

Vacuna contra el estreptococo del grupo B

Julio 2004

Autores: José García-Sicilia López

Felix Omeñaca Teres

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Palabra clave: Otras vacunas

[[Descargue el tema del mes en pdf](#)]

Introducción

A principio de los años 70, la infección neonatal por el estreptococo del Grupo B (SGB) se destaca como principal causa de morbilidad, con una mortalidad que llega a alcanzar el 50%. La prevención antibiótica intraparto, que se ha ido sistematizando durante la década de los 90, ha conseguido evitar gran parte de esta patología.

No obstante, pese a la generalización de la profilaxis perinatal siguiendo las recomendaciones consensuadas, en los EEUU, por los "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC), el "American College of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG) y la "American Academy of Pediatrics" (AAP) en 1996, revisadas y actualizadas recientemente, la enfermedad invasora neonatal por EGB sigue siendo prevalente, aunque su mortalidad haya descendido a cifras aproximadas al 4%, debido a los avances terapéuticos en neonatología.

La inmunización de mujeres en edad fértil, con una vacuna segura y eficaz, podría ser la solución definitiva a este

problema pediátrico.

Microorganismo causal

El SGB es una bacteria de la familia *Streptococcaceae*, compuesta por más de 30 especies, perteneciendo a la especie *Streptococcus agalactiae*. Son cocos Gram positivos, que se agrupan en cadenas o en parejas, no forman esporas y producen β -hemólisis (hemólisis total) en agar-sangre.

Común a todos los SGB es el antígeno específico de grupo: antígeno B de la clasificación serológica de Lancefield, polisacárido complejo de la pared celular que carece de capacidad inmunógena. Los otros carbohidratos que forman el principal componente de la superficie del SGB (la cobertura polisacarídica tipo-específica), son los polisacáridos capsulares. Por sus diferencias antigénicas se han identificado 9, hasta el momento, permitiendo la diferenciación de otros tantos serotipos, los: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII.

Incrustadas en esta cápsula hidrocarbonada se encuentran las proteínas de membrana. Estos antígenos proteicos, con capacidad inmunógena, se expresan de forma variable por los distintos serotipos. Entre ellas se encuentran el complejo proteico c (con las subunidades α y β), una proteína α -x, la proteína R (con sus especies 1, 2, 3 y 4) y la α -R, la proteína Rib y la inmunógena de superficie Sip "surface immunogenic protein", así como la C5a peptidasa, además de otras no bien definidas.

Estos gérmenes sintetizan factor CAMP, desoxirribonucleasa, hialuronidasas, proteasas, neuraminidasas, glutamil sintetasa, α enolasa, etc, que condicionan su virulencia.

Epidemiología

El tracto gastrointestinal es el reservorio natural del SGB, desde donde puede producirse la colonización vaginal, principalmente en adolescentes y mujeres sexualmente activas, en porcentajes que varían entre el 5% y el 40%, en relación a factores como edad, demográficos e incluso raciales, pudiendo ser portadoras asintomáticas de forma transitoria, crónica o intermitente. Puede, en cualquier caso, formar parte de la flora común de uretra, recto y faringe, en ambos sexos.

La prevalencia y distribución de los serotipos han ido variando a lo largo del tiempo y también en relación con la edad, distribución geográfica y localización de la invasión. A principio de los años 90, los serotipos Ia, Ib, II y III eran los responsables de la mayoría de enfermedades invasoras en neonatos, fundamentalmente el tipo III.

Posteriormente se han ido comprobando cambios de prevalencia, incluso en el mismo ámbito geográfico. También se han comprobado diferencias, entre los hallazgos en el cribado de embarazadas y los serotipos aislados en neonatos con infección a SGB, dentro de una población homogénea sometida a factores idénticos, por lo que no siempre debe haber relación entre prevalencia materna y virulencia contra el recién nacido.

Los datos actuales de prevalencia en colonización y enfermedad invasora, con variaciones entre las distintas publicaciones, podrían resumirse en:

- el 98% de enfermedad invasora en Europa y América está causado por los serotipos Ia, Ib, II, III y V, distribuyéndose por orden de frecuencia: Ia (20-40%), III (30%), el emergente V (15%, en adultos 30%), Ib (5-10%) y II (2-3%).
- en África, estudios realizados en Zimbabwe con un intervalo de 2 años aproximadamente, nos muestra distinta prevalencia y como esta ha variado

cronológicamente, con una distribución: III (41,8%?47,7%?), V (37,4%?23%?), Ia (11%?17%?), Ib (3,3%), IV (3,3%) y II (1%). Aunque, globalmente, también aquí, son los mismos serotipos Ia, Ib, II, III y V, los causantes de prácticamente el 95% de enfermedad grave neonatal por SGB.

- en Japón, sin embargo, se ha comprobado una prevalencia de los serotipos VI y VIII.

En cuanto a las proteínas de membrana, según los datos de que disponemos, se expresan por los diferentes serotipos tal como se resume en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Proteínas de membrana y serotipos de *Streptococcus agalactiae*

PROTEÍNA DE MEMBRANA		SEROPTIPOS							
		Ia	Ib	II	III	IV	V	VI	VII
c		~ 100%	~ 100%	~ 50%	< 5%	~ 100%			
R	4				92 %				
	3					84%			
R-like		x		x			x		
Rib-like							x		
Sip		x	x	x	x		x	x	
a-like							x		
C5a peptidasa		PRÁCTICAMENTE TODOS. REACCIONES CRUZADAS HETERÓLOGAS							

Todos estos datos están adquiriendo actualmente gran importancia para la formulación de posibles vacunas. Es de sospechar que, en un futuro, cambiarán los patrones de prevalencia y asistiremos a la emergencia de nuevos serotipos, sin que en esto influyan las recomendaciones de profilaxis antibiótica intraparto, aunque si podría favorecerlo, teóricamente, la inmunización sistemática con potenciales vacunas de los serotipos prevalentes.

La tasa de incidencia de enfermedad invasora neonatal por SGB oscilaba, según datos estadísticos muy variables, en 2-4 por 1000 recién nacidos vivos (RNV), manifestándose en la primera semana de vida en aproximadamente 1-3 % RNV, o más tardíamente en 0,7-1,5 % RNV, con una mortalidad que llegaba a alcanzar el 50%.

Actualmente, con el uso generalizado de la antibioterapia profiláctica intraparto, los casos de comienzo precoz han disminuido casi en un 70% (1-0,5 % RNV) y la mortalidad, por las mejoras terapéuticas neonatales, a tan solo un 4%.

La incidencia, poco frecuente, de enfermedad invasora en púerperas también ha disminuido en un 21%. No obstante, dichas medidas preventivas no han tenido impacto en la incidencia y gravedad del proceso en pretérminos, o sobre la tasa de enfermedad de comienzo tardío ni en la, difícil de evaluar, patología prenatal derivada de la colonización, así como sobre la morbi-mortalidad en adultos no gestantes. Pese al importante descenso global, el SGB sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad neonatal.

Manifestaciones clínicas

El potencial invasor del SGB puede originar múltiples manifestaciones patológicas. En la embarazada colonizada, habitualmente asintomática, la diseminación vaginal ascendente puede provocar la rotura precoz de membranas por diversos mecanismos, originando infección intraútero que, dependiendo de su intensidad, puede provocar parto prematuro, corioamnionitis e incluso muerte fetal o, si el parto llega a desarrollarse, enfermedad invasora postnatal inmediata en el neonato.

Durante un parto vaginal normal, el 50% de recién nacidos de madres portadoras se contaminan y solo el 1-2%, de estos infectados por transmisión vertical, desarrollará infección sintomática precoz, siendo más frecuente la colonización asintomática de piel y mucosas.

Además se calcula que un 6% de neonatos colonizados lo son por vía horizontal, durante su estancia en la maternidad; bien a través de la madre o por otros contactos, pudiendo desarrollar una enfermedad de comienzo tardío.

El 74% de enfermedad neonatal de comienzo precoz y el 56% de comienzo tardío acontecen en recién nacidos a término, lo que parece estar condicionado por diversos factores entre los que destacan; la ausencia de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular tipo-antigénico, preexistentes en la madre (en la que alcanzan sus niveles más elevados a partir de los 30 años, siendo muy bajos en menores de 20 años) y transferidos transplacentariamente, la activación del complemento y la opsonofagocitosis por polimorfonucleares circulantes y macrófagos tisulares, además de determinadas características inherentes al propio microorganismo, como el grosor de la cápsula y otros factores potenciales de virulencia.

No obstante, la incidencia de la enfermedad es proporcionalmente mayor en prematuros, seguramente debido a que hasta las últimas semanas de gestación no se produce un transporte transplacentario eficaz de anticuerpos maternos.

Entre el 2-4% de gestantes portadoras pueden presentar infección del tracto urinario por SGB durante el embarazo. Con frecuencia la fiebre intraparto está relacionada con infección por SGB, aunque es más raro que presenten clínica grave de origen invasor. La capacidad invasora del SGB también se manifiesta de modo oportunista, con cierta frecuencia, en adultos colonizados que arrastran alguna forma de inmunocompromiso.

Los cuadros más graves son los derivados de la invasión del germen a medios normalmente estériles (**Tabla 2**). Podríamos distinguir 3 apartados generales:

– **Durante la gestación:**

- en la gestante: bacteriuria / infección urinaria por SGB.
- en el fruto del embarazo: difícil evaluar que porcentaje de partos pretérminos, abortos espontáneos y mortinatos están causados por SGB en ausencia de sintomatología materna y con el único dato de los hallazgos bacteriológicos de superficie del producto del embarazo, o los frotis recto-vaginales de la gestante. En cualquier caso puede ser frecuente:
 - la rotura prematura de membranas / parto prematuro, generalmente con infección grave neonatal inmediata.
 - la muerte fetal intraútero

– **Durante el parto:**

- en la parturienta: fiebre y bacteriemia. Raramente corioamnionitis sintomática y excepcionalmente sepsis o meningitis secundarias.
- en el neonato: la clínica es indistinguible de la provocada por otros gérmenes invasores, precisando del aislamiento bacteriológico en cultivos de líquidos teóricamente estériles, para su diagnóstico etiológico. Por la cronología de su aparición, distinguimos 2 entidades definidas:
 - **enfermedad neonatal por SGB de comienzo precoz:** se puede manifestar inmediatamente al parto, por aspiración intraútero del líquido amniótico infectado, generalmente tras rotura prolongada de bolsa. También, la contaminación de las vías respiratorias puede hacerse durante la progresión por el canal del parto de la madre portadora,

originando clínica que puede aparecer en un plazo de hasta 7 días, o bien permanecer asintomático con colonización de piel y mucosas. El cortejo sintomático es el de distress respiratorio grave, septicemia y shock, siendo mucho mayor el riesgo en prematuros.

- **enfermedad neonatal por SGB de comienzo tardío:** entre 1 semana y 3 meses después del parto, con una mortalidad que puede alcanzar el 10-20%. Se presenta fundamentalmente como meningitis y, menos frecuentemente, sepsis con ocasionales invasiones locales por diseminación que se pueden manifestar como endocarditis, osteomielitis, artritis, celulitis, etc. En estas manifestaciones, el SGB suele adquirirse postparto, transmitido por la madre o por el personal sanitario.

– En adultos no gestantes:

- pueden presentar enfermedad invasora cuando existe patología de base que implique inmunocompromiso: diabetes, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tumores, VIH, etc. La incidencia aumenta con la edad y, por encima de los 65 años; la mortalidad es superior a la de los neonatos.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la infección por estreptococo del grupo B

Gestacional	Embarazada: Infección urinaria a SGB	
	Evolutiva	Parto prematuro con infección invasora
		Abortos espontáneos
		Muerte fetal
Perinatal	Parturienta	Fiebre intraparto
		Patología invasora: infrecuente
	Neonato	Enfermedad neonatal precoz: sepsis, distress respiratorio
		Enfermedad neonatal tardía: meningitis, invasiones locales

Vacunas contra el estreptococo del grupo B

Toda la problemática derivada del tratamiento profiláctico antibiótico, ha potenciado la alternativa de crear una vacuna que pudiera prevenir tanto la enfermedad neonatal precoz como

la tardía, así como evitar la patología gestacional en el feto y perinatal en la embarazada, pudiendo ampliar opcionalmente su protección a adultos de riesgo.

Se ahorraría el cribado prenatal y se paliarían los problemas derivados de la antibioterapia, así como la necesidad de control post-profilaxis de los neonatos, disminuyendo costos y evitando potenciales efectos adversos.

Esta vacuna, compleja, de difícil elaboración y seguramente costosa, se encuentra actualmente en periodo de investigación en animales de laboratorio, habiéndose realizado algunos ensayos clínicos de fase II en humanos (**Tabla 3**).

Los múltiples condicionantes que influyen en su formulación y posterior aplicación, que a continuación se exponen, hacen sospechar que aún habrá de pasar un tiempo, antes de su empleo clínico sistemático.

Las primeras **vacunas polisacáridas** se han basado en la inducción de anticuerpos específicos contra los polisacáridos capsulares. La actuación precoz de macrófagos y polimorfonucleares va a determinar la evolución de la infección, ya que el SGB impide la fagocitosis si no existen anticuerpos opsonizantes y no se activa el complemento.

Los anticuerpos contra los polisacáridos capsulares provocan opsonofagocitosis y son, por tanto, protectores aunque específicos de tipo y sin efecto heterólogo, lo que obligaría a incorporar cada uno de los polisacáridos deseados en una vacuna polivalente.

No obstante la inmunidad provocada exclusivamente por los polisacáridos es subóptima y de corta duración. La presencia de anticuerpos inducida de esta manera, bien de origen natural o vacunal, sobre todo originada a nivel de mucosas, puede dar lugar a "tolerancia inmunológica", por la que sucesivos contactos posteriores con el antígeno no se siguen de la deseada elevación inmediata de anticuerpos protectores,

alterando seguramente la distribución de subclases de IgG y resultando en una reducción de la capacidad de opsonización.

Esto, según algunos autores, podría también ocurrir tras la primovacunación con vacunas conjugadas que pudiesen contener alguna cantidad de polisacárido capsular libre.

Para provocar una respuesta T-dependiente intensa y prolongada por efecto memoria, se ha ensayado la conjugación de cada polisacárido a una proteína transportadora, lo que constituyen las **vacunas conjugadas**.

Para ello, en un principio, se han utilizado principalmente el toxoide tetánico (incluso en humanos, conocida la seguridad de su administración hasta en embarazadas) y una mutante atóxica de proteína diftérica -CRM197 -, los cuales se emplean actualmente en la conjugación de otras vacunas polisacarídicas comercializadas universalmente (Hib, meningococo C, neumococo).

Estas, de eficacia comprobada tienen el inconveniente de que la sobre exposición, por administración frecuente y múltiple de vacunas que las contienen, pueden afectar negativamente al efecto inmune buscado.

En ensayos con adultos sanos, en fases I y II, se han administrado vacunas conjugadas que incluían los polisacáridos Ia, Ib, II, III, V, VI y VIII, sin efectos adversos y originando anticuerpos IgG tipo-específicos a las 2 semanas de la primera dosis, con concentraciones máximas a las 4-8 semanas.

Los serotipos IV y VII conjugados, en animales de experimentación, también presentan capacidad protectora por transferencia transplacentaria serotipo específica contra cepas homólogas.

Además se ha comprobado que la combinación de distintos serotipos conjugados no parece provocar interferencia

inmunológica y como la conjugación mejora la respuesta en proporción dosis-dependiente, la cantidad total aceptable de proteína transportadora sería la que limitaría el máximo de polisacáridos, que pueden incorporarse a la vacuna. Si no se consigue algún tipo de reacción cruzada, que no se da entre polisacáridos capsulares (ni siquiera entre los isómeros estructurales Ia y Ib), la vacuna tendrá que contener, al menos, todos los prevalentes locales que se precisen para su intención profiláctica.

Es más, para evitar la emergencia y el efecto reemplazante, en una población vacunada, de los potenciales prevalentes ausentes en la vacuna, sería prudente incluirles también.

La proteína transportadora ideal sería la que permitiese la conjugación del mayor número de distintos polisacáridos, con la mínima cantidad posible de proteína, cuya estructura no debe presentar similitud con proteínas humanas, para evitar la potencial provocación ulterior de fenómenos autoinmunes.

La existencia de inmunidad previa a los componentes de la vacuna puede, ocasionalmente, tener un efecto potenciador o supresor de la respuesta inmune, impredecible para cada sujeto, siendo ya de por sí difícil saber si han existido contactos previos con el germen y si estos han dejado algún tipo de inmunidad anterior a la administración de la vacuna. Esto no parece suceder cuando la inmunidad inicial ha sido inducida por una vacuna conjugada.

A diferencia de los niños, existen muy pocos estudios de administración de vacunas conjugadas a adultos y menos, aún, de dosis sucesivas.

En este sentido se ha ensayado la inclusión de adyuvantes que potenciasen la respuesta, evitando dosis de refuerzo y permitiendo disminuir la dosis de los componentes vacunales, sobre todo de la proteína transportadora cuyas concentraciones podrían ser prohibitivas en vacunas multivalentes.

Inesperadamente, en algunos ensayos en este sentido, la adsorción en hidróxido de aluminio (del que existe una gran experiencia previa) no ha aumentado la capacidad inmune de la vacuna estudiada, quizás por cierta tolerancia a un adyuvante ampliamente utilizado.

En orden a mejorar la composición de las vacunas conjugadas, se ha hecho muy sugestiva la posibilidad de utilizar proteínas de membrana externa del SGB, bien como antígenos por sí mismas o para conjugar polisacáridos capsulares, teniendo la ventaja técnica de que se pueden obtener en gran cantidad mediante recombinación DNA.

Como no todos los serotipos expresan la misma proteína en su cápsula, ni en la misma proporción (**Tabla 1**), un objetivo interesante sería formular un conjugado SGB polisacáridos-proteína de superficie, que abarcara el máximo espectro de cobertura, permitiendo prescindir de algunos polisacáridos aprovechando que su inmunogenicidad la induciría la proteína transportadora expresada por ellos, y con la menor cantidad de proteína beneficiándose también, en su caso, de la posibilidad de reacciones cruzadas heterólogas.

La inmunogenicidad alcanzada por estas vacunas, potenciada por adyuvantes (entre los que también podrían utilizarse las propias proteínas externas del SGB) permitiría su aplicación en mucosas, como la vía intranasal (lo que supone un avance estratégico importantísimo) remedando la contaminación natural e induciendo no solo inmunidad general por anticuerpos séricos IgG, que frenarían la invasión por el germen, si no también la muy importante protección local por IgA, evitando la colonización materna y por tanto toda posibilidad de infección en cualquier estadio del embarazo o del periodo perinatal, tanto para la madre como para el neonato. Sería la vacuna idónea.

Aparte de las conjugaciones de los distintos polisacáridos con toxoide tetánico y CRM197, de cuya administración

intramuscular, generalmente por separado, se ha comprobado su eficacia tanto en trabajos experimentales como algunos en humanos, en la actualidad se barajan algunas formulaciones sugerentes como las que se resumen a continuación:

- **polisacárido capsular tipo III conjugado a toxoide tetánico (PCIII-TT)** administrado por vía intranasal o subcutánea provoca una importante reacción IgG sérica. Parece ser que la administración de una segunda dosis, 21 meses después, no provoca efecto “booster” en vacunados que previamente tenían anticuerpos anti-PCIII adquiridos por vía natural, como si se produjese una tolerancia inmunológica.
- **conjugación con una subunidad recombinante de toxina colérica B (TCB)** también ha arrojado buenos resultados con distintos antígenos polisacarídicos. Parece que si la conjugación se hace por aminorreducción el efecto es superior, sobre todo si se emplea el conjugado de alto peso molecular. Los mejores resultados de los conjugados polisacarídicos con TCB, se obtienen por administración intranasal, aunque la preexistencia de inmunidad frente a la TC, puede afectar ligeramente la inmunorreacción local IgA tras su administración intranasal. Este efecto inhibitorio disminuye con el tiempo (a valorar si se precisasen dosis de refuerzo) y depende de la dosis inicial. Está comprobado un importante efecto adyuvante en vacunas de distintos polisacáridos conjugadas a otras proteínas (de membrana SGB o no) permitiendo su administración intranasal con reacciones generales y locales duraderas. Parece, no obstante, que la mayor protección local se alcanza en la mucosa receptora de la vacuna por lo que, desde el punto de vista pediátrico, la vía preferente de administración sería la vaginal, para protección del neonato. Asimismo parece preferible repartir la dosis en tres días seguidos. Se han ensayado:

- PCIII-TCB: importante protección general administrada por vía i.m. o subcutánea. Administrada por vía intranasal se comprueban niveles elevados de IgG e IgA en pulmón.
- PCIIa-TCB: muy inmunógena administrada por vía intranasal
- Combinada PCIII-PCIIa-TCB: se mantiene la inmunogenicidad y no presenta competencia antigénica.
- Biconjugada PCIII-TT(transportadora) - TCB(adyuvante): intensas reacciones IgG sistémicas, en pulmón (¿por trasudación?) y vagina (por producción local), además de IgA en mucosas.
- **El empleo de antígeno core recombinante antihepatitis B de pato**, como transportador se ha mostrado eficaz. Igualmente una mutante atenuada enzimáticamente de la toxina diftérica, distinta del "cross reactive material 197" (CRM197), se ha empleado para conjugación.
- Las microesferas biodegradables conteniendo PCIII y un potente adyuvante inmunoestimulante sintético, administradas por vías oral, intranasal, vaginal, intramuscular o intraperitoneal, provocan inmunorrespuesta general y local.
- En cuanto a la **utilización de las proteínas de membrana externa:**
 - Una vacuna de dos antígenos proteicos de membrana: Rib y cx proporciona una eficacia protectora del 80% contra los serotipos Ia, Ib, II y III, tanto combinada como administrada por separado. No manifiesta competición antigénica pero tampoco reacción cruzada heteróloga, no mejorando con adsorción en aluminio. También podrían ser inmunoactivas contra el tipo V, que expresa la cx y la simil-Rib.
 - La C5 a-peptidasa, expresada por la práctica totalidad de serotipos de EGB conocidos hasta el momento, induce por sí misma respuesta, así como,

conjugada como proteína transportadora, proporciona un nivel de protección serotipo independiente cuando se administra por vía subcutánea.

- La proteína Sip induce, como antígeno único, protección contra infecciones por serotipos Ia, Ib, II, III, V y VI, que no se ve obstaculizada por otros antígenos de superficie.
- Una proteína símil-R, expresada por los Ia, II y V, ha inducido inmunoprotección contra cepas heterólogas. La inclusión de TCB como adyuvante, induce importante inmunidad local y general, duradera, cuando se administra por vía intranasal
- Las proteínas cx, c β y Rib, que aunque son más tipoespecíficas, las expresan varios serotipos así como la símil-R, la R4 (en la mayoría de los III) y la símil-? (los V) cuando se conjugan a aquellos polisacáridos que no las expresan, aumentan el abanico antigénico tipoespecífico, comprobándose en algunos casos la potenciación inmunogénica con la incorporación de adyuvantes que, a su vez, si también pudieran ser proteínas de membrana SGB, ampliarían el espectro a aquellos serotipos que las expresan, permitiendo limitar el número de polisacáridos a incluir, facilitando su administración en mucosas, induciendo inmunidad general y local.

Tabla 3. Tipos de vacunas contra el estreptococo del grupo B

<p>Vacunas polisacarídicas</p>	<p>No reacciones cruzadas entre serotipos. Se precisaría vacuna polivalente Protección de corta duración; no memoria T-dependiente Potencial "tolerancia inmunológica"</p>
<p>Vacunas conjugadas</p>	<p>Sí efecto memoria, pero precisa vacuna polivalente con polisacárido de cada serotipo</p>
	<p>T:T., ensayada en humanos. Segura en embarazadas. ¿efecto negativo por sobreexposición?</p>
	<p>T.C.B vía intranasal inmunidad general y local (más intensa en la mucosa de aplicación del antígeno)</p>
	<p>conjugada TT y T.C.B como adyuvante: intensa inmunogenicidad general y local</p>
	<p>Antígeno core recombinante antihepatitis B de pato</p>
	<p>Mutante atenuada de toxina diftérica (distinta de la CRM197)</p>
	<p>Cx (*) Cβ (*) Rib R4 x-like(*) Conjugadas con los polisacáridos que no las expresan, amplían el espectro de tipo-</p>

Vacunas con proteínas de membrana externa	Antigénica Rib y Cx: protección serotipos Ia, Ib, II, III y posiblemente el V
	C5a-peptidasa; expresada por casi todos los serotipos. Útil como antígeno y como transportadora
	Sip: protege frente a serotipos Ia, Ib, II, III, V y VI
	R-like: protección heteróloga, II y V. Transportadora o antigénica (con TCB muy inmunógena por vía intranasal)
Otras	Microesferas biodegradables polisacarídicas con potente adyuvante sintético

Si los estudios experimentales de todas estas vacunas son, como vemos, laboriosos y difíciles, la ulterior demostración de la eficacia vacunal, exigiría ensayos clínicos con una muestra excesivamente numerosa, así como su impacto sobre la colonización vaginal.

Además, cualquier programa vacunal que exija su aplicación a embarazadas, comportaría potenciales problemas legales aunque estuviese confirmada su inocuidad, con el riesgo de que cualquier adversidad sería relacionada con la vacuna.

Por este motivo la elección estaría en la vacunación de jóvenes al inicio de su fertilidad lo que, pese a la dificultad para alcanzar unas coberturas amplias, evitaría la litigación y los riesgos gestacionales derivados de la colonización por SGB, previos al tercer trimestre, edad límite

para iniciar la vacunación.

A cambio, esta estrategia exigiría una persistencia de niveles protectores, que para la transferencia transplacentaria tienen que ser elevados, durante toda la edad fértil, lo que podría precisar de dosis de refuerzo, dificultándola técnica y económicamente y, de cuya respuesta inmune tenemos actualmente poco conocimiento.

Si consideramos la necesidad de una formulación que ha de ser distinta por zonas geográficas, para diferentes edades y cambiante en el tiempo, con las variaciones de serotipos prevalentes y posibles emergentes, que obligarían a frecuentes modificaciones actualizadas de su composición, podremos imaginar la cantidad de obstáculos que aún tiene que superar la esperada vacuna que proteja, sobre todo a nuestros recién nacidos, de la enfermedad por SGB.

Actuación en casos especiales

Quimioprofilaxis. La profilaxis antibiótica intraparto, que viene empleándose de forma cada vez más sistematizada desde aproximadamente 2 décadas, con buenos resultados en la enfermedad neonatal precoz y de la que se dispone de suficientes datos contrastados.

Tras una revisión y evaluación, por los CDC, de los resultados obtenidos con las recomendaciones consensuadas en 1996, por los CDC, ACOG y AAP, recopilando datos científicos o basados en la evidencia, en el 2002 se publican las siguientes sugerencias, que se resumen en la **Tabla 4**, añadiendo algún aporte interesante de otros autores:

- Control bacteriológico rectal y vaginal de SGB a toda embarazada entre las 35 y 37 semanas de gestación. La evidencia de colonización asintomática previa a estas fechas o en embarazos anteriores, carecen de interés clínico. La constatación de bacteriuria por SGB,

sintomática o no, durante el embarazo es índice significativo de colonización, justificando la ulterior profilaxis intraparto sin necesidad de cribado recto-vaginal.

- Adiestramiento en la recogida de 2 muestras, por la propia gestante, de la parte inferior de vagina y recto (a través del esfínter anal), depositando después en un medio de enriquecimiento que dificulte el sobrecrecimiento de otros organismos.
- Correcto procesamiento de la muestra (importantísimo), con antibiograma.
- Empleo de penicilina como antibiótico de elección y ampicilina como alternativa.
- Mantener actualizada, con datos de sensibilidad, la profilaxis en alérgicas a penicilina.
- Contraindicar la profilaxis rutinaria en gestantes colonizadas a las que se realice cesárea programada antes de desencadenarse el parto o romperse las membranas. Aunque el SGB puede atravesar las membranas intactas, esto es excepcional. La colonización por SGB no es, por sí misma, indicación de cesárea ni esta debe ser una alternativa a la profilaxis antibiótica. Sin embargo, si está indicado seguir las pautas de cribado ante una inesperada rotura de bolsa.
- No tratamiento antibiótico, antes del inicio del parto, a portadoras confirmadas, asintomáticas.
- En amenaza de parto prematuro, sin cultivo en las 5 semanas previas, hacer toma recto-vaginal e iniciar profilaxis hasta recibir resultados. Podrá suspenderse si se confirma negatividad pero, en los casos positivos, no está bien establecido cuanto tiempo debe mantenerse el tratamiento en espera de que se desencadene definitivamente el parto. Si, en cualquier caso, pasan más de 4 semanas, se repetirá el cultivo.
- Valoración clínica para tratamiento empírico del recién nacido de madre tratada con profilaxis intraparto, manteniéndole en observación un mínimo de 48 horas.

- Si se desconoce la colonización y el parto inminente no permitiese comprobarlo, la instauración de profilaxis se basará en la existencia de alguno de los siguientes factores de riesgo: 1) parto pretérmino inferior a la 37 semana, 2) fiebre intraparto > 37,5 ° C, 3) rotura de membranas >12 horas, 4) confirmación de bacteriuria a SGB durante el embarazo (independientemente de que, en su momento, se instaurase tratamiento de infección urinaria), 5) enfermedad neonatal por SGB en un hijo previo, 6) cualquier sospecha de infección intraamniótica, 7) madre menor de 20 años. Otros factores que se han sugerido como son: raza negra, etnia hispana, etc., quedan sujetos a criterios clínicos individualizados. El empleo de tests rápidos, que se están ensayando actualmente (con resultados en 45 minutos, sensibilidad del 97% y especificidad del 100%), podrían ser la solución en estos casos.
- Con bacteriología negativa, en cualquier momento de las 5 semanas previas al parto, no se hará profilaxis aunque existan factores de riesgo.

Tabla 4. Profilaxis antibiótica intraparto de la infección por estreptococo del grupo B

<p>Fundamentalmente se hará:</p> <p>PROFILAXIS i.v. PENICILÍNICA (o ALTERNATIVA ACTUALIZADA) INTRAPARTO, SI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ BACTERIOLOGÍA RECTOVAGINAL (+) EN LAS 5 SEMANAS PREVIAS (screening entre 35 - 37s.). <ul style="list-style-type: none"> o BACTERIURIA SGB (independientemente de que se hubiese tratado) DURANTE EL EMBARAZO (no screening). ❖ SCREENING (+) EN CÉSAREA PROGRAMADA, SI ROTURA DE BOLSA ESPONTÁNEA INESPERADA. ❖ COLONIZACIÓN DESCONOCIDA EN PARTO INMINENTE, PERO CON ALGUNO DE LOS SIGUIENTES FACTORES DE RIESGO: <ul style="list-style-type: none"> o PARTO ANTERIOR A LA 37 s. (si parto no evoluciona, mantener hasta resultados muestras intraparto). o FIEBRE INTRAPARTO > 37,5° C. o BOLSA ROTA > 12 HORAS. o ENFERMEDAD NEONATAL POR SGB EN HIJO PREVIO. o SOSPECHA DE INFECCIÓN INTRAAMNIOTICA. o EDAD MATERNA < 20 AÑOS. <p>Control > 48 horas del neonato tras profilaxis materna.</p>

Mediante el control bacteriológico por cultivo, se alcanza una prevención de la enfermedad de instauración precoz del 90%, susceptible de aumentar si se mejora el proceso de

identificación bacteriológica (de por sí algo complejo, caro y relativamente lento), alcanzándose un gran nivel de eficiencia y abaratándose los costos al disminuir la necesidad de tratar enfermos graves.

No obstante algunos autores encuentran más barato, funcional y práctico establecer la profilaxis basada en los factores de riesgo, a veces única posibilidad en países en vías de desarrollo, aunque su eficacia sea un 50% menor.

Se ha comprobado que, pese al seguimiento estricto de pautas para la profilaxis intraparto, la frecuencia de la enfermedad neonatal de comienzo tardío permanece estable, en aproximadamente 0,5% RNV, como prueba del nulo efecto que la medida tiene sobre esta patología.

Tampoco se modificarían las tasas, no bien evaluadas, de muerte fetal y prematuridad debidas a SGB.

El aumento del uso de antibióticos en mujeres, multiplica el riesgo de anafilaxia (grave, en tanto que la vía recomendada es la i.v.), sensibilizaciones y potenciales resistencias futuras, así como posibles infecciones oportunistas por gérmenes penicilin-resistentes, aparición de infecciones neonatales retardadas y aumento de infecciones de origen hospitalario.

Como posibilidad alternativa, se ha propugnado la profilaxis postnatal inmediata, con penicilina, al recién nacido. Excepto en algún caso excepcional en que no se pudiera administrar, a la madre, ningún antibiótico indicado, esta sugerencia no ofrece ninguna ventaja.

El empleo sustitutorio de desinfectantes vaginales, como la clorhexidina, al desencadenarse el parto, sería una alternativa barata y de simple aplicación, a los potenciales efectos adversos de la profilaxis antibiótica. No obstante se carece de datos sobre su eficacia y, en cualquier caso, su influencia sobre la grave patología derivada de la infección

intraútero, sería nula.

Bibliografía

1. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2003; 88: 375–378
2. Baker CJ. Rench MA. Fernandez M. Paoletti LC. Kasper DL. Edwards MS. Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III. *J Infect Dis* 2003; 188: 66-73
3. Brigtsen, AK, Kasper DL, Baker CJ, Jennings HJ, Guttormsen HK. Induction of cross-reactive antibodies by immunization of healthy adults with types Ia and Ib group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2002; 185: 1277-1284
4. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51 (RR11)
5. Cheng Q, Carlson B, Pillai S, Eby R, Edwards L, Olmsted SB, Cleary P. Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci. *Infect Immun* 2001; 69: 2302-2308
6. Cheng Q, Debol S, Lam H, Eby R, Edwards L, Matsuka Y, et al. Immunization with C5a peptidase or peptidase-type III polysaccharide conjugate vaccines enhances clearance of group B streptococci from lungs of infected mice. *Infect Immun* 2002; 70: 6409-6415
7. Erdogan S, Fagan PK, Talay SR, Rohde M, Ferrieri P, Flores AE, et al. Molecular analysis of group B protective surface protein: a new cell surface protective antigen of group B streptococci. *Infect Immun* 2002; 70: 803-811
8. Hughes MJ, Moore JC, Lane JD, Wilson R, Pribul PH,

Younes ZN, et al. Identification of major outer surface proteins of *Streptococcus agalactiae*. *Infect Immun* 2002; 70: 1254-1259

9. Larsson C, Stalhammar-Carlemalm M, Lindahl G. Protection against experimental infection with group B streptococcus by immunization with a bivalent protein vaccine. *Vaccine* 1999; 17: 454-458
10. Paoletti LC, Rench MA, Kasper DL, Molrine D, Ambrosino D, Baker CJ. Effects of alum adjuvant or a booster dose on immunogenicity during clinical trials of group B streptococcal type III conjugate vaccines. *Infect Immun* 2001; 69: 6696-6701
11. Paoletti. L.C., Madoff, L.C., Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol* 2002; 7: 315-323
12. Paoletti, L.C., Kasper, D.L. Conjugate vaccines against group B streptococcus Types IV and VII. *J Infect Dis* 2002; 186: 123-126
13. Paoletti LC, Peterson DL, Legmann R, Collier RJ. Preclinical evaluation of group B streptococcal polysaccharide conjugate vaccines prepared with a modified diphtheria toxin and a recombinant duck hepatitis B core antigen. *Vaccine* 2001; 20: 370-376
14. Rioux S, Denis Martin, Hans-Wolfgang Ackermann, Julie Dumont, Josée Hamel, and Bernard R. Brodeur. et al. Localization of surface immunogenic protein on group B streptococcus. *Infect Immun* 2001; 69: 5162-5165
15. Schuchat, A. Group B streptococcus (Seminar). *Lancet* 1999; 353
16. Shen X, Lagergard T, Yang Y, Lindblad M, Fredriksson M, Holmgren J. Preparation and preclinical evaluation of experimental group B streptococcus type III polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate vaccine for intranasal immunization. *Vaccine* 2000; 19: 850-861
17. Shen X, Lagergard T, Yang Y, Lindblad M, Fredriksson M, Wallerstrom G, et al. Effect of pre-existing immunity for systemic and mucosal immune responses to intranasal immunization with group B Streptococcus type III

capsular polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate. *Vaccine* 2001; 19: 3360-3368

18. Shen X, Lagergård T, Yang Y, Lindblad M, Fredriksson M, Holmgren J. Group B streptococcus capsular polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate vaccines prepared by different methods for intranasal immunization. *Infect Immun* 2001, 69: 297-306