

Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América Latina y en México

Gerardo C. Palacios-Saucedo¹, Talyha Itzel Hernández-Hernández², Lydia Guadalupe Rivera-Morales², Evangelina Briones-Lara³, Amílcar Caballero-Trejo³, José M. Vázquez-Guillén², Gustavo I. Amador-Patiño², Ricardo García-Cabello¹, Fortino Solórzano-Santos⁴ y Cristina Rodríguez-Padilla²

¹Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León; ³Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 Hospital de Ginecología y Obstetricia Dr. Ignacio Morones Prieto, IMSS, Monterrey, N.L., México; ⁴Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Streptococcus agalactiae o estreptococo del grupo B (EGB) causa infecciones en la mujer durante el embarazo y el puerperio, como infección de vías urinarias, corioamnionitis y endometritis, pudiendo en consecuencia afectar al recién nacido. El EGB es la causa más frecuente de infecciones graves en el recién nacido en los países desarrollados. Los estudios sobre la epidemiología y el comportamiento de las infecciones por EGB en América Latina siguen siendo limitados. En México se desconoce también esta información, aunque estudios realizados en el centro del país han encontrado porcentajes elevados de colonización vaginal en mujeres embarazadas, y existen reportes de casos y series de casos en recién nacidos. Los estudios microbiológicos y de epidemiología molecular en México han demostrado que las poblaciones de EGB tienen una distribución clonal y que existen clones con características genéticas y fenotípicas de elevada virulencia, que parecen ser las causantes de la mayoría de los casos de enfermedad perinatal. No obstante, se desconoce cuál es el papel real del EGB en México. En consecuencia, la realización o no de la búsqueda intencionada de colonización en la mujer embarazada y la indicación o no de quimioprofilaxis intraparto para prevenir la infección neonatal por EGB en México son aún controversiales.

PALABRAS CLAVE: *Streptococcus agalactiae*. Estreptococo grupo B. Infección perinatal.

Abstract

Group B streptococci (*Streptococcus agalactiae*) cause a number of infections in women during pregnancy and postpartum, such as urinary tract infection, chorioamnionitis and endometritis, consequently may affect the newborn. Group B streptococci is the most common cause of severe infections in newborns in developed countries. Studies on the epidemiology of group B streptococci infections in Latin America are still limited. This information is also unknown in Mexico, but studies carried out in the center of the country have found high rates of vaginal colonization in pregnant women and there are case series and case reports of newborns. Microbiological and molecular epidemiology studies in Mexico have shown that populations of group B streptococci have a clonal distribution and that there are clones with genetic and phenotypic characteristics of high virulence that appear to be responsible for most of perinatal pathology. However, the actual role of group B streptococci in perinatal pathology in Mexico is unknown. Consequently, whether to perform or not the screening for determining the group B streptococci colonization status in pregnant women, and the indication or not for intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent neonatal group B streptococci infection in Mexico, are still controversial.

KEY WORDS: *Streptococcus agalactiae*. Group B streptococcus. Perinatal infection.

Correspondencia:

Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
E-mail: gerardo.palacios@imss.gob.mx
palsaugc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 25-06-2016
Fecha de aceptación: 28-06-2016

Gac Med Mex. 2017;153:361-70
Contents available at PubMed
www.anmm.org.mx

Introducción

Streptococcus agalactiae o estreptococo del grupo B (EGB) es una bacteria que puede causar infecciones en la mujer durante el embarazo y el puerperio, incrementar el riesgo de pérdida del producto de la gestación y complicar el manejo adecuado del binomio madre-hijo. Debido a que la madre colonizada por EGB puede transmitir este microorganismo a su recién nacido, existe el riesgo del desarrollo de infección en el neonato colonizado¹. La mayoría de la información sobre la infección causada por EGB corresponde a países desarrollados. Aunque existen estudios sobre la infección perinatal por EGB publicados en Colombia, Argentina, Perú y Brasil, la información sobre la epidemiología y el comportamiento de la infección por EGB en América Latina sigue siendo limitada²⁻¹⁰. En los países desarrollados, a pesar de las diferentes medidas de prevención implementadas, incluida la profilaxis antibiótica intraparto (PAI), el EGB sigue siendo el agente etiológico más frecuente de infecciones graves en el recién nacido y la causa más común de sepsis y meningitis neonatal¹¹⁻¹⁴. En México se desconoce cuál es el papel real del EGB en patología perinatal, y la mayoría de la información disponible al respecto corresponde al centro del país¹⁵⁻²⁰. Debido a esto, la realización o no de la búsqueda intencionada de colonización por EGB en la mujer embarazada y la indicación o no de PAI para prevenir la ocurrencia de infección neonatal grave por EGB en México son aún controversiales.

Agente causal

El EGB es una bacteria Gram positiva que puede aislarse del aparato genital y gastrointestinal bajo en el 5-40% de las mujeres embarazadas, y de las cuales alrededor del 30% tienen infección asintomática^{21,22}. Los aislamientos humanos de EGB expresan un polisacárido capsular, un factor de virulencia importante que permite al microorganismo evadir los mecanismos de defensa del huésped, particularmente la opsonofagocitosis²³. Los aislamientos de EGB se clasifican en diez serotipos según las características antigénicas únicas de su polisacárido capsular (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX)²⁴. En 1974, en países desarrollados se demostró que, si bien todos los serotipos de EGB eran capaces de causar infección neonatal, los aislamientos del serotipo III habían incrementado significativamente entre los neonatos con meningitis causada por este microorganismo²⁵. En los EE.UU. y Europa, los serotipos de EGB que causan

enfermedad grave (conocidos como «invasivos») son predominantemente los Ia, Ib, II, III y V²⁶⁻²⁹, mientras que un estudio en Gambia informó del predominio del serotipo V³⁰. Una revisión global reciente de aislamientos invasivos demostró que el serotipo III es el más frecuentemente identificado en todas las regiones que disponen de datos (48.9%), seguido por los serotipos Ia (22.9%), V (9.1%), Ib (7%) y II (6.2%)²⁴.

A pesar del hecho de que el estado inmunitario de las madres colonizadas parece tener un papel crucial en proveer protección a sus hijos, diversos estudios han sugerido que diferencias en la virulencia de los aislamientos de EGB pueden contribuir también en el desarrollo de infección neonatal^{13,31,32}. Debido a que el serotipo III causa más de dos tercios de los casos de enfermedad neonatal por EGB, la serotipificación fue propuesta como un método para predecir el riesgo de enfermedad grave o «invasiva»^{2,11,20}.

Sin embargo, el serotipo III también es aislado frecuentemente en recién nacidos colonizados asintomáticos, otros serotipos diferentes del III son aislados a menudo en la enfermedad de inicio temprano, y hasta en un 10-15% de los casos las cepas han sido no tipificables en algunos estudios^{12,13,18,33}. Diversos métodos moleculares se han utilizado para clasificar los aislamientos de EGB y asociar genotipos particulares con un mayor riesgo de enfermedad³⁴⁻³⁷. En un estudio se identificó por electroforesis enzimática multilocus una clona que parecía ser la causante de la mayoría de los casos de infecciones graves por EGB en el recién nacido³⁴. Examinando 128 aislamientos de EGB de diferentes Estados de los EE.UU. se encontró que las cepas del serotipo III pertenecían a dos linajes evolutivos diferentes, considerados tipos clonales. Uno de estos tipos clonales (división filogenética I) era el causante de la mayor morbilidad y mortalidad producidas por los aislamientos del serotipo III, y se propuso entonces ser un tipo clonal de alta virulencia. A este tipo clonal se le llamó «clona de alta virulencia» (CAV o HVC, por sus siglas en inglés [high virulence clone]). Estudios posteriores demostraron que esta CAV posee varias características que le confieren una elevada virulencia, tales como valores elevados de productos extracelulares, como antígeno de tipo III, hialuronidasa y proteasa³⁵⁻³⁷. Una característica única de los aislamientos que pertenecen a esta CAV es su incapacidad para crecer a 40 °C en medios con alto contenido de fosfato^{20,38-40}. Varios estudios realizados en el centro de México han demostrado la existencia de esta clona^{38,41}. En un estudio en aislamientos del centro de México se identificó esta clona virulenta en el 15% de una muestra de 286 aislamientos²⁰. Posteriormente se

Tabla 1. Factores de virulencia del estreptococo del grupo B y su papel en la transición de colonización a enfermedad invasiva

Factor de virulencia	Colonización	Adhesión	Invasión	Evasión del sistema inmunitario	Neurotropismo
Proteína A de unión a fibrinógeno (FbsA)	+	+			
Proteína B de unión a fibrinógeno (FbsB)			+		
Proteína de unión a laminina (Lmb)			+		+
Proteína alfa C (ACP)	+	+	+	+	
Proteína de repetición rica en serina (Srr)	+	+	+		
Pili	+	+	+	+	+
Adhesina hipervirulenta (HvgA)	+	+	+	+	+
Hemolisina-citolisina beta (β -H/C)	+	+	+	+	+
Polisacáridos capsulares (CPS)				+	
C5a peptidasa (ScpB)				+	
Factor H				+	
Antígeno beta de unión a IgA				+	
D-alanilación				+	
Superóxido dismutasa				+	
Hialuronato liasa				+	
Factor CAMP				+	
Ácido lipoteicoico		+		+	
Receptor de fibrinógeno		+		+	

Adaptado de Landwehr-Kenzel, et al.⁴⁵

demonstró que esta CAV corresponde al tipo clonal de alta virulencia RDP-III-3 identificado por Takahashi, et al.^{42,43} en Japón. Resumiendo la evidencia actual, diversos estudios han mostrado que las poblaciones de EGB tienen una distribución clonal, y que existen tipos clonales altamente virulentos que parecen ser los causantes de la mayor morbilidad y mortalidad producidas por este microorganismo.

El EGB es una bacteria bien adaptada a la colonización asintomática de humanos adultos, pero también es un patógeno potencialmente invasivo en ciertos neonatos susceptibles. Dado que los recién nacidos son cuantitativamente y cualitativamente deficientes en sus mecanismos de defensa, incluyendo fagocitos, complemento y especificidad de anticuerpos, existe un microambiente en el cual se ha dado a conocer una variedad de factores de virulencia que presenta el EGB. Las complejas interacciones de la bacteria y el recién nacido que llevan a la manifestación de la enfermedad pueden ser divididas en varias categorías importantes (Tabla 1). El carácter multifuncional de los varios factores de virulencia del EGB (resumidos en la Tabla 1) representa un gran desafío para los mecanismos de defensa inmunitaria subdesarrollados del recién nacido. Disponer de un

mayor conocimiento de las bases moleculares de esta patogenia ayudará a tener una visión más clara sobre la inmunidad innata eficaz en las primeras etapas de la vida humana, y proporcionará nuevos objetivos para la quimioterapia o la inmunoprofilaxis de las infecciones por EGB^{44,45}. Se han identificado varios factores de virulencia del EGB; en particular, el polisacárido capsular y la hemolisina secretada son de gran importancia para la virulencia⁴⁶⁻⁴⁹. Por otra parte, la superóxido dismutasa y el ácido lipoteicoico D-alanilado desempeñan papeles importantes^{50,51}. Cabe agregar que muchas proteínas de superficie pueden contribuir a la adherencia y la colonización en el huésped^{52,53}, así como a la evasión del sistema inmunitario (Tabla 1)⁵⁴.

Epidemiología

En 1935, Lancefield y Hare⁵⁵ identificaron el EGB en frotis vaginales, y en 1938, Fry⁵⁶ describió tres casos mortales en mujeres después del parto; este evento fue muy importante, debido a que previamente todas las infecciones estreptocócicas graves en ese entorno se habían atribuido al estreptococo del grupo A⁵⁶. Los reportes de casos de enfermedad neonatal por EGB

fueron ocasionales hasta principios de 1960, cuando fue reconocido como una de las principales causas de sepsis neonatal temprana en los EE.UU.^{23,57}, siendo a principios de la década de 1980 la causa más común de sepsis y meningitis neonatal en varios países desarrollados⁵⁸⁻⁶⁰. El EGB es capaz de causar enfermedades graves («invasivas»), principalmente en recién nacidos y en mujeres embarazadas y en el puerperio²². A pesar del uso de PAI en los EE.UU. y otros países desarrollados, el EGB sigue siendo la causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatal en esos países^{11,12}, con cerca de 50,000 infecciones maternas por año y tasas de transmisión vertical al recién nacido del 29-72%²¹.

En América Latina, los estudios sobre la epidemiología y el comportamiento de las infecciones por EGB siguen siendo limitados. No obstante, se han reportado casos de infecciones neonatales graves y casos fatales por EGB³. En Colombia se realizó un estudio describiendo las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de aislamientos de EGB causantes de enfermedad (invasivos) y no causantes de enfermedad (no invasivos) de pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 17 años. De 1994 a 2001 se detectaron 201 cepas de EGB, de las cuales 46 fueron de infecciones invasivas, 11 (24%) en recién nacidos y 35 (76%) en adultos. Entre 2004 y 2012 se identificaron 671 cepas y se reportaron 95 infecciones graves: 12 (12.6%) en recién nacidos, 5 (5.3%) en niños y 78 (82.1%) en adultos. La prevalencia promedio de aislamientos invasivos de EGB fue del 17.4% durante los 17 años. La incidencia estimada de infecciones neonatales fue de 1.34 por 1000 nacidos vivos (0.99×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio temprano y 0.35×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio tardío)⁴. En Argentina se encontró un porcentaje de colonización materna por EGB del 1.4% (17 pacientes) y se reportó un caso de sepsis neonatal compatible con EGB (0.6%) en una madre con cultivo negativo⁵. En Perú se logró aislar EGB en 26 mujeres embarazadas (10.9%), de las cuales 9 (36.4%) manifestaron haber presentado abortos previos⁶.

En general, las tasas de colonización genital por EGB en Latinoamérica varían entre el 2 y el 20.4%, como lo muestran los estudios realizados en México, Argentina, Colombia y Brasil^{7-10,19}, con una incidencia de infección neonatal grave («invasiva») del 0.3-1% de los recién nacidos vivos. En México, en general, no se realizan la búsqueda intencionada de colonización por EGB ni la administración de PAI para prevenir la infección en el recién nacido, ya que la información disponible al

respecto hasta el momento hace considerar al EGB una causa poco común de infecciones perinatales en este país^{15-19,61,62}. No obstante, diversos estudios han encontrado porcentajes de colonización vaginal en mujeres embarazadas de hasta un 20%, y una tasa de infección neonatal de 1/1500 recién nacidos vivos con una letalidad del 38.5%^{15-17,61}. Por otro lado, una encuesta seroepidemiológica de alcance nacional en la que se evaluó la presencia de anticuerpos contra el antígeno de grupo del EGB en mujeres entre los 15 y los 40 años de edad demostró una elevada frecuencia de exposición al EGB en la población mexicana, con una seroprevalencia del 90% (Fig. 1)³¹.

Estudios realizados en el centro de México en la década de 1980, en el Instituto Nacional de Perinatología, documentaron colonización cervicovaginal por EGB en el 10.3% de 340 mujeres embarazadas. El tipo predominante fue el serotipo I (33%), con una baja participación del serotipo III (3%) y una elevada prevalencia de aislamientos no tipificables (18.2%)^{15,16}. Basándose en esto, la baja frecuencia de enfermedad neonatal por EGB en México fue atribuida a la poca prevalencia del serotipo III junto con la elevada prevalencia de aislamientos no tipificables^{15,16}. Estudios posteriores han confirmado que el serotipo predominante en el centro y occidente de México es el serotipo I (58.8-61.3%), pero se ha documentado una mayor participación del serotipo III (5.9-12.8%), con una menor participación de aislamientos no tipificables (0-5.9%)^{18,19,61}. En el año 2007, Palacios, et al.²⁰ documentaron la predominancia del serotipo I (48.6%) en la colonización de mujeres embarazadas, con una creciente participación del serotipo III (32.9%). Además, sugirieron una mayor participación del serotipo III en enfermedades graves en neonatos en México. Aunque la información es limitada aún y la mayoría corresponde a estudios realizados en el centro de México, los estudios previos muestran que el serotipo predominante en México es el I; no obstante, los datos sugieren que la participación del serotipo III está aumentando no solo en la colonización de la mujer mexicana, sino también en la infección del recién nacido en México^{18-20,32}.

Enfermedad en el recién nacido y el lactante

El EGB se considera el agente etiológico más frecuente de sepsis neonatal en los países desarrollados, siendo la causa del 40-50% de todos los casos de sepsis de inicio temprano. Aunque la enfermedad por EGB no se limita a los recién nacidos, su mayor impacto,

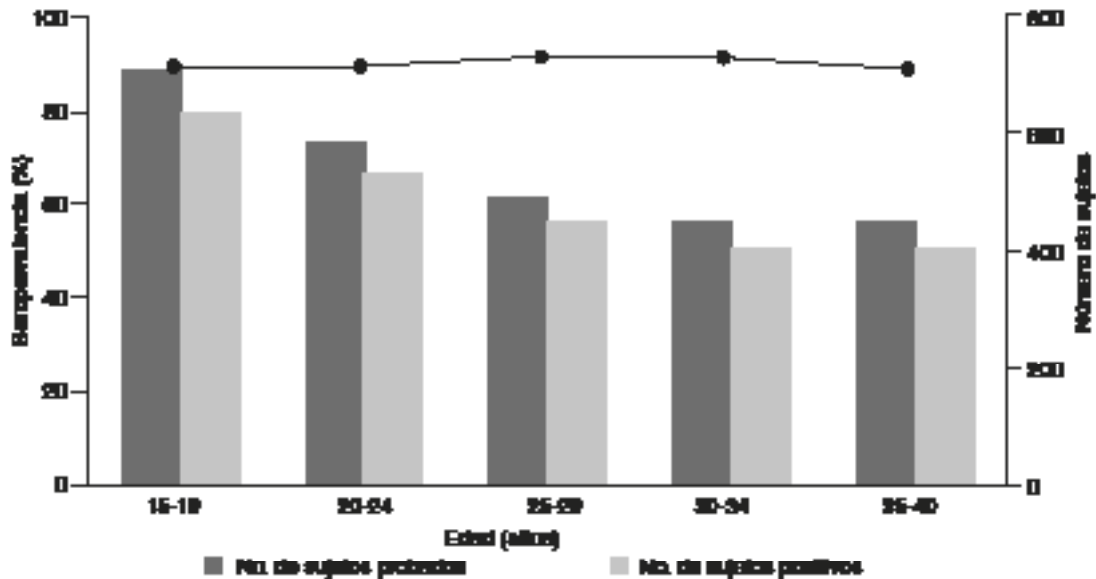


Figura 1. Prevalencia de anticuerpos contra el antígeno de grupo del EGB en 2669 mujeres mexicanas en edad reproductiva. La línea indica la seroprevalencia, las barras oscuras son el número de mujeres probadas y las barras claras el de seropositivas por grupos de edad, México, 1987-1988 (reproducida con permiso del editor)³¹.

tanto en términos de gravedad como de incidencia, es en el periodo neonatal y hasta los primeros 90 días de vida²⁴. La enfermedad por EGB ha sido dividida en dos síndromes clínicos claramente distinguibles: la enfermedad de inicio temprano, que se presenta en el transcurso de los primeros 7 días, y la enfermedad de inicio tardío, que comienza entre la primera semana y los 90 días de vida. Recientemente se ha agregado un tercer síndrome clínico, la enfermedad de inicio tardío, tardío, el cual se inicia después de los 90 días de vida. Estos síndromes difieren en características epidemiológicas, patogénesis, hallazgos clínicos y pronóstico (Tabla 2). El 85% de las infecciones neonatales por EGB son de presentación temprana, y aunque las manifestaciones clínicas pueden aparecer hasta el séptimo día de vida, el 90% de los recién nacidos afectados enferma en las primeras 24 horas. Los casos de enfermedad tardía se manifiestan a partir del séptimo día, y pueden adquirirse durante el paso a través del canal de parto o en forma horizontal, por contacto con la madre colonizada u otras fuentes de transmisión horizontal^{10,63}.

Enfermedad de inicio temprano

Se define como la infección que se presenta en los primeros 6 días de vida, y los serotipos Ia, II, III y V del EGB son los causantes de la mayoría de los casos⁶⁴⁻⁶⁶. La colonización materna por EGB en el tracto gastrointestinal o genital es un requisito para la ocurrencia de

enfermedad de inicio temprano, y la transmisión ocurre con mayor frecuencia durante o justo antes del nacimiento. En los países desarrollados, se estima que el 20-30% de las mujeres embarazadas están colonizadas con EGB^{67,68}, que aproximadamente el 50% de sus bebés serán colonizados y que el 1% de estos progresará para desarrollar enfermedad grave (Fig. 2). La enfermedad de inicio temprano se asocia con frecuencia a parto prematuro (< 37 semanas de gestación) y a la presencia de complicaciones obstétricas, tales como rotura prolongada de las membranas fetales (> 12 a 18 horas), fiebre intraparto, corioamnionitis y complicaciones infecciosas posparto. Puede presentarse rápidamente, con signos evidentes al nacer o dentro de las 24 horas de vida en el 90% de los casos (98% dentro de las primeras 12 horas), y se manifiesta típicamente como bacteriemia sin un foco infeccioso evidente o neumonía, y con menos frecuencia como meningitis (Tabla 2)^{13-16,25,69}. La letalidad reportada en los países desarrollados varía entre alrededor del 30% en los recién nacidos menores de 33 semanas de edad gestacional y el 2-3% en los recién nacidos a término¹¹. A principios de la década de 1970, la tasa de sepsis temprana por EGB en los EE.UU. se calculaba en 1.7 casos por cada 1000 recién nacidos vivos, con una letalidad cercana al 50%^{12,26}. Sin embargo, a medida que se ha desarrollado el conocimiento sobre la fisiopatogenia y el comportamiento clínico de la enfermedad, así como el papel de la colonización previa como principal factor

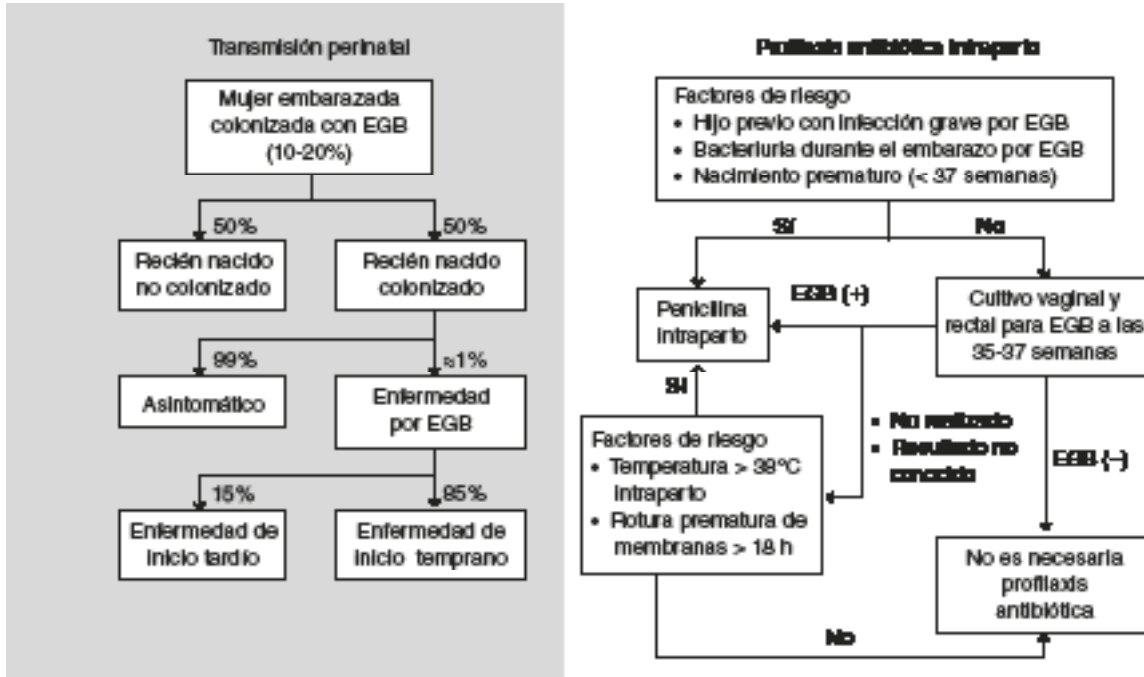


Figura 2. Diagrama de flujo de la transmisión perinatal y el desarrollo de enfermedad neonatal por EGB^{61,64}.

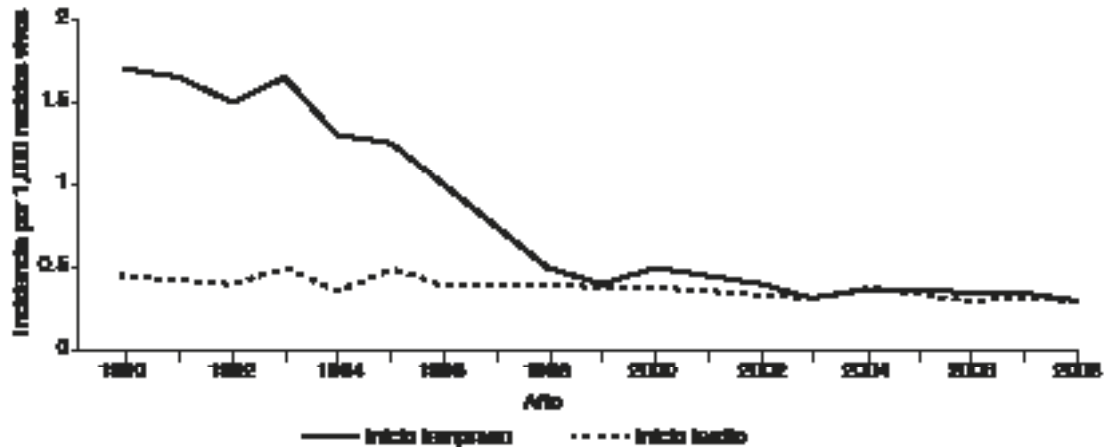


Figura 3. Incidencia de enfermedad de inicio temprano y de inicio tardío por EGB durante el periodo 1990-2008 en las diez áreas de vigilancia activa por el CDC (modificada de Verani, et al.¹²).

de riesgo conocido, aunado al desarrollo de guías clínicas para la prevención de la enfermedad a finales de la década de 1990, se ha logrado una disminución de dicha tasa a 0.37 casos por cada 1000 recién nacidos vivos en la actualidad (Fig. 3). Aun así, sigue siendo la causa más común de sepsis y meningitis neonatal en los EE.UU. y en otros países desarrollados^{11,12}.

Entre los factores asociados con un mayor riesgo de colonización neonatal están la colonización materna, el sexo masculino, la raza negra, la rotura prolongada de membranas, la prematuridad, los bajos títulos de anticuerpos anti-EGB maternos y la fiebre intraparto⁷⁰. Además, los recién nacidos de madres menores de 20

años o de raza negra/hispana⁷¹, aquellos con colonización intensa (heavy colonization) por EGB⁷², con bajos títulos de anticuerpos anticapsulares de EGB²⁶ o con el antecedente de un recién nacido previo con enfermedad de inicio temprano⁷³, tienen mayor riesgo de enfermedad de inicio temprano.

Enfermedad de inicio tardío

Es causada principalmente por el serotipo III, se adquiere por vía perinatal, nosocomial o de fuentes comunitarias, y hasta en más del 50% de los casos se presenta con meningitis^{64,69,74,75}. Los casos se presentan en

Tabla 2. Características de la enfermedad causada por el estreptococo del grupo B en pacientes pediátricos

	Enfermedad de inicio temprano	Enfermedad de inicio tardío	Enfermedad de inicio tardío, tardío
Serotipos	Ia (36%) III (32%) V (14%) II (10%)	III (70%) Ia (15%) V (7%) Ib (5%)	III (36%) Ia (36%) V (14%)
Edad de inicio	≤ 6 días	7-89 días	≥ 90 días
Pacientes afectados	Prematuros Complicaciones obstétricas		Prematuros < 32 semanas Inmunodeficiencia
Presentación clínica	Bacteriemia sin foco (40-55%) Neumonía (30-45%) Meningitis (6-15%)	Bacteriemia sin foco (55-67%) Meningitis (26-35%) Otras* (1-6%)	Como enfermedad de inicio tardío
Hallazgos clínicos	Distrés respiratorio agudo, apnea, estado de choque	Fiebre, irritabilidad, signos inespecíficos	Fiebre, irritabilidad, signos inespecíficos
Letalidad	5-15%	2-6%	< 5%

*Osteoartritis, celulitis, adenitis, etc.
Modificada de Pannaraj, et al.⁶³

los primeros 90 días después de la primera semana de vida, y aunque ocurre más frecuentemente en pacientes sin antecedentes obstétricos y neonatales relevantes, puede afectar a recién nacidos o lactantes tanto de término como pretérmino^{10,12,63}. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la enfermedad de inicio tardío ocurre con mayor frecuencia en recién nacidos con prematuridad extrema (<34 semanas de gestación)⁷⁶⁻⁷⁹. Los factores de riesgo para enfermedad de inicio tardío son menos conocidos. El sexo masculino, la raza negra, la colonización materna y tener un gemelo con enfermedad de inicio tardío se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de inicio tardío por EGB^{71,74,79-81}. Una mayor incidencia de enfermedad de inicio tardío se ha observado en los niños nacidos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁸². Las formas de presentación más frecuentes de este tipo de enfermedad son bacteriemia sin un foco infeccioso identificable y meningitis, la cual ocurre en el 26-40% de los casos de enfermedad tardía (Tabla 2).

Estudios recientes también han mostrado una mayor incidencia de casos de enfermedad por EGB en lactantes mayores de 3 meses, por lo que se ha definido un tercer síndrome clínico, llamado enfermedad de inicio tardío, tardío. Ocurre con mayor frecuencia en lactantes que fueron recién nacidos extremadamente prematuros (< 32 semanas de gestación) y que tienen una edad posnatal corregida mayor de 90 días, en lactantes con infección por VIH y en niños con otras inmunodeficiencias. La presentación clínica es similar a la de la enfermedad de inicio tardío, con bacteriemia sin un foco

detectable y meningitis como las formas clínicas más frecuentes^{63,83-85}.

Enfermedad de inicio tardío, tardío

Se presenta después de los 90 días de vida y es causada principalmente por los serotipos III, Ia y V. Ocurre en especial en lactantes que fueron prematuros < 32 semanas de gestación, en aquellos que tuvieron una estancia hospitalaria prologada y en los que tienen alguna inmunodeficiencia, como son los infectados por el VIH. La presentación clínica es similar a la de la enfermedad de inicio tardío, pudiendo aparecer como una bacteriemia sin foco, meningitis, osteoartritis, celulitis, adenitis, etc. Su letalidad es menor del 5%^{63,83,86}.

Enfermedad en la mujer embarazada

La incidencia de enfermedad por EGB asociada al embarazo en los EE.UU. declinó después de la introducción de la PAI, de 0.29 por 1000 recién nacidos vivos en 1993 a 0.11-0.14 por cada 1000 nacidos vivos en 2005²⁸. En un estudio reciente, la incidencia fue de 0.49/1000 en mujeres posparto⁸⁷. Este estudio puso de relieve que la mayoría de los casos de enfermedad por EGB asociados con el embarazo ocurren en el periodo posparto. La edad media de inicio de los síntomas fue de 28 años, y la mitad de los casos se asoció a infección del aparato genital superior, de la placenta o del saco amniótico^{87,88}. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio del EGB y la fuente de colonización vaginal. Las prácticas de higiene

Tabla 3. Indicaciones y no indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la enfermedad neonatal de inicio temprano por estreptococo del grupo B

Profilaxis intraparto indicada	Profilaxis intraparto no indicada
Hijo previo con enfermedad perinatal grave por EGB	Colonización con EGB en embarazo previo [§]
Bacteriuria por EGB en cualquier trimestre del embarazo actual*	Bacteriuria por EGB en embarazo previo [§]
Cultivo recto-vaginal con aislamiento de EGB dentro de las 5 semanas previas [†]	Cultivo recto-vaginal negativo para EGB en el embarazo actual [†] , independientemente de los factores de riesgo intraparto
Estado de colonización por EGB desconocido con cualquiera de lo siguiente: Parto pretérmino (< 37 semanas) Rotura prematura de membranas (≥ 18 h) Fiebre intraparto (> 38 °C) [‡]	Cesárea antes del inicio de trabajo de parto con membranas amnióticas íntegras, independientemente del estado de colonización por EGB y de la edad gestacional

*La PAI no está indicada en esta circunstancia si la cesárea se realiza antes del inicio del trabajo de parto con membranas amnióticas íntegras.

[†]El cultivo para evaluar la colonización por EGB se realiza entre las semanas 35 y 37 de gestación.

[‡]Cuando se sospecha corioamnionitis, cambiar PAI por tratamiento antibiótico que incluya un agente con actividad antimicrobiana contra EGB.

[§]A menos que haya una indicación de PAI en el embarazo actual.

Modificada de Verani, et al.¹²

inapropiadas y ciertas prácticas sexuales pueden aumentar el riesgo de colonización vaginal. Otros factores asociados con colonización materna por EGB incluyen la etnicidad (mujeres de raza negra), el uso de tampones o dispositivos intrauterinos, la obesidad, la ausencia de lactobacilos en la flora gastrointestinal y el parto pretérmino⁸⁹⁻⁹¹. La bacteriuria por EGB durante el embarazo se asocia a una mayor probabilidad de colonización intensa, un factor de riesgo adicional para la transmisión perinatal⁹². Además, las madres con bacteriuria por EGB muestran una mayor incidencia de resultados obstétricos adversos: aborto habitual, retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro, corioamnionitis, endometritis y rotura prematura de membranas^{92,93}.

Prevención

Las recomendaciones para la prevención de la enfermedad por EGB en recién nacidos emitidas por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia han tenido cambios sustanciales desde su primera versión en 1997. Actualmente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC), en conjunto con diversas asociaciones médicas de dicho país, en su última revisión del año 2010 recomiendan la búsqueda intencionada de colonización vaginal o rectal por EGB en toda mujer embarazada entre las semanas 35 y 37 de gestación, para evaluar el uso de PAI, la cual sería administrada a toda mujer embarazada colonizada. Para la PAI se administra, durante por lo menos 4 horas antes del parto y hasta el alumbramiento, penicilina G por vía intravenosa (i.v.) en una dosis inicial de 5 millones de unidades internacionales (UI) seguida por una dosis de mantenimiento de 2.5 millones de UI cada

4 horas. La ampicilina (2 g i.v. dosis inicial seguida por 1 g i.v. cada 4 h) es una alternativa. En caso de alergia a la penicilina sin riesgo de anafilaxia se recomienda la administración de cefazolina, pero cuando existe dicho riesgo se recomienda la administración de clindamicina o vancomicina. La cefazolina se recomienda por su capacidad de alcanzar concentraciones elevadas en el líquido amniótico y de prevenir la enfermedad de inicio temprano; se administra a una dosis inicial de 2 g seguida de 1 g cada 8 horas. La administración de 900 mg de clindamicina cada 8 horas solo puede utilizarse cuando el EGB aislado es sensible. Sin embargo, en los EE.UU., el 30% de los aislamientos de EGB son resistentes a la clindamicina, por lo que si se desconoce la sensibilidad de la cepa debe administrarse vancomicina, 1 g cada 12 horas. No se ha demostrado capacidad para prevenir la enfermedad de inicio temprano con clindamicina o vancomicina. Se recomienda administrar esta profilaxis a todas las mujeres embarazadas con demostración de infección urinaria o bacteriuria por este microorganismo, a aquellas con un hijo previo con infección grave por EGB y a las que tienen un estado de colonización desconocido y parto pretérmino o con rotura de las membranas fetales ≥ 18 horas, o con fiebre^{10-12,63}. Estas recomendaciones, en general, son similares en otros países desarrollados (Tabla 3)^{12,63,86,94-97}.

A pesar de lo anterior, en México no se han adoptado de manera oficial las recomendaciones de prevención antes descritas, ya que no existen criterios establecidos para la búsqueda intencionada de EGB en la mujer embarazada en este país. Esto se debe en parte a los bajos porcentajes de aislamiento de EGB en la mujer embarazada y en el recién nacido, y a la predominancia de serotipos de menor virulencia identificados en diversos

estudios^{13,15-18,31-33,61}. En consecuencia, la toma de muestras para cultivo entre las 35 y las 37 semanas de gestación, dirigida a la búsqueda intencionada de EGB, es una acción casi inexistente. La toma de estas muestras para cultivo va dirigida, más bien, al aislamiento de otros microorganismos que causan enfermedad en la mujer embarazada, como *Candida albicans* y agentes relacionados con vaginosis bacteriana²³, constituyendo así el aislamiento de EGB en estas muestras un hallazgo incidental. Por todo lo anterior, aunque aún no se establecen de manera oficial estrategias de prevención en México, es necesaria la realización de trabajos de investigación que permitan evaluar los factores de riesgo para colonización e infección por EGB propios de la población mexicana, así como estudios dirigidos a evaluar la validez en México de la aplicación de los criterios de prevención implementados en otros países. No obstante, hasta no contar con dicha información parece razonable adoptar los criterios propuestos por los CDC, o por lo menos adoptar y adaptar algunas de las recomendaciones, como son el tratamiento de las mujeres embarazadas con infección urinaria o bacteriuria por EGB en la gestación actual y la administración de PAI en estas mujeres, en las que tengan el antecedente de un hijo con infección grave por EGB y en las que se cuente con un cultivo con aislamiento de EGB sin seguimiento posterior³.

Bibliografía

1. Le Doare K, Kampmann B. Breast milk and group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection? *Vaccine*. 2014;32:3128-32.
2. Crespo-Ortiz MP, Castañeda-Ramirez CR, Recalde-Bolaños M, et al. Emerging trends in invasive and noninvasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a Latin American hospital: a 17-year study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:428.
3. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:547-56.
4. Mollerach A, Méndez E, Massa R, Di Conza J. *Streptococcus agalactiae* aislados en Santa Fe, Argentina: estudio de la sensibilidad a antibióticos de uso clínico y mecanismos de resistencia a eritromicina y clindamicina. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2007;25:67-8.
5. Larcher JS, Capellino F, De Giusto R, et al. Colonización por estreptococo beta hemolítico del grupo B durante el embarazo y prevención de enfermedad neonatal. *Medicina*. 2005;65:201-6.
6. Tamariz JH, Obregón M, Jara JC, et al. Colonización vaginal y anorectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered*. 2004;15:144-50.
7. Reyna-Figueroa J, Ortiz-Ibarra FJ, Pérez-Antonio B, et al. Quimioprofilaxis para evitar la colonización materna por estreptococo grupo B. Consecuencias de no adoptar la recomendación internacional. *Salud Publica Mex*. 2008;50:155-61.
8. Cortés H. Prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B. ¿Es necesaria en nuestro medio? *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005;56:231-8.
9. Costa AL, Lamy Filho F, Chein MB, et al. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternidade pública da região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:274-80.
10. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Opinión de expertos sobre Infecciones Congénitas y Perinatales (ICP) SLIPE-2014. (Consultado el 10 de marzo de 2015.) Disponible en: <http://www.slipe.org/informesAcademicos.asp>
11. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B *Streptococcal* disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008;299:2056-65.
12. Verani JR, McGee L, Scharf SJ. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.
13. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 419-69.
14. Larsen JW, Sever JL. Group B streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:440-8.
15. Solórzano-Santos F, Echaniz-Aviles G, Conde-Glez CJ, et al. Cervicovaginal infection with group B *Streptococci* among pregnant Mexican women. *J Infect Dis*. 1989;159:1003-4.
16. Solórzano-Santos F, Díaz-Ramos RD, Arredondo-García JL. Diseases caused by group B *Streptococcus* in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:66.
17. González-Pedraza AA, Ortiz-Zaragoza MC, Madrigal de Leon HG, et al. Colonización por *Streptococcus* grupo B en mujeres de un centro de atención primaria de la ciudad de México. *Arch Med Fam*. 2004;6:44-7.
18. Palacios GC, González MN, Beltrán M, et al. Serotypes of 286 group B streptococci isolated from asymptomatic carriers and invasive disease cases in Mexico. *Rev Latinoam Microbiol*. 2005;47:21-4.
19. Reyna Figueroa J, Ortiz Ibarra F, Esteves Jaramillo A, et al. Colonización materna por *Streptococcus* del grupo B en México: estimación de la prevalencia basada en la revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:399-403.
20. Palacios GC, González MN, Beltrán M, et al. High-virulence clone of group B streptococci unable to grow at high temperature is present in serotypes other than type III. *Curr Microbiol*. 2007;54:42-7.
21. Reyna J, Ortiz F, Beltrán M, et al. Riesgo de infección neonatal temprana en recién nacidos hijos de mujeres embarazadas colonizadas con *Streptococcus agalactiae* serotipo III. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2005;18:13-7.
22. Six A, Joubrel C, Tazi A, et al. Infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med*. 2014;43:706-14.
23. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;82:809-18.
24. Le Doare K, Heath P. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013;31:7-12.
25. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA*. 1974;230:1158-60.
26. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*. 1976;294:753-6.
27. Baker CJ, Kasper DL, Tager I, et al. Quantitative determination of antibody to capsular polysaccharide in infection with type III strains of group B *Streptococcus*. *J Clin Invest*. 1977;59:810-8.
28. Lin FY, Weisman LE, Azimi PH, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis*. 2004;190:928-34.
29. Lin FY, Phillips JB 3rd, Azimi PH, et al. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B *Streptococcus* type Ia: a multicenter, seroepidemiology study. *J Infect Dis*. 2001;184:1022-8.
30. Suara RO, Adegbola RA, Mulholland EK, et al. Seroprevalence of antibodies to group B streptococcal polysaccharides in Gambian mothers and their newborns. *J Natl Med Assoc*. 1998;90:109-14.
31. Palacios-Saucedo GC, Caltenco-Serrano R, Torres-Lopez J, et al. Exposición a estreptococo del grupo B en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud Publica Mex*. 2002;44:50-6.
32. Palacios GC, Eskew EK, Solórzano F, et al. Decreased capacity for type-specific-antigen synthesis accounts for high prevalence of nontypeable strains of group B streptococci in Mexico. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2923-6.
33. Solórzano-Santos F, Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra F, et al. *Streptococcus* del grupo B en la etiología de la infección neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1990;47:146-52.
34. Musser JM, Mattingly SJ, Quentin R, et al. Identification of a high-virulence clone of type III *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*) causing invasive neonatal disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:4731-5.
35. Quentgen R, Huet H, Wang FS, et al. Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: identification of multiple virulent clone families that cause invasive neonatal disease. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2576-81.
36. Hannoun A, Shehab M, Khairallah MT, et al. Correlation between group B streptococcal genotypes, their antimicrobial resistance profiles, and virulence genes among pregnant women in Lebanon. *Int J Microbiol*. 2009;2009:796512.

37. Seo YS, Srinivasan U, Oh KY, et al. Changing molecular epidemiology of group B Streptococcus in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25:817-23.
38. Palacios GC, Eskew EK, Solorzano F, et al. Identification of the high-virulence clone of group B streptococci in Mexican isolates by growth characteristics at 40°C. *Curr Microbiol.* 1999;38:126-31.
39. Mattingly SJ, Maurer JF, Eskew EK, et al. Identification of a high-virulence clone of serotype III Streptococcus agalactiae by growth characteristics at 40°C. *J Clin Microbiol.* 1990;28:1676-7.
40. Mattingly SJ, Eskew EK. Temperature sensitivity of fructose-1,6-bisphosphate aldolase accounts for the inability of the high-virulence clone of Streptococcus agalactiae to grow at 40°C. *Curr Microbiol.* 1993;26:147-50.
41. Palacios GC, Timmons BC, Eskew EK, et al. Identification of high-virulence clone of group B streptococci by using a probe containing a putative aldolase gene. *Curr Microbiol.* 2003;47:319-22.
42. Takahashi S, Detrick S, Whiting AA, et al. Correlation of phylogenetic lineages of group B streptococci, identified by analysis of restriction-digest patterns of genomic DNA with *infB* alleles and mobile genetic elements. *J Infect Dis.* 2002;186:1034-8.
43. Fleming KE, Bohnsack JF, Palacios GC, et al. Equivalence of high-virulence clonotypes of serotype III group B Streptococcus agalactiae (GBS). *J Med Microbiol.* 2004;53:505-8.
44. Doran KS, Nizet V. Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol Microbiol.* 2004;54:23-31.
45. Landwehr-Kenzel S, Henneke P. Interaction of Streptococcus agalactiae and cellular immunity in colonization and disease. *Front Immunol.* 2014;5:519.
46. Doran KS, Liu GY, Nizet V. Group B streptococcal beta-hemolysin/cytolysin activates neutrophil signaling pathways in brain endothelium and contributes to development of meningitis. *J Clin Invest.* 2003;112:736-44.
47. Nizet V. Streptococcal beta-hemolysins: genetics and role in disease pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2002;10:575-80.
48. Rubens CE, Wessels MR, Heggen LM, et al. Transposon mutagenesis of type III group B Streptococcus: correlation of capsule expression with virulence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:7208-12.
49. Wessels MR, Rubens CE, Benedi VJ, et al. Definition of a bacterial virulence factor: sialylation of the group B streptococcal capsule. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:8983-7.
50. Poyart C, Pellegrini E, Gaillot O, et al. Contribution of Mn-cofactored superoxide dismutase (SodA) to the virulence of Streptococcus agalactiae. *Infect Immun.* 2001;69:5098-106.
51. Poyart C, Pellegrini E, Marceau M, et al. Attenuated virulence of Streptococcus agalactiae deficient in D-alanyl-lipoteichoic acid is due to an increased susceptibility to defensins and phagocytic cells. *Mol Microbiol.* 2003;49:1615-25.
52. Jones AL, Knoll KM, Rubens CE. Identification of Streptococcus agalactiae virulence genes in the neonatal rat sepsis model using signature-tagged mutagenesis. *Mol Microbiol.* 2000;37:1444-55.
53. Sutcliffe IC, Harrington DJ. Putative lipoproteins of Streptococcus agalactiae identified by bioinformatic genome analysis. *Antonie Leeuwenhoek.* 2004;85:305-15.
54. Jones AL, Needham RH, Clancy A, et al. Penicillin-binding proteins in Streptococcus agalactiae: a novel mechanism for evasion of immune clearance. *Mol Microbiol.* 2003;47:247-56.
55. Lancefield RC, Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med.* 1935;61:335-49.
56. Fry RM. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. *Lancet.* 1938;1:199-201.
57. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med.* 1964;271:1221-8.
58. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics.* 2006;117:1139-45.
59. Kalliola S, Vuopio-Varkila J, Takala AK, et al. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:806-10.
60. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:90-3.
61. Villaseñor-Sierra A, Morales-Velázquez P, Palacios-Saucedo G, et al. Prevalencia de Streptococcus agalactiae del serotipo III en embarazadas. *Ginecol Obstet Mex.* 2004;72:103-8.
62. Palacios-Saucedo GC. Neumonía por estreptococo del grupo B. En: Ávila-Cortés FJ, editor. Infecciones respiratorias en pediatría. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 352-8.
63. Pannaraj PS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. En: Cherry JD, Steinbach WJ, Harrison GJ, et al., editors. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1153-69.
64. Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1203-8.
65. Zaleznik DF, Rensch MA, Hillier S, et al. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis.* 2000;30:276-81.
66. Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. Maryland Emerging Infections Program. *J Infect Dis.* 1998;177:998-1002.
67. Jones N, Oliver KA, Barry J, et al. Enhanced invasiveness of bovine-derived neonatal sequence type 17 group B streptococcus is independent of capsular serotype. *Clin Infect Dis.* 2006;42:915-24.
68. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med.* 2000;343:175-9.
69. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child.* 2009;94:674-80.
70. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother.* 1985;35:267-80.
71. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis.* 1990;162:672-7.
72. Pass MA, Gray BM, Khare S, et al. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr.* 1979;95:437-43.
73. Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J Infect.* 1998;17:201-4.
74. Easmon CS, Hastings MJ, Clare AJ, et al. Nosocomial transmission of group B streptococci. *BMJ.* 1981;283:459-61.
75. Hastings MJ, Easmon CS. Variations in the opsonic requirement of group B streptococcus type III. *Br J Exp Pathol.* 1981;62:519-25.
76. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continue. *Pediatrics.* 2011;127:817-26.
77. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol.* 2010;37:375-92.
78. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1992;41:25-32.
79. Lin FY, Weisman LE, Troendle J, et al. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcal disease. *J Infect Dis.* 2003;188:267-71.
80. Noya FJ, Rensch MA, Metzger TG, et al. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis.* 1987;155:1135-44.
81. Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, et al. Late-onset and recurrent neonatal group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:251-6.
82. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2010;126:631-8.
83. Di John D, Krasinski K, Lawrence R, et al. Very late onset of group B streptococcal disease in infants infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:925-8.
84. Levent F, Baker CJ, Rensch MA, et al. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1009-12.
85. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000;342:15-20.
86. Committee on Infectious Diseases. Group B streptococcal infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al., editors. Red Book. 30th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 745-50.
87. Turner C, Turner P, Po L, et al. Group B streptococcal carriage, serotype distribution and antibiotic susceptibilities in pregnant women at the time of delivery in a refugee population on the Thai-Myanmar border. *BMC Infect Dis.* 2012;12:34.
88. Kunze M, Ziegler A, Fluegge K, et al. Colonization, serotypes and transmission rates of group B streptococci in pregnant women and their infants born at a single University Center in Germany. *J Perinat Med.* 2011;39:417-22.
89. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ.* 2002;325:308.
90. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663-70.
91. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet.* 1999;353:51-6.
92. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, et al. Bacteriuria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:1983-6.
93. Persson K, Christensen KK, Christensen P, et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis.* 1985;17:195-9.
94. Alos Cortes JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2013;31:159-72.
95. Money DM, Dobson S, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26:826-40.
96. Rodríguez-Granger J, Alvarogonzalez JC, Berardi A, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2097-104.
97. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007467.