

Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B *Streptococcus* Infection

Miren B. Dhudasia, MBBS, MPH,^{*,†} Dustin D. Flannery, DO, MSCE,^{*,†‡} Madeline R. Pfeifer, BS,^{*}
Karen M. Puopolo, MD, PhD^{*,†‡}

^{*}Division of Neonatology and [†]Center for Pediatric Clinical Effectiveness, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

[‡]Department of Pediatrics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA

NeoReviews[™]
AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS



Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B *Streptococcus* Infection

Miren B. Dhudasia, Dustin D. Flannery, Madeline R. Pfeifer and Karen M. Puopolo
NeoReviews 2021;22:e177
DOI: 10.1542/neo.22-3-e177

Interno Pablo Delgado

Docente Dr. Gerardo Flores

Junio 2021

En 2019-2020 AAP y ACOG publicaron guías separadas pero alineadas para las estrategias de prevención y manejo para embarazadas y recién nacidos en riesgo de desarrollar la enfermedad por EGB. Juntos, estos documentos reemplazan la guía CDC 2010.

SGB

- Gram (+) facultativo → microbioma gastrointestinal y genitourinario.
- USA: 10-30% de las mujeres están colonizadas.
- Causa mas común de sepsis precoz (45-50% $\geq$ 37 semanas, 15-25% en RNPT)
- El 50% de todos los RN de mujeres colonizadas con GBS, se colonizarán ellos mismos durante el parto en ausencia de medidas preventivas, y de ellos, 1-2% desarrollarán una enfermedad invasiva.
- Incidencia de sepsis precoz ha declinado con la profilaxis ATB intraparto. Pero la incidencia de sepsis tardía se ha mantenido.

Sepsis Precoz:

- Cultivo (+) SGB (sangre, LCR, sitios estériles).
- Desde el nacimiento hasta los 6 días de vida.
- Transmisión vertical por madre colonizada (parto, RPM), vía ascendente (útero, liquido amniótico).
- Clínica: bacteriemia sin foco en la mayoría de los casos, meningitis (10%).

Sepsis Tardía:

- SGB (+) desde los 7-89 días de vida.
- Patogénesis debatible: invasión de sitios estériles desde colonización nasofaríngea o GI.
- Transmisión vertical u horizontal.
- Clínica: meningitis (30%), hueso, articulaciones, tejidos blandos.

GUÍA OBSTÉTRICA ACTUALIZADA

Bases → ATB profilaxis intraparto disminuyen la aparición de sepsis precoz a través de:

- Disminución temporal de la carga bacteriana materna.
- Prevención de la colonización de superficies y mucosas del feto/RN.
- Alcanzan concentraciones séricas sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM).

Han demostrado reducir rápidamente la colonización vaginal por SGB

Penicilina
Ampicilina
Cefazolina
Clindamicina
Vancomicina

Pueden atravesar rápidamente la placenta

Excreción por riñones fetales

Concentración ATB por sobre CIM en:
Líquido amniótico
Sangre del cordón
Sangre fetal

Se logra un beneficio óptimo cuando se administra penicilina, ampicilina o cefazolina al menos 4 horas antes del parto.

Screening:

- Nueva recomendación ACOG 2020: cribado prenatal de rutina entre las 36 0/7 y las 37 6/7 semanas de gestación en lugar de a partir de las 35 0/7 semanas de gestación.
- La colonización por GBS de la flora gastrointestinal y genitourinaria materna es transitoria y cambiante.
- La correlación entre el resultado del cultivo y el estado de colonización, es mejor mientras mas cerca del parto se tome el cultivo.
- La correlación disminuye de modo que los resultados de cultivo (-) se consideran poco fiables si se realizan más de 5 semanas antes del parto.

ACOG 2020 también recomienda el uso del test NAAT para la detección de SGB.

TABLE 1. Summary of ACOG 2020 Recommendations

Pregnant women should be screened for GBS colonization by vaginal-rectal culture

- Between 36 0/7 and 37 6/7 weeks of gestation
- With onset of labor <37 0/7 weeks' gestation with or without preterm ROM
- With occurrence of preterm, prelabor ROM
- If they remain pregnant >5 weeks after a prior negative GBS culture

Indicaciones profilaxis ATB intraparto:

- Nueva recomendación ACOG 2020: mujer que se presenta en trabajo de parto con un estado actual de EGB desconocido si se sabe que ha tenido colonización por EGB en un embarazo anterior, antes del desarrollo de factores de riesgo de infección intraparto.
- Evidencia demuestra que las mujeres colonizadas por SGB durante el embarazo tienen 50% de probabilidad de colonización en el siguiente embarazo

Pregnant women should be administered IAP in labor

- If colonized with GBS as identified on antenatal culture
- With GBS bacteriuria during current pregnancy
- With history of a previous infant with GBS disease
- With positive intrapartum NAAT result
- At ≥ 37 0/7 weeks' gestation with unknown GBS status; or with negative GBS status obtained > 5 weeks prior; or with negative intrapartum NAAT result *if* maternal temperature $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) *or* ROM ≥ 18 hours occurs during labor
- At ≥ 37 0/7 weeks' gestation with unknown GBS status, IAP may be considered if woman is known to have been GBS positive in prior pregnancy
- At < 37 0/7 weeks' gestation with unknown GBS status

Notes: Standard obstetric antibiotic regimens for preterm, prelabor ROM should include coverage for GBS IAP if GBS status is unknown or positive. Women undergoing planned cesarean delivery before the onset of ROM or labor do not require GBS IAP regardless of GBS status

Test de alergia a la penicilina:

- 10% de las embarazadas tienen antecedentes no confirmados de alergia a la penicilina.
- Si se hace un test de alergia cutáneo, se descarta hasta el 90% de estos casos.
- **ACOG 2020 confirma la seguridad de las pruebas cutáneas durante el embarazo y respalda su uso para todas las mujeres embarazadas con antecedentes de alergia no confirmados.**

Vancomicina:

- ATB de último recurso en mujeres con alto riesgo de alergia a la penicilina y con SGB resistente a clindamicina.
- La información respecto a la farmacocinética y farmacodinamia transplacentaria es contradictoria.
- **ACOG 2020 recomienda cambios en la administración de vancomicina a mujeres embarazadas, incluido el uso de dosis basadas en el peso, administradas a intervalos más cortos para optimizar la transferencia transplacentaria de fármacos.**

IAP Regimens

- Penicillin G: Preferred
- Ampicillin: Acceptable alternative to penicillin G
- Cefazolin: Women with low-risk penicillin allergy^a
- Clindamycin: Women with high-risk penicillin allergy^a if colonizing isolate is susceptible to clindamycin
- Vancomycin: Women with high-risk penicillin allergy^a if colonizing isolate is resistant to clindamycin **or** susceptibility is unknown

^aAllergy testing is safe during pregnancy and may be beneficial for all women reporting penicillin allergy.

ACOG 2020 aborda directamente la colonización por GBS y las intervenciones obstétricas:

- Barrido de membranas
- Maduración cervical mecánica
- ROM artificial
- Exámenes vaginales
- Monitoreo intrauterino
- Inmersión en agua durante el parto

ACOG 2020 señala que los datos generales y específicos para informar los riesgos relativos de estos procedimientos en mujeres con GBS positivo (vs GBS negativo) son limitados, y aconseja que cada uno de ellos se lleve a cabo según lo indicado clínicamente, con la administración de la profilaxis ATB intraparto adecuada.

GUÍA NEONATAL ACTUALIZADA

Bases:

- Las recomendaciones anteriores para la evaluación del RN se centraron en el uso categórico de factores de riesgo específicos únicos y no distinguieron entre recién nacidos a término y prematuros.
- Este enfoque se ha asociado con altas tasas de pruebas de laboratorio y de administración empírica de antibióticos.
- La guía AAP 2019 aborda a los RN que nacen a las 34 6/7 semanas o menos y a las 35 0/7 semanas o más de gestación por separado, en consonancia con la guía emitida por la AAP en 2018 con respecto a todas las causas bacterianas de sepsis de inicio precoz.

Corioamnionitis como factor de riesgo de sepsis de inicio precoz:

- Confiere elevado riesgo de infección, pero confirmar el diagnostico es difícil.
- Diagnostico confirmado:
 - Análisis y/o cultivo de liquido amniótico
 - Estudio histopatológico de la placenta.
- Sospecha diagnostica:
 - Una sola temperatura materna intraparto $> 39^{\circ}\text{C}$.
 - Temperatura materna $> 38^{\circ}\text{C}$ + leucocitosis materna, descarga cervical purulenta o taquicardia fetal.
 - Temperatura materna $> 38^{\circ}\text{C}$ sin signos asociados.
- AAP 2019 considera la temperatura materna intraparto más alta en los algoritmos de evaluación de riesgos recomendados entre los RN nacidos a las 35 0/7 semanas de gestación o más
- Entre los nacidos $< 34\ 6/7$ semanas, AAP 2019 usa el término "cualquier preocupación por una infección intraamniótica" porque los signos y síntomas pueden ser sutiles y complejos entre las mujeres con riesgo de parto prematuro.

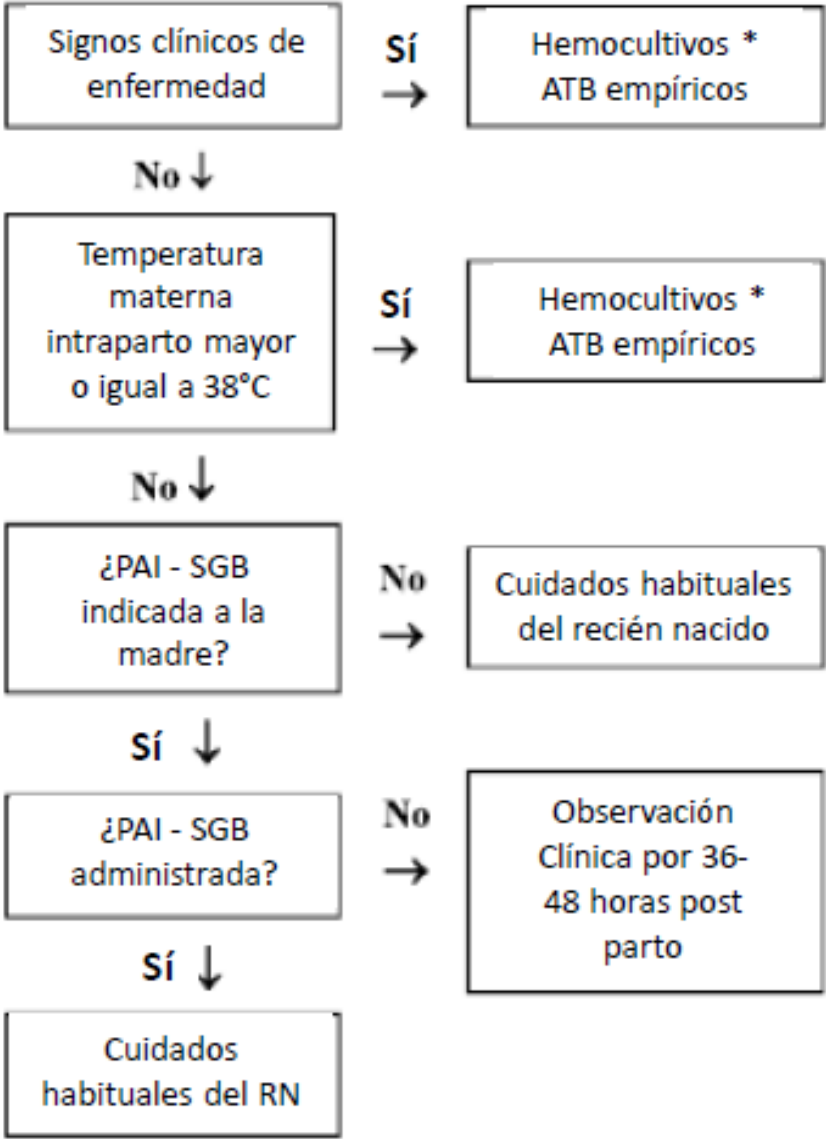
ESTRATEGIAS PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEPSIS DE INICIO PRECOZ EN RN $\geq$ 35 SEMANAS

AAP 2019 aconseja adoptar 1 de los 3 siguientes enfoques:

- ✓ Categorical Risk Assessment (Evaluación de riesgo categórico)
- ✓ Multivariate Risk Assessment (calculadora de riesgo de sepsis precoz)
- ✓ Risk Assessment Based on Enhanced Observation (Evaluación de riesgos basada en observación mejorada)

A

Asesoría de Categorización de Riesgo



Categorical Risk Assessment

- Thresholds for risk factors are used to identify infants at increased risk
- Risk factors include
 - o Signs of newborn clinical illness (no guidance provided; determine details locally)
 - o Maternal intrapartum temperature $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
 - o Inadequate IAP in a GBS-colonized mother
- Blood culture and empiric antibiotics recommended for infants with signs of clinical illness or maternal intrapartum temperature $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$
- Clinical observation for 36–48 hours after birth recommended for infants born in the setting of inadequate IAP in the absence of other risk factors

Ventaja: este enfoque es familiar para la mayoría de los médicos neonatales y se ha estudiado ampliamente.

Desventaja: Está limitado por una discriminación deficiente y un uso más amplio de antibióticos empíricos en comparación con otros enfoques.

Multivariate Risk Assessment (Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator)

- Available at <https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org>
- Calculator combines factors known at birth with newborn clinical condition to provide estimated risk of early-onset infection
- Factors considered:
 - o Gestational age at birth
 - o Highest maternal intrapartum temperature
 - o Duration of ROM
 - o Maternal GBS status
 - o Type and duration of IAP (clindamycin and vancomycin given for any duration should not be considered adequate IAP)
 - o Newborn clinical condition (detailed guidance is provided)
- Website provides recommended clinical actions (enhanced observation, blood cultures, empiric antibiotics) at different levels of estimated risk
 - o Evolving clinical condition can be used to update the risk estimates over the first 6-12 hours after birth
 - o Centers may use these recommendations or locally determine actions at specific levels of risk

Ventajas: ha sido validada prospectivamente en grandes cohortes de recién nacidos. Proporciona un manejo mas individualizado y menor uso de antibióticos empíricos.

Desventaja: requiere que los centros desarrollen un sistema de trabajo para el cálculo del riesgo y la observación del recién nacido.

Observación mejorada

Signos clínicos de enfermedad

Sí
→

Hemocultivos *
ATB empíricos

No ↓

Temperatura materna
intraparto mayor
o igual a 38°C o
PAI – SGB
indicada
inadecuadamente

Sí
→

- Examen físico y control de signos vitales seriado durante 36-48 hrs
- Hemocultivos y ATB empíricos si el paciente desarrolla signos clínicos de enfermedad.

No ↓

Cuidados habituales del RN

Risk Assessment Based on Enhanced Observation

- Risk factors include

- o Signs of newborn clinical illness (no guidance provided; determine details locally)

- o Maternal intrapartum temperature $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

- o Inadequate IAP in a GBS-colonized mother

- If infant has signs of clinical illness, empiric antibiotics are administered

- In all other cases, regardless of the risk factors and circumstance of birth and IAP, infants are followed by close, serial clinical assessment and administered empiric antibiotics if signs of illness develop

RN se clasifican en riesgo o sin riesgo de infección SGB.

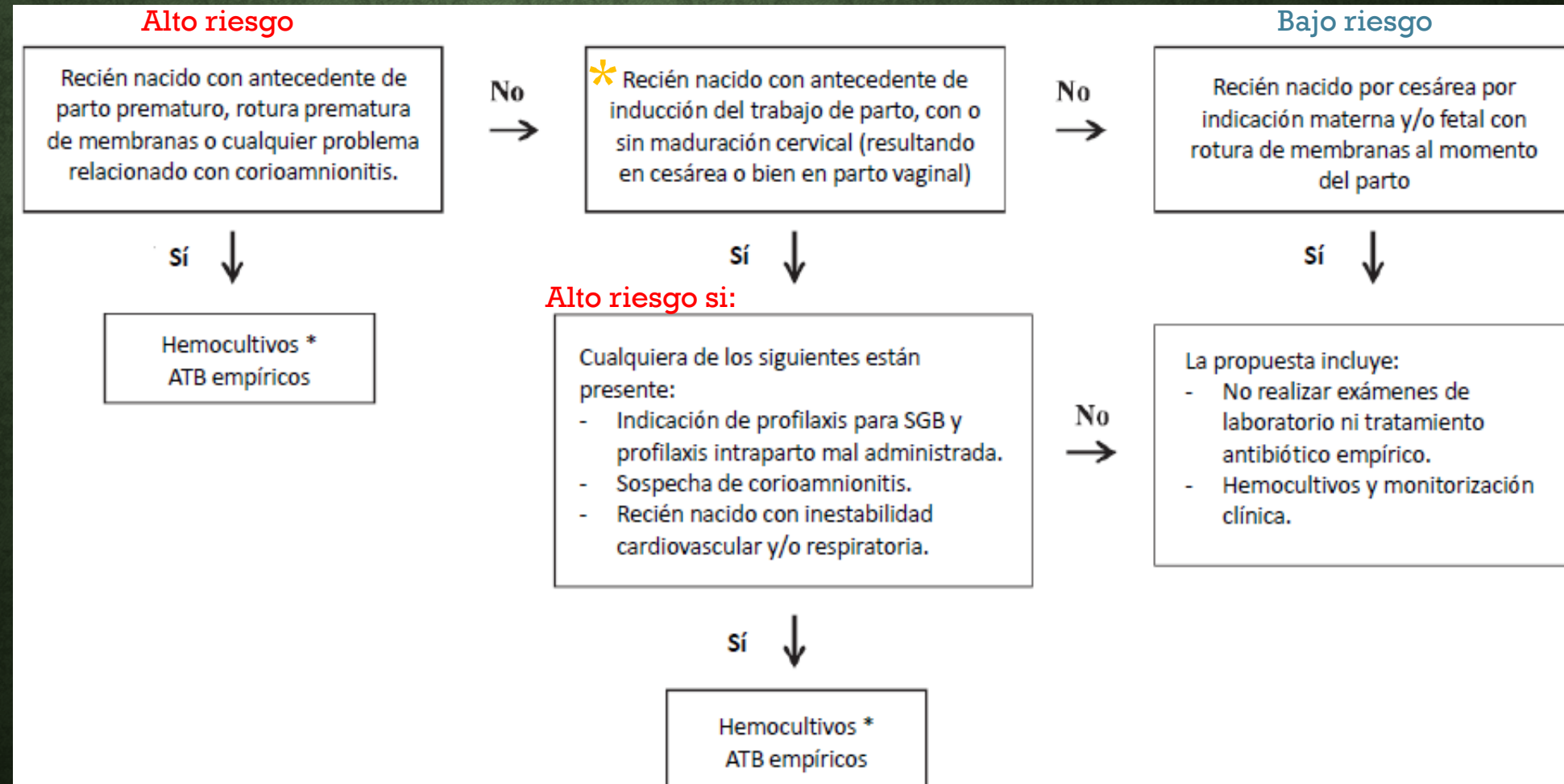
Ventaja: potencial baja tasa de administración de ATB empíricos.

Desventaja: definir “enfermedad clínica”, desarrollar sistema de evaluaciones seriadas.

ESTRATEGIAS PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEPSIS DE INICIO PRECOZ EN RN < 35 SEMANAS

Categoriza el riesgo según las características del parto.

* Aunque no exista infección materna, están sujetos a los riesgos del trabajo de parto y del parto vaginal.



TERAPIA ATB EMPÍRICA

- Ampicilina + aminoglucosido es la principal terapia recomendada para sepsis de inicio precoz → SGB mantiene susceptibilidad a B-lactamicos.
- Considerar terapia de mas amplio espectro en sospecha de resistencia a la ampicilina, especialmente en pacientes críticos o RN de bajo peso al nacer.
- Sepsis tardía: 8-28 días de edad → ampicilina + ceftazidima
29 – 90 días de edad → ampicilina + ceftraxiona
- La terapia ATB en hospitalizados > 72 horas de vida debe guiarse por la microbiología local, su sensibilidad y factores de riesgo.

} Agregar vancomicina si sospecha meningitis