modificación de su resultado ni aumentó el riesgo de contaminación neonatal.
5. No se halló ninguna cepa resistente a la penicilina aunque sí a la clindamicina. La vancomicina no se testó pese a ser el tratamiento de elección ante una gestante alérgica a la penicilina y que presenta una cultivo positivo.
6. El riesgo de sufrir un cambio en el resultado del cultivo se multiplicó por 4 (riesgo y odds ratio x4) si ya hubo un positivo en anteriores gestaciones y que el riesgo de

ser positivo en el segundo cultivo se multiplicó por 77 si el resultado en el primer cultivo fue positivo frente a si fue negativo.

7. La presencia de antecedentes de infecciones de transmisión sexual multiplicaron el riesgo de sufrir un cambio de resultado en 3,8 veces.

8. La incidencia de sospecha de contaminación neonatal intraparto fue de 42 casos, sólo uno confirmado para SGB, poniendo de manifiesto la complejidad en el manejo de esta bacteria por su naturaleza cambiante y la dificultad en la identificación.

Este estudio observó que, el cribaje en el tercer trimestre de gestación para SGB, se podría revalorar y/o individualizar en función del beneficio aportado a la gestante, dada la naturaleza cambiante y prácticamente impredecible de esta bacteria, atendiendo a la controversia de los datos obtenidos y aceptando el potencial riesgo de efectos adversos versus el potencial beneficio para el binomio madre-neonato.

11.DIFUSIÓN DE RESULTADOS

11. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo ha sido presentado en varias reuniones científicas nacionales e internacionales.

Obtención de una Beca Talents Germans Trias – La Pedrera- IGTP, 2016.

III European Congress on intrapartum care making birth safer. Stockholm, 25-27 de mayo de 2017.

Poster: Colonization by Streptococcus agalactiae in pregnancy: changes in the pattern from the third trimester culture to the birthday. Preliminary results. Navarri I, Fernández Rivas G, Tarrats L, Paez I, Ursueguia M, Ibañez A, Alonso S, Luna M.A.

Zona Jornada de Recerca en cures Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, 22 mayo 2018.

Poster: Streptococcus agalactiae in pregnancy: There may be changes between two different samples taken in the third trimester? Navarri I, Tarrats L, Páez I, Ibañez A, Alonso S, Roca D, Fernández G, Luna M.A.

Comunicación oral/ponencia: Variabilidad del resultado del cultivo para *Streptococcus agalactiae* entre la semana 35-37 de gestación y el trabajo de parto. Navarri I, Tarrats L, Páez I, Jiménez JM, Resino C, Fernández A.

XXIII Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados (INVESTEN). Del 20 al 22 de noviembre de 2019, Barcelona.

Comunicación oral: Variabilidad del resultado del cultivo para *Streptococcus agalactiae* entre la semana 35-37 de gestación y el parto.

Docente en el curso **protocolo para a la detección del Streptococo del grupo B (SGB) en el tercer trimestre de gestación**. Exp. núm. 014413/2016-1º edición. ICS, HUGTiP. Barcelona, 7-8 de abril de 2016.

12. ANEXOS

ANEXO I. HOJA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



VARIABILIDAD DEL RESULTADO DEL CULTIVO PARA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* ENTRE LA SEMANA 35-37 DE GESTACIÓN Y EL TRABAJO DE PARTO

Código: SGB/2016. Fecha: 7 de enero de 2016. Versión II.

Nos dirigimos a usted para informarle acerca del estudio de **CONCORDANCIA ENTRE EL RESULTADO DEL CULTIVO PARA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* VAGINAL Y RECTAL DEL TERCER TRIMESTRE AL PARTO**, en el cual se le ofrece participar. El estudio ha estado aprobado por el Comité de Ética de Investigación de referencia, cumpliendo con la normativa vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información necesaria y suficiente para poder evaluar y juzgar si desea o no participar en el propuesto estudio. Por ello lea con atención la presente hoja informativa y solicite a su equipo investigador la aclaración a las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con los profesionales que le tratan ni se produzca ningún perjuicio en su tratamiento.

¿Para qué sirve?

El objetivo de este estudio es comprobar si existe concordancia entre el resultado del cultivo de exudado para SGB vaginal y rectal de la toma del tercer trimestre (la que usted aporta) según protocolo vigente y la toma en el momento del inicio del parto (la que nos autorizaría a tomar). La discordancia entre ellas podría conducir a un replanteamiento en las conductas terapéuticas y/o profilácticas de los protocolos que se utilizan actualmente.

¿Cómo se realiza?

Al ingreso en la unidad de urgencias obstétricas, un miembro del equipo investigador verificará que dispone de los resultados de los cultivos para SGB vaginal y rectal

del tercer trimestre (35-37w). En caso de disponer de ellos, se le ofrecerá a participar en el estudio. Su participación consiste en ceder el acceso a los resultados de los cultivos realizados durante el 3^{er} trimestre, así como los que se le practicarán antes del proceso de parto, de forma anónima y confidencial.

Usted recibirá el tratamiento protocolizado en el centro según sea el resultado del cultivo como cualquier gestante atendida. El cual consiste en realizar tratamiento preventivo antibiótico si su cultivo fuese positivo.

Beneficios

No existe ningún beneficio añadido al proceso de atención al parto por el hecho de participar en el estudio. No recibirá ninguna compensación económica por su participación.

Perjuicios

No existe ninguna contraindicación que se derive de su participación en el estudio dado que sólo se recogen datos clínicos, sin aplicación de ninguna técnica ni procedimiento protocolizado.

Confidencialidad

Durante el estudio sólo los miembros del equipo investigador y atención tendrán acceso a sus datos clínicos. En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos a través de un sistema de anonimización de la información personal, es decir, no se utilizarán datos identificativos (nombre o apellidos) para almacenar la información registrada. En todo momento se dará cumplimiento a la Ley Orgánica de Protección de Datos LO.15/1999.

Investigadora principal:

Isabel Navarri Ramos, matrona asistencial del HUGTiP.

Centro: *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*. Badalona.

Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Microbiología.



ANEXO II. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONCORDANCIA ENTRE EL RESULTADO DEL CULTIVO PARA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* VAGINAL Y RECTAL DEL TERCER TRIMESTRE AL PARTO.

Código: SGB/2016. Fecha: 7 de enero de 2016. Versión II

La Sra.: _____

(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la información que se me ha ofrecido sobre este estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio. He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio **Concordancia entre el resultado del cultivo para *streptococcus agalactiae* vaginal y rectal del tercer trimestre al parto.**

He hablado con..... con quien he clarificado las posibles dudas.

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio: cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados.
- Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.
- Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar a acceder a mi historia clínica.
- Comprendo que podré ejercitar los derechos reconocidos a los interesados en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, es decir, los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, con las limitaciones establecidas en dicha Ley Orgánica. Para ello, puedo dirigirme al investigador.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha: _____

ANEXO III. PARRILLA DE RECOGIDA DATOS

CONCORDANCIA ENTRE EL RESULTADO DEL CULTIVO PARA STREPTOCOCCUS AGALACTIAE VAGINAL Y RECTAL DEL TERCER TRIMESTRE AL INICIO DEL PARTO.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR/ORAS:

CÓDIGO GESTANTE: _____ FECHA: _____ HORA: _____

1. FUR: _____ SEMANAS GESTACIÓN: _____

2. TEPAL:

3. EDAD GESTANTE:

4. ETNIA/RAZA MADRE:

4. BLANCA 4.2 ARABE/MAGREBINA 4.3 ORIENTAL 4.4 NEGRA

4.5 INDO-PAKISTANÍ 4.6 SURAMERICANA 4.7 GITANA 4.8 OTRAS

5. PESO: INICIO/FINAL 6. ALTURA (M): 7. IMC: INICIAL / FINAL

8. DIABETES: 8.1 NO 8.2 SI: 8.2.1 GESTACIONAL 8.3 TRATAMIENTO: INSULINA/NO/DIETA

8.2.2 PREGESTACIONAL

9. RESULTADO CULTIVO PARA SGB:

9.1 1^{ER} CULTIVO:	9.2 2^{DO} CULTIVO:
------------------------------------	------------------------------------

9.2.1 SI 2^{DO} CULTIVO POSITIVO: SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICOS:

10. SGB POSITIVA EN GESTACIÓN ANTERIOR:

11. SEPSIS NEONATAL GESTACION ANTERIOR:

12. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE CULTIVOS (SEMANAS):

13. ANTIGÜEDAD CULTIVOS >5 SEMANAS:

14. MOTIVO DE SOSPECHA CONTAMINACIÓN NEONATAL INTRAPARTO:

14.1 FIEBRE INTRAPARTO (>38°C ORAL)

14.2 RPM PROLONGADAS (>12 HORAS)

14.3 FIEBRE MATERNA + MÁS :

1. TAQUICARDIA FETAL 2. TAQUICARDIA MATERNA 3. LEUCOCITOSIS

4. MATERNA ≥15000 5. ÚTERO HIPERSENSIBLE 6. LIQ AMN MAL OLOR

12. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL:

12.1 NO

12.2 SI: CUAL/ES

ANEXO IV: APROBACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació

Crta. De Canyet, s/n - 08916 Badalona
Tel. 93 497.89.56 Fax 93 497.89.74
E-mail: celc.germanstrias@gencat.cat

A/A.: Sandra Cabrera
Àrea de suport Recerca en Cures
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
08916 - Badalona



Institut Català
de la Salut

CÓDIGO	SGB/2016	PROMOTOR	Sra. Isabel Navarri Ramos (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia - HUGTIP)	REF. CEI	PI-15-139
TÍTULO: Cambio de resultado en el cultivo para streptococcus agalactiae vaginal y rectal del tercer trimestre al parto. (Versión 2: 07/01/2016)					
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Sra. Isabel Navarri Ramos					

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

CERTIFICA

Que en la reunión de fecha 29 de enero de 2016 se aprobó el estudio arriba mencionado cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que en el supuesto que algún miembro del CEI sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión.

Que el CEI, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente

Farré Albaladejo, Magí. Farmacología Clínica

Vicepresidenta

Balañá Quintero, Carme. Oncología Médica (ICO)

Secretaria

López Andrés, Anna. Farmacología Clínica (IGTP)

Secretaria Técnica

Fortes Villegas, Àngels. (IGTP)

Vocales

Avecilla Palau, M^a Àngels. Ginecología y Obstetricia (BSA)

Bayés Genís, Beatriu. Dirección de Centro

Cabrera Jaime, Sandra. Enfermería

Casanovas Cuellar, Cristina. Enfermería

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

Jiménez López, Irene. Unidad de Atención a la Ciudadanía

López Sisamón, David. Farmacia (ICO)

Montané Esteve, Eva. Farmacología Clínica

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematología y Hemoterapia (ICO)

Palomo Nicolau, Antonio. Psiquiatría. (CEM)

Peláez de Loño, Jordi. Farmacia (CATSALUT)

Pérez Reche, Cristina. Farmacia

Puyalto Depablo, Paloma. Radiología

Ramo Tello, Cristina. Neurología

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna - VIH

Sánchez Fernández, M^a del Carmen. Biología-Genética (IJC)

Solà Suárez, Montserrat. Medicina Nuclear

Atentamente,

Dr. Magí Farré Albaladejo
Presidente CEI
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Badalona, 29 de enero de 2016
MFA/llg

c.c. Sra. Isabel Navarri Ramos

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Germans Trias i Pujol
Hospital
Institut Català de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació

Crta. De Canyet, s/n - 08916 Badalona
Tel. 93 497.89.56 Fax 93 497.89.74
E-mail: ceic.germanstrias@gencat.cat



INFORME DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comitè de Ètica de la Investigació del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la propuesta de la **Sra. Isabel Navarri Ramos (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia - HUGTiP)** para que se realice el proyecto de investigación, código de protocolo **SGB/2016** titulado:

"Cambio de resultado en el cultivo para streptococcus agalactiae vaginal y rectal del tercer trimestre al parto." (Versión 2: 07/01/2016)

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado (versión 2: 07/01/2016)

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que el estudio cumple con los aspectos que se recogen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comitè acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por la Sra. Isabel Navarri Ramos del Servicio de Obstetricia y Ginecología como investigadora principal.

Lo que firmo en Badalona a 29 de enero de 2016

Firmado:

Dr. Magí Farré Albaladejo

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Comitè d'Ètica de la Investigació

REF. CEI: PI-15-139

ANEXO V: PERMISOS Y APROBACIONES DE DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA Y DE DIRECCIÓN MÉDICA (DEL CENTRO)



RESOLUCIÓ PROPOSTA DE RECERCA CLÍNICA

La Sra. Núria Martí Carrasco, Directora d'Infermeria de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que el projecte de recerca *cambio de resultado en el cultivo para streptococcus agalactiae vaginal y rectal del tercer trimestre al parto. Versión -1. Código: SGB/2016* promogut pel investigador/a Isabel Navarri Ramos, en qualitat matrona del Servei d'obstetrícia i Ginecologia, ha estat avaluat per la Unitat de Recerca en Cures.

Fa constar que:

- Es compleix amb els requisits d'idoneïtat metodològica per l'assoliment dels objectius plantejats.
- L'equip investigador es comprometen al compliment de les normes bioètiques en recerca clínica i bones pràctiques clíniques vigents, així com les normatives pròpies del centre.
- La capacitat de l'equip investigador, així com recursos plantejats són adequats pel desenvolupament de l'estudi.

La Direcció d'infermeria **accepta** el desenvolupament de l'estudi en L'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per l'investigador/a **Isabel Navarri Ramos**.

Signat, Badalona, a 02 de desembre de 2015

Sra. Núria Martí
Directora d'Infermeria
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



Núria Martí Carrasco
Directora d'Infermeria

La Direcció d'Infermeria es reserva el dret a revocar aquesta autorització en cas que es detecti qualsevol irregularitat.



Germans Trias i Pujol
Hospital

Direcció centre
Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

La Dra. Beatriu Bayés Genís, Directora del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por la **Sra. Isabel Navarri Ramos (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia - HUGTIP)**, para que sea realizado en este Centro el estudio titulado:

"Cambio de resultado en el cultivo para streptococcus agalactiae vaginal y rectal del tercer trimestre al parto."

Código de protocolo: **SGB/2016** y Versión 2 (07/01/2016),

y que será realizado por la **Sra. Isabel Navarri Ramos** del Servicio de Obstetricia y Ginecología como investigadora principal.

Que está de acuerdo con su viabilidad desde el punto de vista económico.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Badalona a 29 de enero de 2016,

Firmado:

Dra. Beatriu Bayés Genís

REF. CEI: PI-15-139

13. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Lopardo HA et all. Introducción a la Microbiología Clínica. PRIMERA ED. PLATA. UN LA, editor. edulp. BUENOS AIRES. ARGENTINA.; 2016. 39-68 p.
2. Martos MCL. Colonización materna por Streptococcus agalactiae: Comparación de métodos diagnósticos y relación con datos clínicos y diagnósticos. [Internet]. Universidad de Granada; 2013. Disponible en: <http://hera.ugr.es/tesisugr/22432048.pdf>
3. Ignacio J, Cortés A, Andreu A, Arribas L, Cabero L, Cueto M De, et al. Revisión Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica [Internet]. 2013;31(3):159-72. Disponible en: www.elsevier.es/eimc
4. Whitman william B. Systematic bacteriology. 2era ed.vo. Whitman WB, editor. Springer Dordrecht Heidelberg London New York; 2009. 655-711 p.
5. Parente V, Clark RH, Ku L, Fennell C, Johnson M, Morris E, et al. Mothers With Negative Antenatal Testing. J Perinatol. 2017;37(2):157-61.
6. Kwatra G, Adrian PV, Shiri T, Buchmann EJ, Cutland CL MS. Serotype-specific acquisition and loss of group B streptococcus recto-vaginal colonization in late pregnancy. PLoS One. 2014;9(6)::e98778.
7. Ohlsson A, Vs S. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization (Review). 2014;(6).
8. Laczesky M, Vergara M, Pegels E, Oviedo P, Novosak M, Soto P, et al. Estudios moleculares de cepas invasivas de Streptococcus agalactiae (SGB). Microbiol Mol [Internet]. 2014;58:78-9. Disponible en: https://www.sem microbiologia.org/pdf/actualidad/58/31_MM10_Laczesky.pdf
9. R.M. Fry MRCSE. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. J Matern NEONATAL Med. 1938;321(5969):199–201. 10.1016.
10. Sanfeliu I, Dopico E, Juncosa T, Andreu A, Lite J, Guardià C, et al. Evolución de la sepsis neonatal precoz por Streptococcus agalactiae en el área de Barcelona

- (2004-2010). Análisis de los fallos del cumplimiento del protocolo de prevención. 2016;33(7):446-50.
11. Whiley RA, Hardie JM GI. Streptococcus Rosenbach 1884. Bergey's manual of systematis Bacteriology. En: vol3 The firmicutes. 2009. p. 655-711.
 12. UK NSC. UK NSC group B streptococcus (GBS) recommendation Key findings supporting the UK NSC recommendation. 2017;(March):2017.
 13. Cameron PA, President V, Quality C, College R. UK NSC GBS Screening policy and review UK NSC GBS Screening policy and review. 2015;
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Mmwr. 2010;59(No. RR-10):1-32.
 15. Nair IS. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Perinatology. 2014;14(4):137-43.
 16. Generalitat de Catalunya. Protocol d'atenció i acompanyament al naixement. Protoc d'assistència al part i al puerperi i d'atenció al nadó. 2020;36-55.
 17. Seedat F, Geppert J, Stinton C, Patterson J, Freeman K, Johnson SA, et al. Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than good. BMJ. 2019;364(February):1-6.
 18. Vidal A, Ferrer F, Marcos M, Marcos M, Ros M. Guia asistencia parto casa.ACLL. [Internet]. I ED. BCN; 2018. Disponible en: WWW.llevadores.cat/docs/publicacions/guia_partocasa_2018.pdf
 19. OMS. WHO/RHR/00.7. OMS. 2002;
 20. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de las infecciones maternas en el periparto. Who. 2015;16(01):1-5.
 21. Ignacio J, Cortés A, Mir LA, Melchor JC. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B . Recomendaciones. 2012;(March).
 22. Generalitat Catalunya, editor. Protocol de seguiment embaras Catalunya 2018. III. Barcelona; 2018.
 23. Park C, Nichols M, Schrag SJ. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. N Engl J Med. 2014;370(9):885-6.

24. Routine R, This R, Gdg T, Bacterial B. WHO recommendation against routine vaginal cleansing with chlorhexidine during labour in women with group B Streptococcus (GBS) colonization for prevention of early neonatal GBS infection . 2015;(September):6-9.
25. Campelo FA, Pedrosa AC, Antúnez IÁ, Capuz BL. Fenotipos y mecanismos de resistencia a macrólidos y lincosamidas en aislados de streptococcus agalactiae con significación clínica en un período de ocho años (2002-2010). Rev Esp Quimioter. 2012;25(1):42-6.
26. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et al. First Molecular Characterization of Group B Streptococci with Reduced Penicillin Susceptibility . 2008;52(8):2890-7.
27. Campo CH, Martínez MF, Otero JC, Rincón G. Prevalencia de colonización vaginorrectal por Streptococcus agalactiae y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital de tercer nivel. 2019;689-98.
28. Lopardo HA. Cocos Gran Positivos Catalasa Negativos. En La Plata, Argentina; 2016. p. 43-52.
29. Guidelines from the Belgian Health Council. Prevention of perinatal group B streptococcal infections (April 2003) (SHC 7721). 2003;2003(July):1-26.
30. Flores Ramos JM, Ochoa Zaragoza MG, López Rodríguez LL, Trejo Partida EA, Morelos Valencia AG. Drug interactions related to the administration of beta-lactam antibiotics. Rev la Asoc Dent Mex. 2016;73(5):227-34.
31. Monoterapia con betalactámicos versus combinación de betalactámico y aminoglucósido para el tratamiento de la sepsis. Update. 2008.
32. PROTOCOL SGB. Servei D'obstetrícia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, 2019.
33. Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Martin C, Jareño MS, Torres C, Sáenz Y. Streptococcus agalactiae from pregnant women: Antibiotic and heavy-metal resistance mechanisms and molecular typing. Epidemiol Infect. 2016;144(15):3205-14.
34. Guideline. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. 2012;(36).

35. Håkansson S, Axemo P, Bremme K, Bryngelsson AL, Wallin MC, Ekström CM, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: A national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(1):50-8.
36. Galarza P, Callejo R, Lomuto C, Ortega Soler F, Sarubbi MA, Rivas N, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Dir Nac Salud Matern Infant.* 2004;1-13.
37. Stoll BJ SA. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr InfectDis J.* 1998;17(6):499-503.
38. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(6):983-93.
39. Seedat F, Geppert J, Stinton C, Patterson J, Freeman K, Johnson SA, Hannah F. Universal antenatal screening for group B Streptococcus may cause more harm than good. *BMJ.* 2019;
40. Jauréguy F, Carton M, Panel P, Foucaud P, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. *J Clin Microbiol.* 2004;42(11):5184-8.
41. Arboleya S SB. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166(3):538-44.
42. WHO. Intrapartum care for a positive childbirth experience. 2018.
43. OMS/WHO. La infección por Streptococcus del grupo B causa aproximadamente 150.000 mortinatos prevenibles y muertes infantiles cada año. sala prensa Inmunizaciones, vacunas y biológicos. 2017;
44. Stoll B, Schuchat AM. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J [Internet].* 1998;17(6):499-503. Disponible en: file:///E:/Research/newfile/Maternal__carriage_of_group_B_streptococci_in.13.aspx.htm
45. Angstetra D , Ferguson J GW. La institución del cribado universal para el estreptococo del grupo B (SGB) a partir de un protocolo de gestión de riesgos da como resultado la reducción de la enfermedad de SGB de inicio temprano en una

- unidad obstétrica terciaria. Aust NZJ Obs Gynaecol. 47(5):378-82.
46. Delgado S, Garcia-Garrote F, Padilla B, Rodriguez J, Romero B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio. Vol. 34, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015. 1-6 p.
 47. Francés L. Factores de riesgo asociados a la colonización por Estreptococo del grupo B durante la gestación Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Departamento de Enfermería de Salud Pública , Programa de Doctorado en Ciencias Enfermeras Factores de riesgo asoc. 2017;146.
 48. Edwards M BC. Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B). Enfermedades infecciosas. Priors y practs. Elsevier. 2006;II(6ºed.).
 49. UP TO DATE 2015 SGB. 2015.
 50. Filkins L, Hauser J, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton B. Guidelines for the Detection and Identification of Group B Streptococcus. Am Soc Microbiol [Internet]. 2020;(Ccm). Disponible en: <https://asm.org/ASM/media/Policy-and-Advocacy/images/ASM-GBS-guideline-031020.pdf?ext=.pdf>
 51. Protocol neonats. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona 2019.
 52. Padilla-Ortega B, Delgado-Palacio S, García-Garrote F, Rodríguez-Gómez JM, Romero-Hernández B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y puerperio. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;34(5):309-14.
 53. Santalla A, López-Criado M., Ruiz MD, Fernández-Parra J, Gallo JL, Montoya F. Infección de la herida quirúrgica. Prevención y tratamiento. Clin Invest Ginecol Obstet. 2009;34(5):189-96.
 54. Protocolo Corioamnitis. Servicio Obstetricia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, 2018.
 55. Delgado, R. Arroyo, E. Jiménez, L. Fernández JMR. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado /Infectious mastitis during lactation: an underrated condition. Acta Pediatr Esp [Internet]. 2009;67(2):77-84. Disponible en: Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid
 56. Protocol Obstetricia. BCN natal. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona,

2019. p. 1-7.
57. R. Sánchez Ruiz R, Naveiro Fuentes M, Manzanares Galán S. Obesidad en el embarazo, parto y puerperio. Complicaciones y seguimiento. Hospital Virgen de las nieves, Granada, 2014.
 58. Manzanares Galan S, Santalla Hernandez A, Vico Zúñiga I, Lopez Criado MS, Pineda Llorens A GVJ. Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcomes. J Matern Fetal neonatal Med. 2012;25(3):308-12.
 59. Healy B. BJM. Group B streptococcal infection. BJM Best Pract. 2017;
 60. Mulla ZD, Annavajjhala V, Gonzalez-Sanchez JL, Simon MR, Nuwayhid BS. Group B streptococcal colonization and the risk of pre-eclampsia. Epidemiol Infect. 2013;141(5):1089-98.
 61. Redondas OM, Orales O, Al S. Boletín de la SPAO Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. 2010;4.
 62. Morven E BC, Gerald Mandell; John Bennett y Raphael Dolin. Streptococcus agalactiae. En: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 6.ª ed. Madrid; 2006. p. Sexta Edición. Madrid : Elsevier, 2006, Vol. II ,.
 63. Stoll ABJ, Hansen NI, Watterberg KL, Bell EF, Michele C, Schibler K, et al. Early Onset Nn Sepsis: The Burden Of Sgb & Ecoli Disease Continous. 2011;127(5):817-26.
 64. Abizanda SS. Epidemiología y fisiopatología de la infección perinatal de transmisión vertical. En 2002. p. 1-7.
 65. Dadvand P, Basagana X, Figueras F, Sunyer J. Climate and group B streptococci colonisation during pregnancy : present implications and future concerns. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2011;(June 2005):1396-400.
 66. Gaurav Kwatra, Marianne C Cunnington, Elizabeth Merrall, Peter V Adrian, Margaret Ip, Keith P Klugman, Wing Hung Tam SAM. PREVALENCE OF MATERNAL COLONISATION WITH GROUP B STREPTOCOCCUS: A SYST REV AND MET. Lancet. 2016;16(9):1076-84.
 67. Navarri-ramos I, Tarrats-velasco L, Páez-maldonado I, Jiménez-rodríguez JM, Alonso-fernández S. La vitamina D durante la gestación Vitamin D during gestation.

- 2018;19(2):7-12.
68. Akoh CC, Pressman EK, Whisner CM, Thomas C, Cao C, Kent T, et al. Vitamin D mediates the relationship between placental cathelicidin and group B streptococcus colonization during pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2017;
 69. Edition T. *The Midwife's Labour and Birth Handbook*. Midirs. 2013. 96 p.
 70. J.M. Rodríguez, E. Jiménez, V. Merino, A. Maldonado, M.L. Marín, L. Fernández RM. Microbiota of human milk in physiological conditions. *Acta Pediatr Esp*. 2008;66(2):77-82.
 71. Odent MR. The future of neonatal BCG. *Med Hypotheses*. 2016;91(June):34-6.
 72. Fernández Álvarez L, Rodríguez Gómez JM. Bacterias lácticas de la leche humana. 2012;1-12.
 73. Gonzalez C. Bonding y su trascendencia. 2015;(11):14.
 74. Romano AM. Research Summaries for Normal Birth. *J Perinat Educ* [Internet]. 2007;16(2):47-50. Disponible en: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1058-1243&volume=16&issue=2&spage=47>
 75. Hansen R, Gibson S, Alves E De, Goddard M, Maclaren A, Karcher AM, et al. Adaptive response of neonatal sepsis-derived Group B Streptococcus to bilirubin. *Sci Rep* [Internet]. 2018;(March):1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-24811-3>
 76. Slone CJ. Waterbirth and GBS. *Midwifery today*. 2010;96(PMID: 21322437):9-10.
 77. Plumb J, Holwell D, Burton R, Steer P. Water birth for women with GBS: A pipe dream? *Pract Midwife*. 2007;10(4):25-8.
 78. No GG. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(12):e280-305.
 79. Cutler RR, Odent M, Hajj-Ahmad H, Maharjan S, Bennett NJ, Josling PD, Ball V, Hatton P DM. Actividad in vitro de un extracto acuoso de alicina y una nueva formulación de gel tópico de alicina contra el estreptoco Lancefield grupo B. 2012. p. 63 (1): 151-4.

80. Js. C. Pregnancy And Garlic:Be Part Og The Solution. Midwifery today. 2004;72:24-5.
81. Care GP. Acog Committee Opinion. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210.
82. Goncé A, Esteve C, Cobo T, Palacio M, Bosch J, Reyné M. JMR-M. SGB Prevencion Infeccion Perinatal. Hospital Clínic. 2018.
83. Money D, Bc V, Allen VM, Ns H, Yudin MH, On T, et al. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. J Obs Gynaecol Can. 2013;35(14910):1-10.
84. Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R, Niemiec T L-GB. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). «Preventie van neonatale groep-B-streptokokkenziekte (GBS- Ziekte). 2008. Guid holland. 2008;Ginekol Po:221-3.
85. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. AWMF online Prophylaxe der Neugeborenssepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF-Leitlinien-Register Nr 024/020. 2012;1-7.
86. (WGNSSK) IWG on the A of DS in the NS and S. Cod (Gadus morhua) in Subarea 4 and Divisions 7 . d and 3 . a West. En 2016. p. 628-708.
87. Type D. Group B Streptococcus (GBS) - Prevention of Early- Onset Neonatal Infection.NEW ZEALAND. 2016;1-8.
88. Ann S, Fraser H, Brown S, Uthman OA, Tan B, Robinson ER, et al. Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than good. 2019;463(February):1-6.
89. Puerta Sanabria JM. Obesidad_Embarazo. 2014;1-22.
90. Francés L, Tortosa A, Viñas Llebot H, Villanueva . Prevención de la infección neonatal precoz por estreptococo del grupo B Prevention of early neonatal infection by group B streptococcus. 2014;15(4):132-6.
91. Silveira S Da. Comparison of a PCR assay to culture standard method for the screening of Group B Streptococcus in pregnant women. 2014;03(2):87-91.
92. Teresa Tam EB& EL. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2012;25(10):1987-9. Disponible en:

<https://doi.org/10.3109/14767058.2012.670331>

93. Tam T, Bilinsky E, Lombard E. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. J Matern NEONATAL Med [Internet]. 2008;Pages 1987-1989. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.670331>
94. Cheng PJ , Chueh HY , Liu CM , Hsu JJ , Hsieh TT SY. Factores de riesgo para la recurrencia de la colonización por estreptococos del grupo B en un embarazo posterior. Obstet Gynecol. 2008;111 (3): 7.

OTRA BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Napoli M N, Ragona M L, Shcheidegger S, Elizadle M. Impacto de la profilaxis intraparto en la sepsis neonatal por estreptococo B-hemolítico del grupo B. Revista de posgrado de la VI^o cátedra de medicina, n^o 162. Octubre de 2006.

Andreu A, Ortega E, Planes A, Salcedo S. Evolución de la sepsis perinatal por *Escherichia coli* en la era de la profilaxis del estreptococo del grupo B. Medicina Clínica. 2001; 117(14):521-524.

Pettersson K. Perinatal infection with group B streptococci. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12: 193-7

Christian J Woods, Charles S Levy et al. Streptococcus Group B Infections. Medscape. 2014.

Preventing neonatal group B streptococcal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situation. Prescrire Int. 2011 Mar; 20 (114):72-7.

Protocolo de actuación ante el estreptococo beta agalactiae positivo en sala de partos del servicio de obstetricia y ginecología del HUGTiP.

Kwatra Gaurav et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, Volume 16, Issue 9, 1076-84. September 2016.

Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. Mol Nutr Food Res. Noviembre de 2007; 51 (11): 1386-97
Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy.