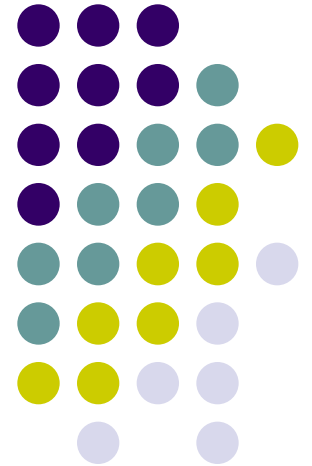
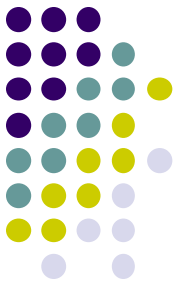


# Grup de microbiòlegs per a l'estudi de les infeccions de transmissió vertical.

## Activitat 2013-2014



**XXIII Jornades SCMIMC**  
**Tarragona 24, 25 d'octubre de 2014**



# Membres (2014)



- **Antònia Andreu.** H. Vall d'Hebrón (anandreu@vhebron.net)
  - **Jordi Bosch.** H. Clínic (jobosch@clinic.ub.es)
  - **Eva Dopico.** Laboratori Clínic l'Hospitalet (edopico.cp.ics@gencat.net)
  - **Cèlia Guardià.** Laboratori Clínic Vallès Oriental (cguardia.bnm.ics@gencat.net)
  - **Teresa Juncosa.** H. Sant Joan de Déu (tjuncosa@hsjdbcn.org)
  - **Josep Lite.** H.Mútua de Terrassa (13411jll@comb.es)
  - **Montserrat Giménez.** H. Germans Trias i Pujol Badalona (mgimenez.germanstrias@gencat.cat)
  - **Ferràn Sanchez.** H. Sant Pau (Fsanchez@santpau.es)
  - **Isabel Sanfeliu.** Corporació Parc Taulí Sabadell (ISanfeliu@tauli.cat)
  - **Montserrat Sierra.** H. Barcelona (msierra@scias.com)
- 
- 8 hospitals i 2 CAP



# *Streptococcus agalactiae* (EGB)



- Principal agent etiològic causant de sèpsia neonatal en països desenvolupats i principal causa de morbi-mortalitat en el recent nascut (RN).
- Forma part de la flora del tracte gastrointestinal i per contigüïtat pot colonitzar la vagina.
- La colonització vaginal comporta un risc de transmissió vertical al fetus, abans o durant el part podent causar la infecció al RN.
- Colonització vagino-rectal (VR): 10-18%

# Sèpsia neonatal



- Afecta a nounats de menys de 3 mesos de vida.
- Diagnòstic: Síntomes clínics i aïllament del microorganisme en líquid estèril (sang, LCR, líquid articular...).
- Important causa de morbi-mortalitat, tot i els avenços en la medicina obstètrica i neonatal.
- Incidència: variable (0,37- 0,49 ‰ RNV). Més elevada en els països en desenvolupament.

# Sèpsia neonatal

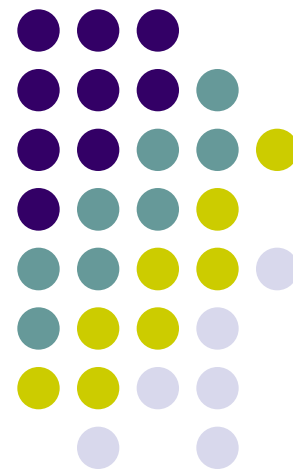


- Classificació 

[	Precoç (SNP)	→	0 – 7 dies de vida.
	Tardana (SNT)	→	8 – 90 dies de vida
- Amb l'aplicació dels protocols de prevenció (detecció de portadores i profilaxi intrapart) han disminuït les sèpsies neonatals precoces (SNP).
- Entre 1994-2001 un estudi realitzat pel nostre grup va observar una disminució de la incidència per EGB de 1,92/1000 RNV el primer any, passant a 0,26/1000 al final del esmentat estudi. Representant una disminució del 86.1%.
- Des de llavors no s'ha aconseguit disminuir la incidència de sèpsia neonatal precoç per EGB.

**Evolució de la sèpsia neonatal precoç per *Streptococcus agalactiae* en l' àrea de Barcelona (2004-2010). Anàlisis dels errors del compliment del protocol de prevenció.**

*Enferm Infecc Microbiol Clinc* 2014 (en premsa)



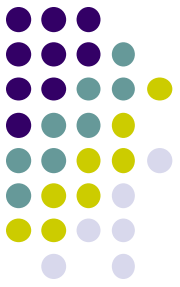
**Giménez M, Sanfeliu I, Sierra M, Dopico E, Juncosa T, Andreu A, Lite J, Guardia C, Sánchez F, Bosch J**

# Objectiu



L'objectiu d'aquest estudi és fer un seguiment de la incidència d'aquesta malaltia en els hospitals participants i analitzar els casos de SNP durant el període 2004-2010 per tal d'identificar els errors del compliment de l'estratègia de prevenció.

# Material i mètodes



- Revisió retrospectiva de tots els pacients amb SNP dels 8 hospitals en el període 2004-2010
- Aïllament del *S.agalactiae*: sang i LCR en nadons de <7 dies
- Es va realitzar l'estudi de sensibilitat antibiòtica i serotipat de les soques aïllades.
- Dades dels pacients: Colonització materna a les 35-37 setmanes  
Factors de risc obstètrics (PP, FIP, RPM)  
Administració profilaxi intrapart (PAI)  
Tipus de part  
Dades del nounat i evolució clínica dels pacients
- N<sup>o</sup> nadons vius de cada hospital



# Resultats I

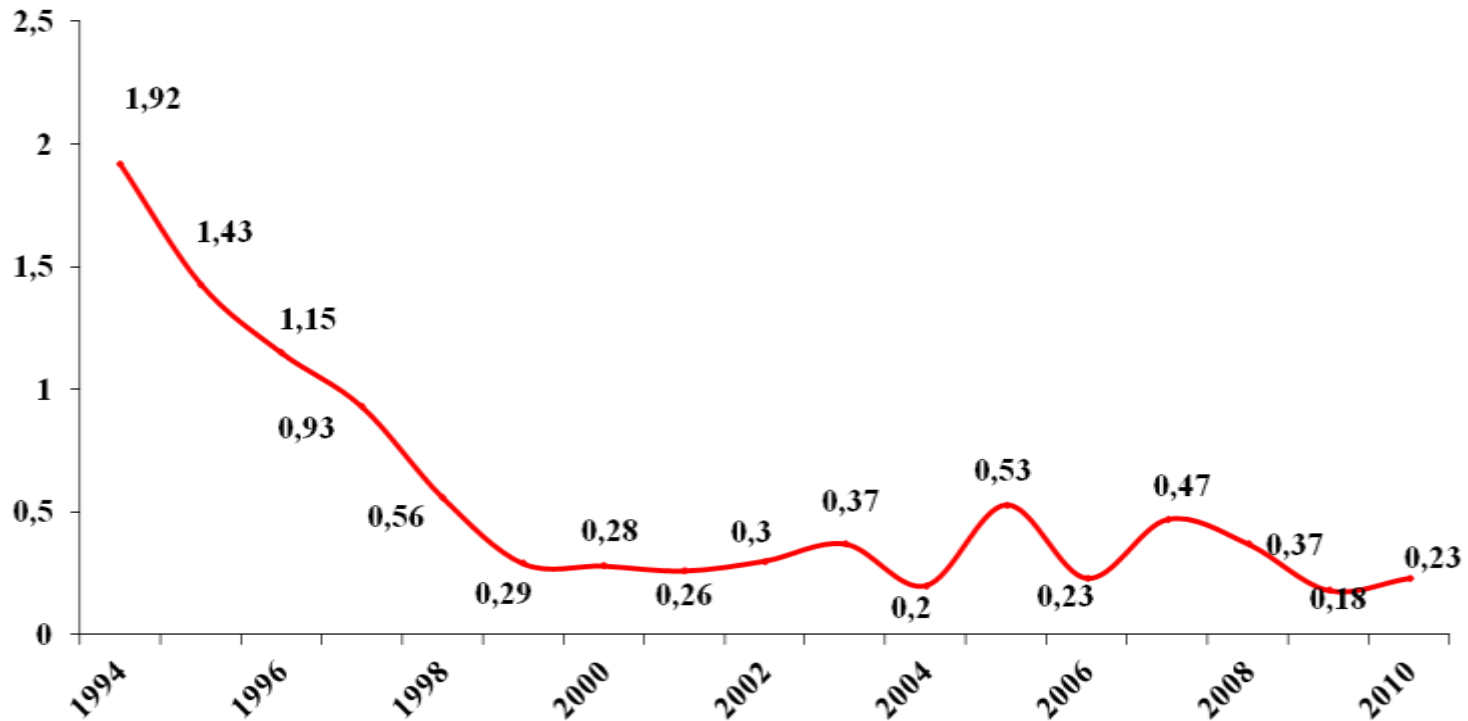


- N° SNP: **49** (48 gestants, un part de bessons)
- N° RNV : **168.277** (7 anys / 8 hospitals)
- Incidència global: 0,29 ‰ RNV
- Aïllament: 43 Sang  
6 Sang + LCR

# Incidència global per 1000 RNV



## Sèpsia precoç



Disminució de la incidència de la sèpsia per EGB (Barcelona 1994-2010). Relació amb les polítiques profilàctiques.

# Resultats (II)

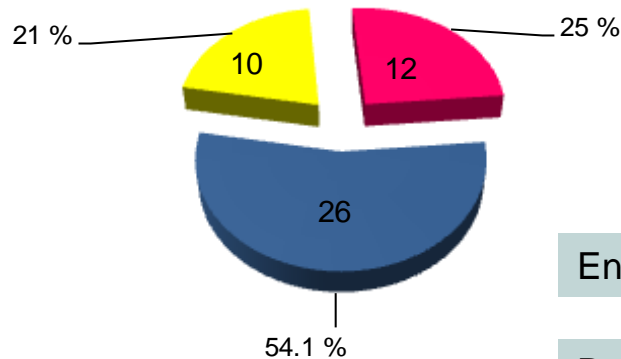


## Colonització VR

- Resultat disponible: 38 gestants (79%)
- No realitzat: 9 gestants, 6 PP, 3 no controlat
- En un cas, no resultat en el moment del part

12 positius (31.5 %)  
26 negatius (68.5%)

■ cultiu negatiu   ■ cultiu no realitzat/no disponible   ■ cultiu positiu



En 14 casos, determinació en laboratoris externs

Dos soques, no hemolítiques ni pigmentades

# Resultats (III)

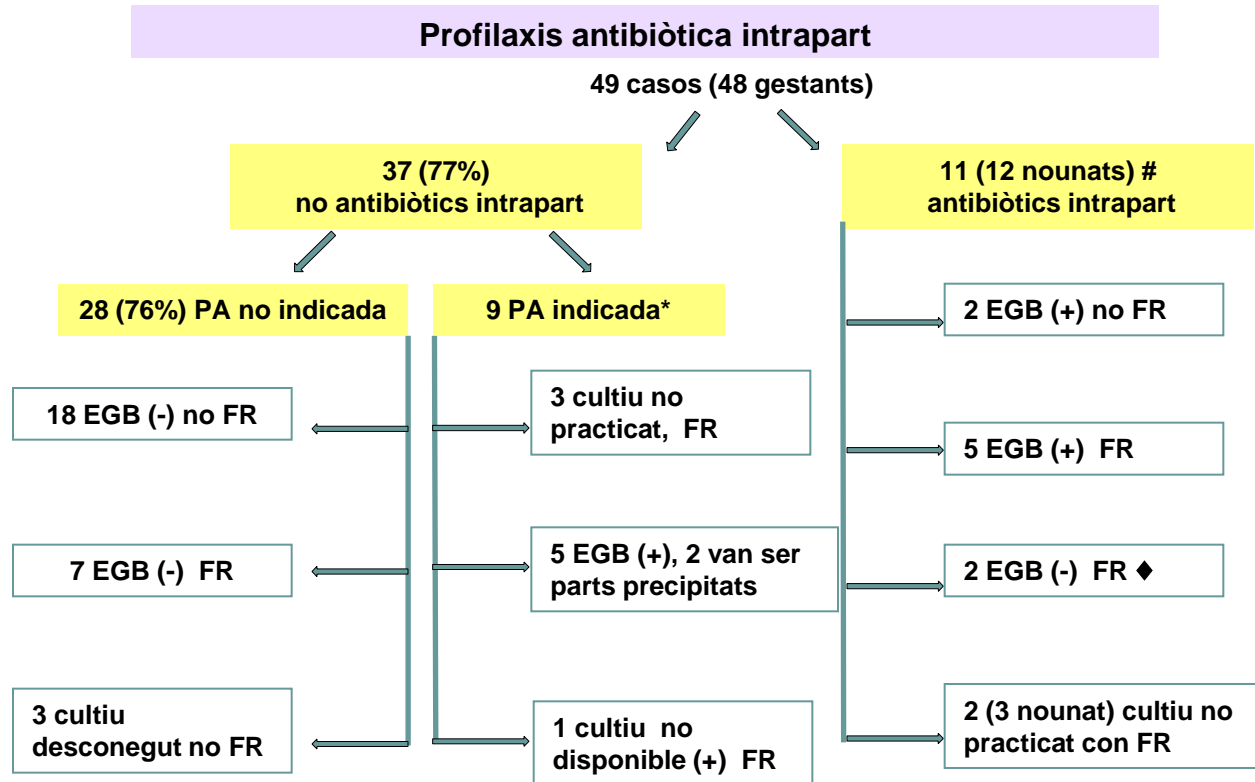
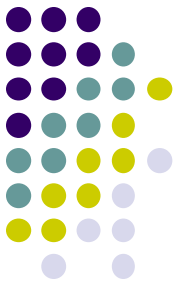


Dades de l'estudi de colonització de les gestants per EGB i factors de risc

	Total (%)
	48
<b>Estudi portadores EGB</b>	
Realitzat	38 (79)
No realitzat	10 (21)
<b>Resultat estudi EGB</b>	
Positiu	12 (32)
Negatiu	26 (68)
<b>Mètodes de detecció en cultiu EGB negatius</b>	
Vaginal +rectal	12
Desconegut	14
<b>Factors de risc materns</b>	
<b>Un factor de risc:</b>	<b>10</b>
Febre intrapart	5
Part prematur	3
Ruptura membranes	2
<b>&gt;1 factor de risc:</b>	<b>10</b>
Part prematur + ruptura membranes	5
Part prematur + febre intrapart	2
Febre intrapart + ruptura membranes	2
Febre intrapart + ruptura membranes + part prematur	1

28 gestants (58.3%), cap factor de risc.

# Resultats (IV)



\* PA indicada i no administrada (24%)

# En 5 casos < 1 h. Abans de l' expulsiu.  
3 casos es va administrar eritromicina i la soca era resistent.

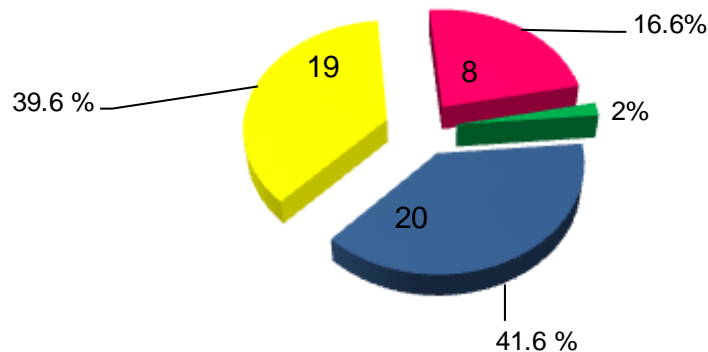
♦ No indicada

# Resultats (V)



## Tipus de Part

■ Cesàrea   ■ Eutòcic   ■ Eutòcic instrumentat   ■ Desconegut



11 (22.9%) de parts prematurs.  
10 edat gestacional  $\leq$  34 setmanes.

## Evolució dels nounats

- 4 èxits, 8.16 % (3 parts). En tres de ells (2 parts) la PA va ser correcta, els dos  $\geq$  2 FR. En l'altre la PA  $<$  1 hora antes de l'expulsiu.
- 45 van evolucionar favorablement

# Resultats (VI)



## Estudi de sensibilitat

➤ 37.5 % de les soques resistents a eritromicina i un 33.3 % a la clindamicina

Serotipat: 34

SEROTIP	Nº SOQUES
III	14
Ia	6
Ib	1
IV	1
V	7
II	3
NT	2

# Comentaris



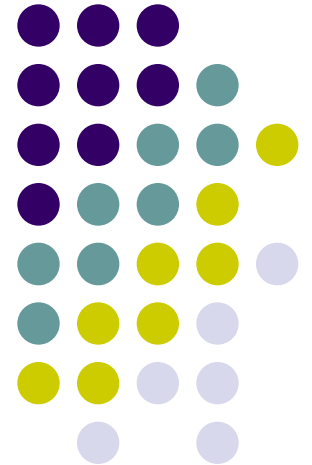
- La SNP per SGB des de 2001 s'ha mantingut estable
- Els nounats prematurs tenen un risc més elevat de desenvolupar SNP per SGB
- En un 58% casos no hi ha factor de risc
- Limitacions i punt de millora
- En un 21% no es disposa de cultius en el moment del part i un 68% els cultius van ser negatius. Un 19% la profilaxis estava indicada però no es va administrar
- Per reduir la SNP i els errors del protocol és necessari un processament ràpid i una metodologia estandaritzada de les mostres i disposar de forma ràpida dels resultats del cultiu, així como assegurar la administració de profilaxis en els casos en que es trobi indicada, especialment en els parts prematurs
- Realitzar antibiograma a les soques de les gestants al·lèrgiques a penicil·lina.
- Les tècniques de PCR es recomanen en gestants quan es desconeix el seu estat de portadores i no presenten FR en el moment del part





# Infecció neonatal tardana per *Streptococcus agalactiae* a l'àrea de Barcelona (1996-2010)

*Enferm Infec Microbiol Clinc 2013 (on line)*



T.Juncosa, C.Guardià, J.Bosch, E.Dopico, I.Sanfeliu, M.Sierra,  
F.Sánchez, M. Giménez, J. Lite, A.Andreu.

# Objectiu



- Analitzar les característiques de la SNT per SGB i l'evolució de la incidència durant un ampli període de consolidació de les mesures de prevenció de la infecció neonatal.

# Material i mètodes (I)



- Revisió retrospectiva de tots els pacients amb SNT dels 8 hospitals
- Aïllament del *S.agalactiae*: sang i/o líquid estèril (LCR, líq.articular ...)
- Dades dels pacients: Colonització materna
  - Factors de risc obstètrics (PP, FIP, RPM)
  - Administració profilaxi intrapart (PAI)
  - Tipus de part
  - Gestacions múltiples
  - Evolució clínica dels pacients
- N<sup>o</sup> nadons vius de cada hospital

# Material i mètodes (II)



- Dos grups 

SNT internes (nascuts en alguns dels 8 hospitals)
SNT externes (nascuts en altres centres)
- Serotipat capsular (GBS Serotipins Kit, Essum, Umea, Suecia)
- Tipificació molecular de 5 soques (PFGE)
- Anàlisi estadístic: model de regressió de Poison.

# Resultats

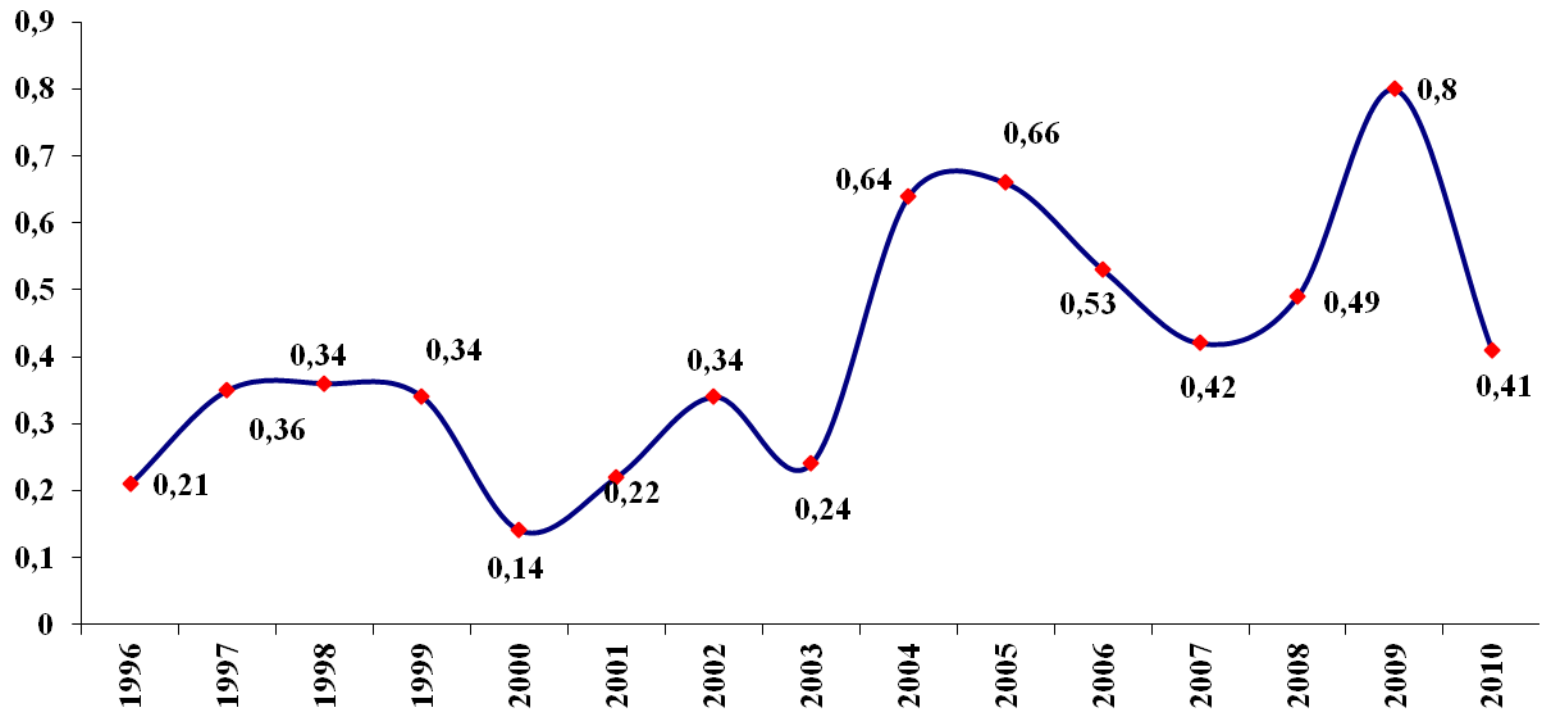


- N° SNT: **143** (92 internes / 51 altres centres)
- N° RNV : **337.263** (15 anys / 8 hospitals)
- 31,33% del RNV de Catalunya
- Incidència global: 0,42 ‰ RNV

# Incidència global per 1000 RNV



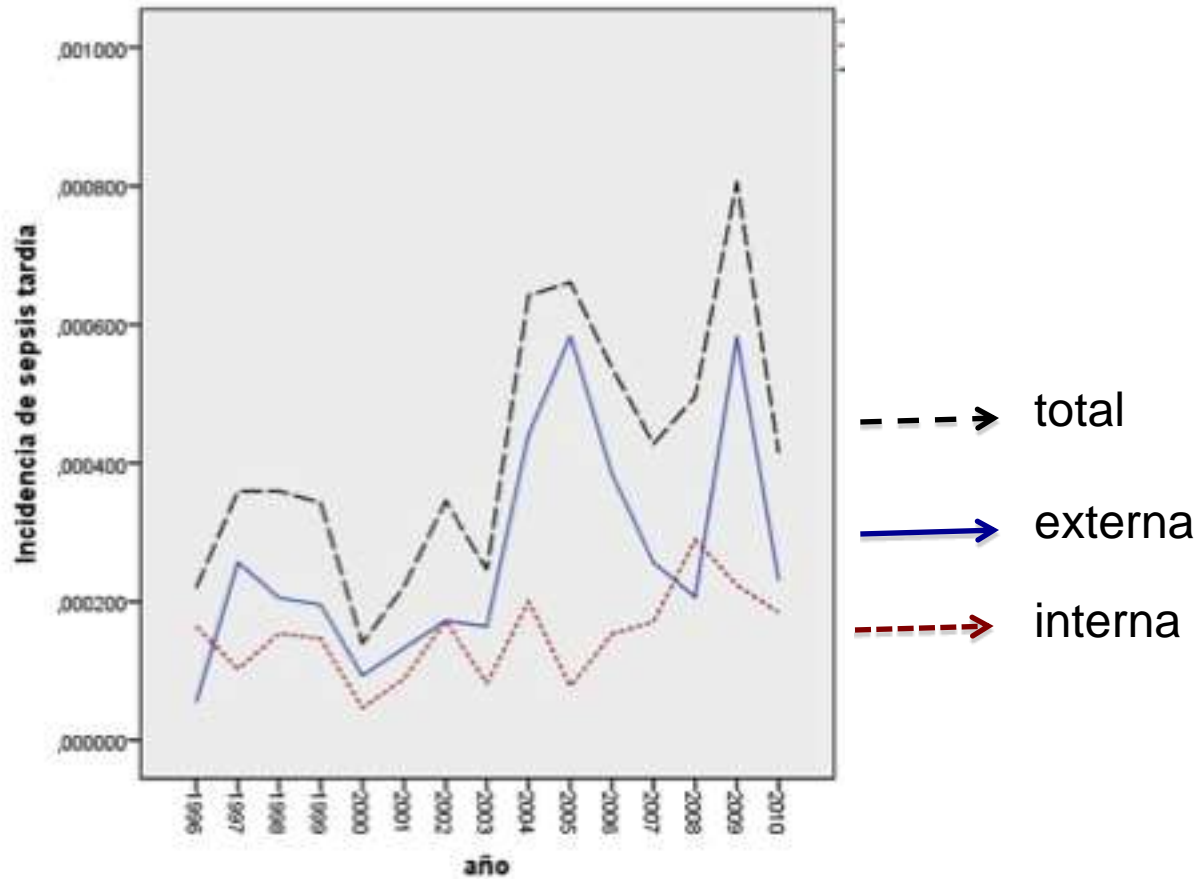
Sèpsies tardanes n=143



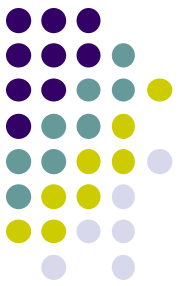
Increment discret però sostingut. Significatiu  $p=0,001$



# Incidència anual de sèpsies tardanes



# Resultats (I)

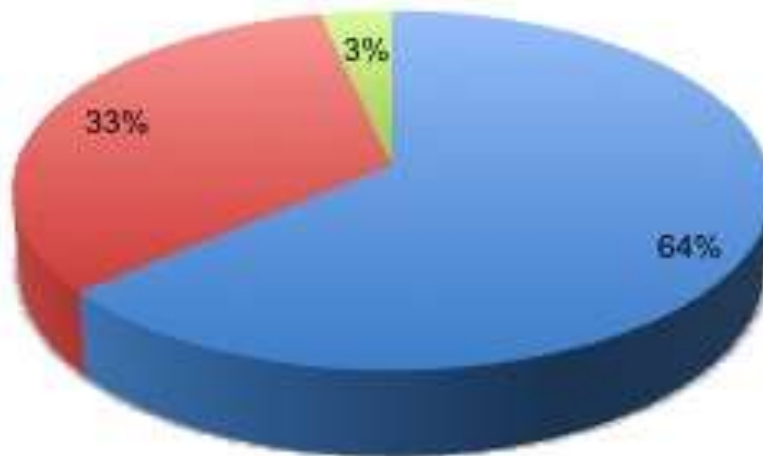




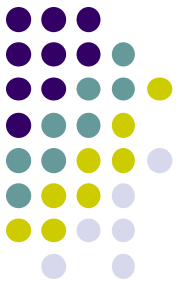
# Resultats (II)



## Clínica



- Sèpsia / Bacterièmia (91)
- Meningitis (47)
- Artritis / Osteomielitis (5)



# Resultats (III)

## Colonització VR

- Realitzat en 92 mares (64%)
  - 49 positius (53,26%)
  - 43 negatius (46,74%)

## Prof. Ant. Intrapart

- Administrada a 50 mares (34,9%) → 11 incompleta
- No administrada a 43 mares (30%)
- Es desconeix en 50 mares (34,9%)

## Tipus de part

- Eutòcic 48 (33,56%)
- Instrumentat 12 (8,39%)
- Cesària 46 (32,16%)
- Es desconeix 37 (25,8%)

# Resultats (IV)



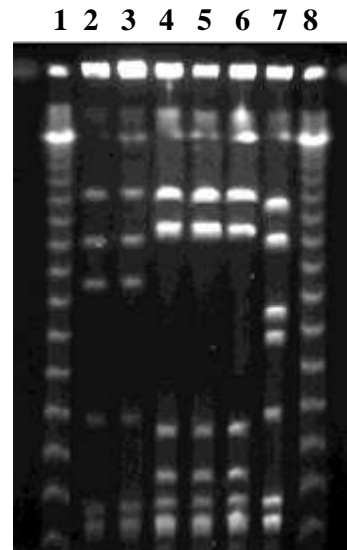
Gestacions múltiples → 10

- 8 parelles: 1 bessó SNT
- 1 parella: 1 bessó SNP (5 dies) i l'altre SNT
- 1 parella: 2 bessons amb SNT (35 i 44 dies) \*

## Recaigudes

- 2 SNT (21 i 30 dies) recaiguda de SNP
- 1 SNT recaiguda de SNT prèvia \*
  - 1<sup>a</sup>) 14 dies de vida
  - 2<sup>a</sup>) 30 dies més tard

\* PFGE demostra la identitat de les dues soques



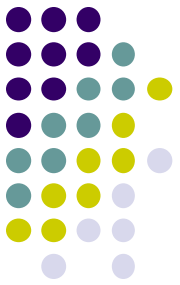
PFGE: Carriles 1 y 8: marcador de peso molecular.

Carril 7: Cepa de EGB sin relación con las del estudio

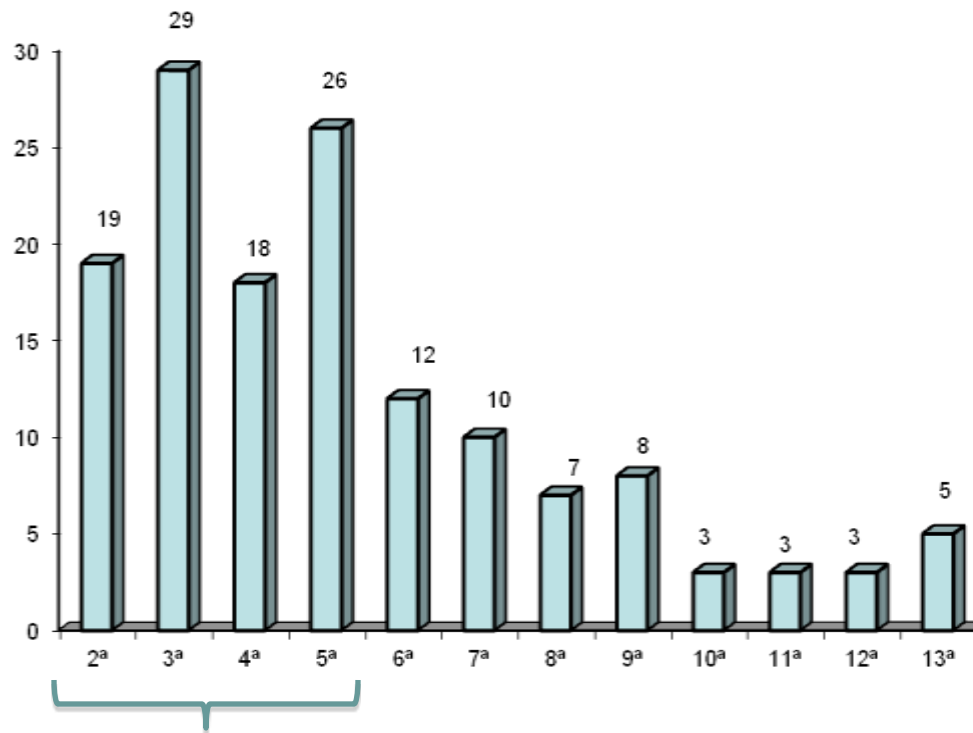
CASO 1: carril 2 y 3, EGB aislados en los hemocultivos de la primera y segunda gemela respectivamente

CASO 2: carril 4 EGB aislado en frotis vagino-rectal materno; carril 5 y 6 EGB aislado en hemocultivos en primera sepsis y en la recaída respectivamente.

# Resultats (V)



Setmana d'aparició dels primers símptomes clínics



63,33%

# Resultats (VI)



Infeccions nosocomials → 4

Pacients ingressats des del naixement

- 2 prematuritat
- 1 neuroblastoma renal
- 1 hidrocefalia

Els símptomes clínics es van manifestar entre els 16 i 56 dies de vida.

## Evolució

- Favorable: 136 (95,1%)
- Seqüeles neurològiques importants: 3 meningitis (2,09%)
- Èxitus: 4 (2,8%) → 3 meningitis (1 cardiopatia + Sd. Down)  
→ 1 sèpsia

# Resultats (VII)



Serotipat

→ 87 soques

LCR: 25  
Sang: 62

SEROTIP	Nº SOQUES
III	63
Ia	14
Ib	5
IV	2
V	2
II	1

No hi ha hagut diferències en la distribució de serotips i les soques aïllades en sang o LCR.

# Discussió (I)



- 1) Les mesures de cribatge de les gestants portadores i l'aplicació de la PAI no han tingut una repercussió positiva en les SNT per EBG.
- 1) Es detecta una tendència a l'increment de les SNT (discordància amb la bibliografia)  
Bauserman MS, Laughon MM... Pediatric Infect Dis J 2013;32:208-12.
- 2) La proporció de meningitis, sèpsies i infeccions osteoarticulares és comparable a la de la bibliografia revisada d'altres àrees geogràfiques.  
Jordan HT, Farley MM .... Pediatr Infect Dis 2008;27:1057-64.  
Recordem → Sepsis: 63,6% / meningitis: 32,8% / artritis/osteomielitis: 3,5%
- 3) Percentatges similars de mares colonitzades amb les que van tenir el cultiu VR negatiu (53 vs 47%)

# Discussió (I)



- 5) N<sup>o</sup> similar de mares que van rebre PAI i les que no en van rebre (53,8 vs 46,2%)
- 6) Destacar que 43,4% nadons van nèixer per cesària.  
*Es desconeix quantes mares tenien les membranes íntegres.*
- 7) Destacar que el 35,9% del nadons eren prematurs.  
*L'antecedent de prematuritat està més associat a la SNP.*
- 8) Només en 2 parelles de les 10 bessonades els 2 bessons van estar infectats
- 9) Baixa mortalitat (2,8%). Inferior als treball revisats (4,3-9,4%).  
Edmon KM, Korstalioudaki C ..... Lancet , 2012; 379:547-56.
- 10) Prevalença dels serotips Ia i III tant en mostres maternes com de nadons



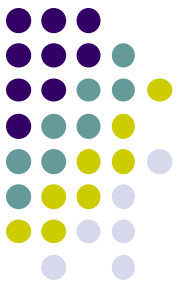
# Conclusions



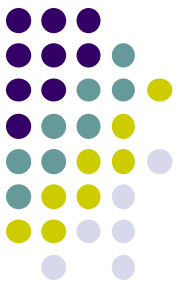
- **Com** i **quan** es produeix la infecció tardana és complex, pot tenir lloc per transmissió vertical, horitzontal després del part o comunitari.
- Poden intervenir factors de les soques (**determinants de virulència**) o del hoste (immunosupressió o **nivells insuficient d'Ac. anti-EGB**). L'absència d'ac. materns s'ha descrit com un factor de risc per la infecció neonatal.
- Una futura vacuna que assegurés un nivell protector d'ac actualment en fase d'investigació, seria útil tant per prevenir les formes precoces com les tardanes.

# Activitats del grup

## *Streptococcus agalactiae*: Caracterización molecular de su virulencia y su aplicación al diagnóstico precoz de la infección perinatal .



- FIS: Expedient N° PI13/00127
- Investigadora principal: Sara Maria soto González (CERSIB, Barcelona)
- Equip investigador:
  - Hospital Clínic, Barcelona
  - Hospital Parc Taulí, Sabadell.
  - H.Sant Joan de Déu, Esplugues.
  - Catlab, Viladecavals.
  - H. Vall d'Hebron, Barcelona.



- Participació en la sessió de l'Acadèmia del 11/12/2014

“Infeccions perinatales per VHB, Toxoplasma i *S.agalactiae*.  
Cal millorar els protocols de prevenció? ”

Moderador: Dr. Carlos Rodrigo (Servei de Pediatria. Unitat de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol)

Ponents: Dra Anna Suy (Servei de Ginecologia i Obstetrícia. Hospital Vall d'Hebrón), Dr. Wifredo Coroleu (Servei de Pediatria, Unitat neonatal. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), **Dra. Cèlia Guardià (Laboratori Barcelonès Nord i Vallès Oriental)**