

Prevención de la Sepsis Neonatal por *Streptococcus agalactiae* (EGB)

Pérez Santos MJ, Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE

UGC Laboratorio y Medicina Preventiva . Área de Gestión Sanitaria Serranía

Resumen

Durante los últimos años se ha conseguido una caída progresiva en la incidencia y mortalidad de la infección neonatal por EGB. (50% de tasa de letalidad en los años 70 a 4-6% en la actualidad). Desde que se identificó la colonización materna como el principal riesgo para la aparición de la sepsis, se llevaron a cabo varios ensayos clínicos bien diseñados que concluyeron la utilidad de la administración de antibióticos durante el parto (años 80 y primera mitad de la década de los 90). Más adelante se introdujo el cribado universal de las embarazadas y se avanzó en la estandarización de la profilaxis antibiótica intraparto. Sin embargo, a pesar de la mejora alcanzada, se estima aún unos 1200 casos anuales de enfermedad en EEUU y en nuestro medio se alcanza una incidencia de 0,31 por mil nacidos. La revisión de la literatura detecta aspectos pendientes como la prevención de la enfermedad en prematuros, el desplazamiento de la etiología de la sepsis o el incremento de resistencias que abren nuevos interrogantes, así como la implantación de una vacuna efectiva que definitivamente consiga zanjar la sepsis neonatal.

PALABRAS CLAVE: SEPSIS, STREPTOCOCCUS GRUPO B, STREPTOCOCCUS AGALACTIAE.

KEYWORDS: SEPSIS, STREPTOCOCCUS GRUPO B, STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Introducción

La sepsis puerperal se asoció clásicamente con la morbilidad y mortalidad maternas que diezmaron durante

siglos a las madres y a sus hijos recién nacidos.

Las observaciones de Semmelweiss relacionaron una disminución de las sepsis puerperales con el lavado de manos antes de examinar a las parturientas y

tras haber realizado las autopsias a puerperas fallecidas¹. De esta forma sentó las bases de la transmisión infecciosa que Pasteur probó años después². Fue Rebecca Lancefield quien identificó como causante de la fiebre puerperal al *Streptococcus agalactiae*, coco gram positivo hemolítico, al que clasificó como *Streptococcus* del grupo B. El uso de antibióticos, primero sulfamidas y posteriormente penicilina consiguieron disminuir drásticamente la mortalidad.

Este microorganismo expresa un factor de virulencia constituido por el polisacárido capsular que le divide en nueve serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII), cada uno de ellos antígenica y estructuralmente distintos³. Baker observó que el tipo III es el causante de la mayoría de los casos de enfermedad neonatal⁴. Observaciones posteriores pusieron de manifiesto que la protección conseguida por vacunas frente a los polisacáridos purificados, aunque seguras e inmunogénicas, es específica para cada serotipo, y por tanto no ofrecerán protección universal⁵.

Por otro lado existen factores inmunológicos del recién nacido (RN) que impiden responder a la infección: existe una limitación intrínseca de la capacidad medular de producir leucocitos, así como una tendencia al agotamiento de las reservas medulares y aún defectos funcionales que impiden la respuesta efectiva: alteraciones en la adherencia al endotelio, en la quimiotaxis y en la destrucción bacteriana, que se compensan parcialmente con una vida media más larga⁶. Además, la vérnix caseosa contiene proteínas capaces de facilitar la opsonización y de inhibir la actividad proteasa y por tanto útiles en las funciones de respuesta del huésped, pero es escasa en el prematuro⁷.

EGB forma parte de la flora comensal intestinal y coloniza vagina y periné de forma intermitente, transitoria o permanente. En gestantes, puede causar infecciones urinarias, así como contaminación del recién nacido (RN), tanto por invasión (corioamnionitis)

como por contigüidad al atravesar el canal del parto. En nuestro medio la prevalencia de portadoras oscila entre 11-20 %⁸.

La enfermedad neonatal por EGB se describe como una forma de presentación temprana, en la primera semana de vida en los niños a término y en las 72 primeras horas en los neonatos de muy bajo peso. La mayoría de estas infecciones son invasivas y se presentan como sepsis con distress respiratorio, apnea o neumonía; menos frecuente es la meningitis. Antes de publicarse las primeras guías CDC (Centers for Disease Control⁹), la tasa de mortalidad por esta causa se acercaba al 16%, en relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer. La forma tardía se presenta a partir de la primera semana y hasta los tres meses de vida, es frecuente que se manifieste como meningitis y no se afecta con las medidas de prevención de la presentación precoz¹⁰.

Sin medidas de prevención antimicrobiana, del 40-70% de las mujeres colonizadas transmiten el EGB a sus recién nacidos durante el parto y el 1-2% de los RN colonizados desarrollan una infección precoz, que representa una incidencia anual de 1-3 casos/1000 nacidos vivos¹¹. Con las medidas actuales de prevención, se ha conseguido disminuir la incidencia a 0.34-0,37 casos/1000 nacidos vivos, lo que aún supone en EE.UU. Unos 1200 casos anuales, de los cuales aproximadamente el 70% fueron RN de más de 37 semanas de gestación⁹⁻¹².

En España, la incidencia ha bajado desde 1,25 casos/1000 nacidos vivos (año 1996) a 0,31 casos/1000 nacidos vivos en 2009 según datos de la Fundación Castrillo¹³.

Se describen factores obstétricos que favorecen que el recién nacido desarrolle la infección⁹: el parto pretérmino (<37 semanas de edad gestacional), rotura de membranas prolongada más de 18 h, la presencia de fiebre intraparto, colonización vagino-rectal por EGB, bacteriuria por EGB en el embarazo y haber tenido un hijo anterior infectado por EGB.

Prevención de la sepsis perinatal

La ausencia de anticuerpos frente al antígeno polisacárido tipo específico frente a la cepa colonizante es un factor esencial para el desarrollo de la infección neonatal, pero mientras no esté disponible la vacuna¹⁴, la prevención se basa en identificar a las candidatas para recibir profilaxis antibiótica intraparto mediante el cribado de EGB, o detección de factores de riesgo. Estas medidas se protocolizaron en el primer documento publicado en 1996 por los CDCs (*Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective*³) que contemplaba dos posibles estrategias de actuación:

1. Realizar cultivo de exudado rectal y vaginal a las 35-37 semanas de gestación y ofrecer profilaxis intraparto a todas las portadoras de EGB
2. Identificar a las candidatas a profilaxis antimicrobiana detectando los factores de riesgo (sin realizar cultivo)

Ambas estrategias se mostraron igualmente válidas, pero estudios posteriores pusieron de manifiesto que la probabilidad de prevenir la transmisión de EGB y de recibir la profilaxis antimicrobiana era mayor cuando la estrategia se basaba en el cultivo (90% de posibles casos detectados) que cuando se identifican los factores de riesgo de transmisión de EGB al RN, que detectaba en este caso entre un 50-60% de posibles casos^{15,16}. Tras estos estudios los CDCs publicaron nuevas guías¹⁷, que proclamaban la necesidad de basar la profilaxis en el cribado universal de EGB en todas las embarazadas entre las semanas 35-37.

En este mismo sentido, en España se elaboró, publicó y posteriormente se revisó un documento de consenso entre las sociedades españolas de Ginecología y Obstetricia y de Neonatología, avalado

por las sociedades españolas de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de Quimioterapia, así como la de Medicina Familiar y Comunitaria. En Andalucía se editó el Proceso de Actuación Integrada Embarazo, Parto y Puerperio (PAI EPP) que propone la administración de profilaxis antibiótica a todas las gestantes colonizadas por EGB en el momento del parto (detectadas por cultivo vagino-rectal), así como a las que tienen definidos factores de riesgo^{18,19}.

Estos documentos establecen que el cribado se hará mediante toma en vagina y recto, en este orden, utilizando un hisopo que contenga medio de transporte. Se hará autotoma, siempre que la paciente tenga información y capacidad suficiente para hacerlo.

Se indica asimismo, que en caso de que no se conozca si es portadora de EGB en el embarazo en curso, se considere como un factor de riesgo y se proceda a la profilaxis antimicrobiana intraparto.

Con la evidencia conocida actualmente no se recomienda aplicar profilaxis a las pacientes con cultivo positivo en las que se va a realizar una cesárea programada (CIII), ya que el riesgo de infección través de membranas íntegras es muy bajo en el parto a término y aún en el parto prematuro²⁰. Sin embargo, sí se debe realizar cribado vagino-rectal en previsión de una rotura prematura de membranas.

La bacteriuria por EGB aparece en un 2%-7% de las gestantes y va a representar una colonización extrema del sistema genitourinario y por tanto un factor de riesgo para la aparición de sepsis neonatal temprana por lo que indica la prescripción de profilaxis antibiótica intraparto. Las guías CDC 2010 valoran el urocultivo como una oportunidad para cribado de EGB¹⁷. Por otro lado se propone el resultado $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias (ufc) /ml como umbral para prescribir tratamiento de bacteriuria asintomática en gestantes²¹.

Cuando aparece la amenaza de un parto prematuro, sea por rotura de membranas o por comienzo del trabajo de parto, a veces no ha sido realizado aún el cribado vagino-rectal. En este caso las nuevas guías¹⁷ prescriben la toma de la muestra vagino rectal al ingreso de la paciente, antes de comenzar la profilaxis antimicrobiana.

Por tanto la identificación de candidatas a aplicación de profilaxis antibiótica intraparto incluye:

- Mujeres con detección de EGB en orina en el embarazo en curso . El PAI EPP indica urocultivo de rutina para descartar bacteriuria asintomática entre las semanas 12-16 y deberá ser tratado como tal infección del tracto urinario. Además será indicación de profilaxis antibiótica intraparto y no necesitarán posterior cribado (evidencia AIII), del mismo modo que aquellas que tuvieron un hijo anterior con sepsis por EGB de presentación temprana^{17,18,19}.

- Las gestantes que presenten cribado vagino-rectal positivo en la semana 35-37 (AII).

- Aquellas que presenten cribado positivo en la muestra tomada al ingreso, si la evolución del parto aún lo permite (AII), exceptuando las programadas para cesárea si aún conservan las membranas intactas (CIII).

Si el resultado del cultivo no está disponible, se indicará profilaxis intraparto si el tiempo de gestación es inferior a 37 semanas y del mismo modo se administrará a las gestantes con fiebre intraparto (>38.0°C) y a las que presentan rotura de membrana amniótica de >18h de evolución (AII)

La pauta de profilaxis antibiótica:

Va a ser precedida por la toma de muestras en la Admisión del centro en caso de ingreso no previsto, resultados antiguos (anteriores a cinco semanas) o no haber realizado cribado en el embarazo en curso^{17,18,19}.

Si la paciente es candidata a profilaxis intraparto con los criterios expuestos en el apartado anterior se comenzará la administración de antimicrobiano según la figura 1 (régimen de administración de antimicrobianos para profilaxis antimicrobiana), teniendo en cuenta que el antibiótico de elección es penicilina G (dosis inicial 5 millones de unidades y dosis sucesivas de 2,5-3 millones cada 4 h) hasta completar 48 h o hasta el parto. Se admite también como alternativa la ampicilina, de espectro más amplio que la penicilina (2 g de dosis inicial y 1 g cada 4 horas hasta completar 48 h o hasta el parto (AI). La literatura establece que la infusión del antibiótico durante dos horas confiere cierta protección para la prevención de la transmisión vertical de EGB y con 4 horas de antibioterapia antes del parto, la protección es muy alta²².

La profilaxis habría de detenerse en caso de no continuar la labor de parto o que el cultivo de EGB sea negativo, salvo que se haya producido rotura prematura de membranas, en cuyo caso continuará según la pauta propuesta (figuras 2 y 3).

EGB es uniformemente sensible a penicilina, ampicilina y cefazolina. Este último sería el antibiótico de elección en caso de alergia a penicilina/ampicilina. Para establecer esta indicación se ha de tener en cuenta que la alergia a penicilina se estima que ocurre entre el 0.7-4% de los tratamientos administrados y un 10% de alérgicos a penicilina presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata a las cefalosporinas²³.

En caso de alergia, la manifestación más frecuente es el exantema maculopapular. Se desarrollan reacciones anafilácticas entre un 4/10 000 y un 4/100 000 pacientes. No hay riesgo de reacción anafiláctica en el feto o RN porque no pasan las Ig E de la madre. En USA no se ha publicado ningún caso de anafilaxia mortal desde el año 1996 y además, el estar la paciente bajo atención médica contribuye al control de posibles reacciones adversas²⁴.

Es importante identificar entre las pacientes con historia de alergia a penicilina aquellas con alto riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica investigando aquellas que tras la administración de penicilina o cefalosporinas han presentado manifestaciones de angioedema, distress respiratorio, urticaria o anafilaxia anterior, en cuyo caso estaría contraindicada la administración de penicilina, ampicilina y cefalosporinas (AII)

Se plantea en este caso como alternativa a los betalactámicos el uso de eritromicina o clindamicina. Estos antimicrobianos están desarrollando resistencia frente a EGB que en EE. UU alcanzan el 25-32% para eritromicina y entre 13-20% para clindamicina^{12,25} y, por otro lado, los datos disponibles sugieren que tras la administración a la madre de eritromicina o clindamicina no se alcanzan en tejido fetal niveles fetales adecuados^{26,27}. Las guías CDC de 2010 indican la necesidad de realizar antibiograma a EGB procedentes de embarazadas, haciendo constar el clínico en el volante de petición que la paciente está embarazada así como el caso de que sea alérgica a penicilina²⁸. El laboratorio debe informar el antibiograma según se describe en el apartado "Procesamiento de muestras".

En caso de resistencia a clindamicina, la indicación sería vancomicina (1 gr IV/12 h hasta terminar el parto).

A pesar de la estandarización de la profilaxis antibiótica para EGB, los estudios no parecen encontrar una tendencia clara al aumento de la sepsis por otros microorganismos (*E coli*), y el incremento de resistencia a ampicilina de éstos se correlaciona con la que se presenta en la población general²⁹, sin embargo es importante vigilar la

evolución de la morbilidad y mortalidad causada por cualquier otro germen en estos pacientes tan frágiles, así como monitorizar los posibles aumentos de concentración mínima inhibitoria en los antimicrobianos a los que hasta ahora EGB se ha mostrado uniformemente sensible.

Figura 1: Antimicrobiano propuesto para el manejo de la enfermedad

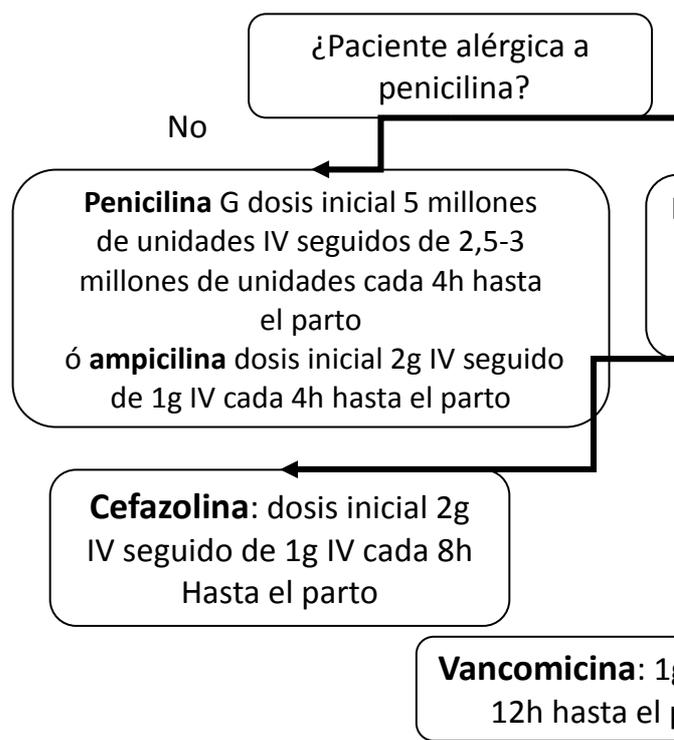


Figura 2. Algoritmo decisión actuación para el manejo de la profilaxis en parto prematuro.

ALGORITMO PARA EL CRIBADO DE LA COLONIZACIÓN POR EGB Y USO DE LA PROFILAXIS INTRAPARTO EN MUJERES CON PARTO PREMATURO

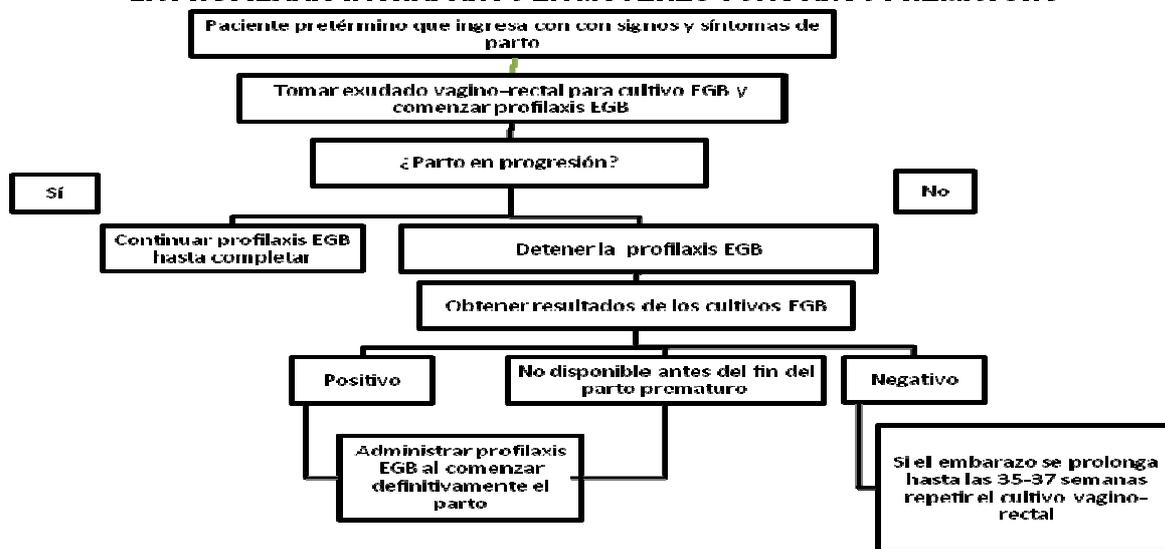


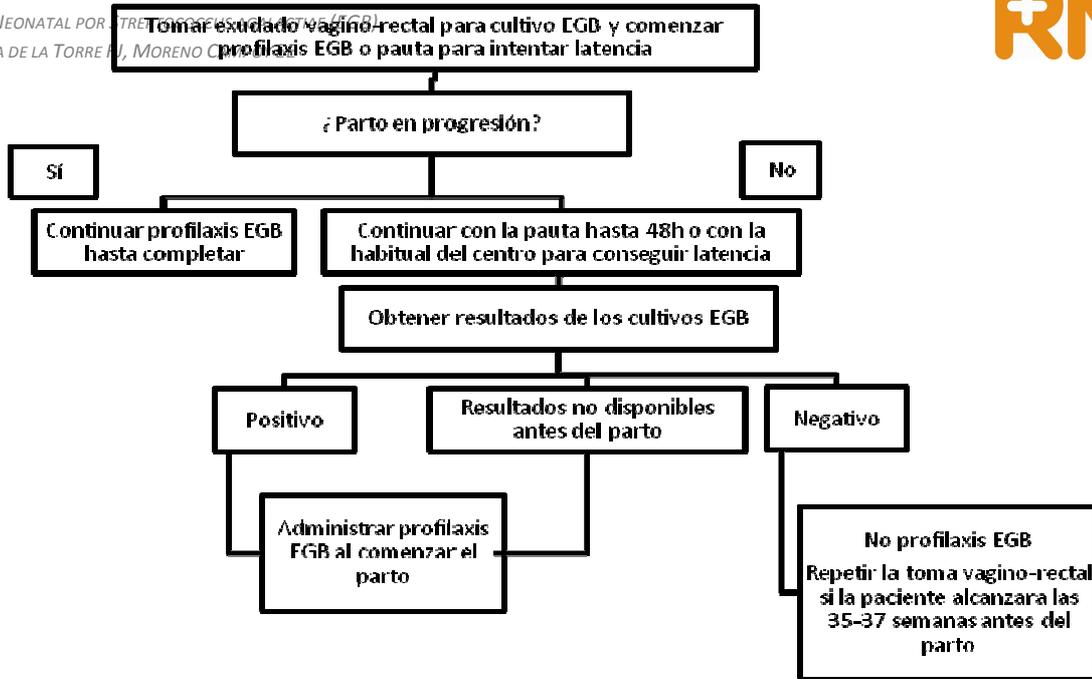
Figura 3. Algoritmo de decisión para la actuación para el manejo

de la profilaxis en rotura prematura de membranas.

ALGORITMO PARA EL SCREENING DE LA COLONIZACIÓN POR EGB Y USO DE LA PROFILAXIS EN MUJERES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Vol. 1, NUM. 1, AÑO 2012

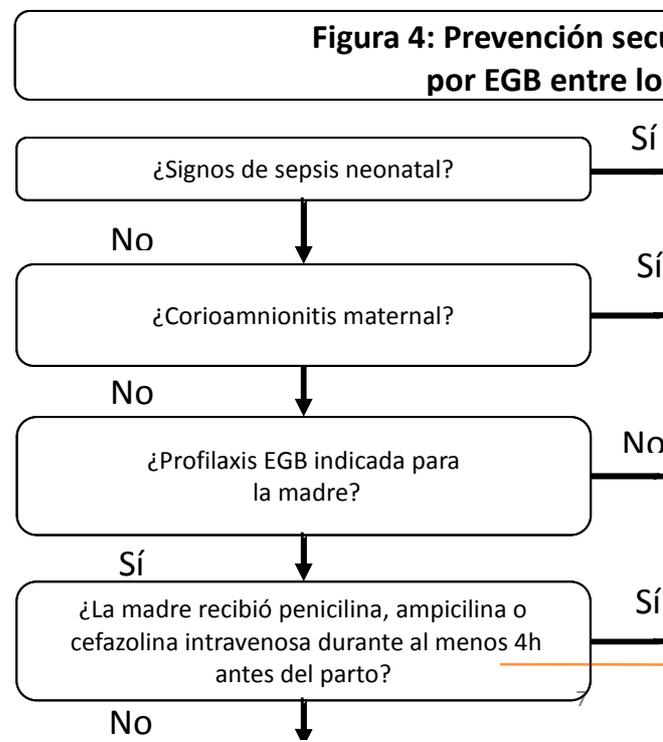
PREVENCIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL POR TREPONEMOSIS GONORRÓICA
PÉREZ SANTOS MJ, MÉRIDA DE LA TORRE I, MORENO C



Prevención secundaria en el recién nacido

Cualquier recién nacido (RN) con signos de sepsis ha de ser evaluado mediante toma de hemocultivo, hemograma y fórmula diferencial, radiografía de tórax si presenta signos respiratorios y punción lumbar si está lo suficientemente estable para tolerarla¹⁷.

Se comenzará el tratamiento con antibióticos activos contra EGB o contra otro germen sospechoso, por ejemplo *E coli* (AII) con penicilina G o ampicilina (figura 4).



El PAI EPP¹⁹ amplía el estudio a exámenes bioquímicos (proteína C reactiva, glucosa, calcio, creatinina y proteínas totales) y cultivo de frotis periféricos (umbilical, ótico, nasal, meconio, aspirado gástrico) y propone tratamiento con ampicilina más gentamicina, así como ingreso en la Unidad Neonatal.

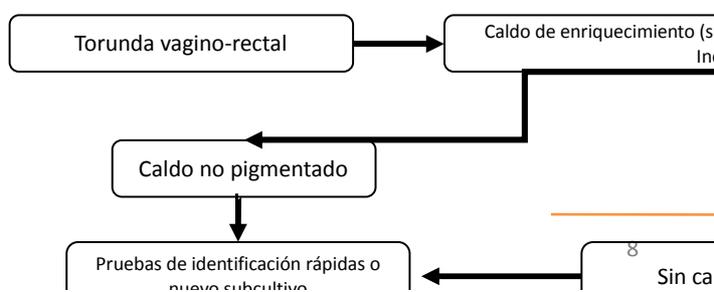
Si el niño tiene buen estado general pero la madre ha presentado signos de corioamnionitis, la evaluación se hará sólo con hemocultivo y hemograma con fórmula y se instaurará tratamiento antimicrobiano.

En caso de que la madre haya recibido profilaxis al menos 4h antes del nacimiento, el niño está asintomático, sólo será necesaria observación durante al menos 48 h en la planta de Maternidad. Si el RN tiene menos de 37 semanas de gestación, observación y valoración con hemograma y fórmula.

Si la madre no recibió profilaxis antibiótica durante cuatro o más horas y el niño está asintomático, si el niño nació después de 37 semanas de evolución se procederá a observación en Maternidad al menos 48 h (PAI EPP indica tratamiento con 50,000 UI i.m. de penicilina G en la primera hora de vida y si es pretérmino, administrar 20,000 UI i.m), observación y se valorará ingreso en Neonatología.

Se ha estudiado el impacto del uso de servicios sanitarios en niños cuyas madres recibieron profilaxis antibiótica intraparto frente a aquellos que nacieron sin profilaxis materna y los resultados no han sido concluyentes³⁰. Por tanto es necesario monitorizar los indicadores que permitan valorar el coste oportunidad de estas estrategias.

Figura 5: Procesamiento de muestras en el laboratorio recomendado



Procesamiento de muestras por el laboratorio

La torunda debe conservarse en medio de transporte y procesarse lo antes posible (figura 5).

Debe sembrarse en primer lugar en un caldo de enriquecimiento selectivo: Todd Hewitt suplementado con gentamicina (8 $\mu\text{g/ml}$) y nalidíxico (15 $\mu\text{g/ml}$) o en caldo Lim con colistina (10 $\mu\text{g/ml}$) y nalidíxico (15 $\mu\text{g/ml}$). Son útiles también el caldo suplementado con 5% de sangre desfibrinada de carnero y el Granada®. Sin embargo si la incidencia de sepsis no es superior al 0,3-0,5 por mil nacidos y la molonización materna está por debajo del 15% no sería necesario este enriquecimiento. Este medio selectivo se incuba 18-24 h a 35°-37° C, a ser posible en atmósfera de 5% CO₂.

Este medio líquido se subcultivará en un medio adecuado (Columbia con colistina y nalidíxico, o tripticasa agar sangre o el medio cromogénico Granada®). Si este caldo no presenta cambio de color se subcultivará de nuevo, ya que sólo se colorean las cepas betahemolíticas y hay un 4% de cepas no hemolíticas³¹. Si en estos medios aparece una colonia sugestiva de EGB, pueden identificarse con pruebas rápidas (aglutinación) o mediante el fenómeno Camp. Se pueden

utilizar asimismo identificación por aglutinación directa desde el caldo de cultivo, así como prueba de detección de ácidos nucleicos, propuesto en las nuevas guías CDC¹⁷. En ellas se recoge asimismo la necesidad de realizar antibiograma a EGB procedentes de embarazadas haciendo constar el clínico en el volante de petición que la paciente está embarazada así como el su caso que sea alérgica a penicilina¹⁷. El antibiograma se hará de acuerdo a las normas del Clinical Laboratory Standard International (CLSI)³⁰.

El laboratorio debe informar la sensibilidad convencional mediante el estudio de la concentración mínima inhibitoria, o estudio de la categoría clínica (sensible, intermedio o resistente) por el método de disco-placa. Además, en las cepas resistentes a eritromicina se debe realizar la prueba de detección de la resistencia inducida a clindamicina que va a utilizar un estudio por doble disco dónde se puede leer un halo achatado en la clindamicina (en forma de "D") por la zona cercana al de eritromicina; esta situación se informará como "aislamiento presumiblemente resistente a clindamicina basado en la detección de resistencia inducible" según CLSI normas 2011³¹.

Estrategias alternativas

Hay autores³³ que combinan el cribado y la profilaxis de las madres y sus RN's. En Italia se propuso cultivar y tratar profilácticamente con amoxicilina a hijos de madres a su vez cribadas y tratadas, consiguiendo una disminución de 0,74/1000 a 0.048/1000 pero queda por saber si este estudio es coste-beneficio y sobre todo las consecuencias en la resistencia y en la etiología.

Por otro lado se ha comprobado que la administración de amoxicilina-clavulánico a prematuros se asocia con un riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante³⁴.

La medida más prometedora es la vacuna profiláctica que combinada con el cribado conseguiría evitar el 66% de las infecciones perinatales y de 1 a 25 nacimientos prematuros (35). Se trata de conseguir anticuerpos Ig G frente al polisacárido capsular tipoespecífico en cantidad suficiente para alcanzar protección frente a EGB y evitar la transmisión. Se ha conseguido una vacuna bien tolerada e inmunogénica, pero parcial. El desarrollo de la genómica y la proteómica e incluso la vacunología inversa, una vez conocido el genoma y por medio de modelos matemáticos está buscado secuencias genéticas útiles para expresar, clonar y probar. Se pretende conseguir una vacuna útil en los distintos serotipos³⁵. Aún no hay ninguna vacuna aprobada.

Retos

A pesar de los avances conseguidos, quedan aún desafíos para mejorar:

- Mejorar las tasas de presentación temprana entre los RNs pretérmino, así como valorar otras posibles variables (raza, grupo étnico), cada día con más peso.
- Establecer la efectividad de la bacteriuria como factor de riesgo en la era del cribado universal.
- Evaluar la efectividad de los factores predictivos de anafilaxia en las pacientes alérgicas a penicilina.
- Medir el impacto de la prevención secundaria en los neonatos.
- Anticipar factores que contribuyan a la presentación de la sepsis neonatal temprana hijos de madre con cultivo negativo.
- Implantación y evaluación de técnicas moleculares para identificación rápida y segura de EGB. Desarrollo de técnicas

rápidas de detección de resistencia a clindamicina y eritromicina.

•Prevenir la aparición de sepsis por cepas con resistencia seleccionada por la presión antimicrobiana.

•Desarrollo de vacunas eficaces que aún no han obtenido la autorización para uso general.

Bibliografía

- 1 Raju TN . Ignac Semmelweiss and the etiology of fetal and neonatal sepsis *J Perinatol.* 1999; 19:307-310 (Pub Med)
- 2 Pasteur L ON THE GERM THEORY. *Science* . 1881;2:420-422
- 3 Lancefield, RC. A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B). *J. Exp. Med.* 1934; 59: 441-458
- 4 Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infection in infants . The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974;230:1158-1160 (PubMed)
- 5 Lachenauer, C. S. et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J. Infect. Dis.* 1999;179, 1030-1033 (1999).
- 6 Quie PG. Antimicrobial defenses in the neonate *Semin Perinatol.* 1990;14:2-9 (PubMed)
- 7 Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y, et al. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polipeptides, lipids and their interactions *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2390-2399. (PMC free article) (Pub Med)
- 8 Rosa Fraile M, Rodriguez Granger J, De Cueto M, Sampedro A , Gaye EB, Haro JM et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2674-7.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45 (NoRR-7).
- 10 Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infection. En: Remington JS, Klein JO. Editors: *Infectious diseases of the fetus & newborn infant.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: p.1091-56.
- 11 Jordan HT, Farley MM, Craig A et al. Revising the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 1057-1064
- 12 Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mhole-Boetani J, Harrison LH, Petit S et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2066-65
- 13 López Sastre J. Grupo de hospitales Castrillo. Situación en España de la infección neonatal por estreptococo B: II Reunión. Prevención de la infección neonatal por estreptococo B; 2011 Granada 31 Marzo.
- 14 Baker CJ, Paleotti LC; Wessels MR. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142-50
- 15 Main EK, Stagle T. Prevention of early onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting The superiority of culture based protocols. *Am Obstet Gynecol* 2000;182:1344-55.
- 16 Shrag SJ, Zell ER, Linfield R et al. A population-based comparison of strategies to prevent early onset group B streptococcal disease in neonates. *N Eng J Med* 2002; 347: 235-9.
- 16 Centers for Disease Control Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51 (No RR-1).

- 17 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC MMWR 2010;59(No RR-10)
- 18 Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Sociedad Española de Neonatología (SEN). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(8):417-23
- 19 Consejería de Salud. Embarazo, parto y Puerperio: Procesos Asistenciales Integrados. Edición Sevilla: Consejería de Salud.2005:104-107
- 20 Hakansson S, Axemo P, Bremme K, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:50-8.
- 21 McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. Cumitech "C: laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington DC: ASM Press; 2009
- 22 de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B *Streptococcus*. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-4.
- 23 Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345: 804-9.
- 24 Gei AF, Pacheco LD, Vanhook JW, Hankins GD. The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor. *Obstet Gynecol* 2003;102:1332-5.
- 25 Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;727505.
- 26 Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharm Ther* 2006;44:57-63.
- 27 Muller A, Mouton J, Oostvogel P, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2175-81.
- 28 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI M100-S20. Wayne, PA; 2010
- 29 Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.
- 30 Glasgow TS, Speakman M, Firth S et al. Clinical and economic outcomes for term infants associated with increasing administration of antibiotics to their mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:338-346. (PubMed)
- 31 de la Rosa M, Pérez M, Carazo C, et al. New Granada medium for detection and identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1992;30:10219-21.
- 32 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2011
- 33 Koenig JM, Keenan J. Grup B *Streptococcus* and Early-Onset Sepsis in the era of maternal profilaxis. *Paediatr Clin North Am.*2009;56(3):689. (PubMed)
- 34 Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE

Collaborative group. *Lancet* 2001;357:979-988. (Pub-Med)

35 Sinha A, Lieu TA Paoletti LC et al The projected health benefits of maternal group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. *Vaccine*. 2005;23:3183-3195. (PubMed)

36 Johri AK, Paoletti LC, Glaser P et al. Group B Streptococcus: Global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol*. 2006; 4: 932-942 (PubMed).



Revista Médica Digital es editada por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Málaga. La revista publica artículos científicos relacionados con las diferentes especialidades que comprende la profesión médica, así como aquellos artículos que estén relacionados con dicha práctica y procedan de otras ciencias. Se adhiere a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas" elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://icmie.org>) por lo que los manuscritos deben elaborarse siguiendo sus recomendaciones.



Los textos publicados en esta revista, a menos que se indique lo contrario, están sujetos a una licencia de Reconocimiento_NoComercial_SinObraDerivada 2.5 de Creative Commons. Pueden copiarse, distribuirse y comunicarse públicamente, siempre que se citen el autor y la revista digital donde se publican, RevistaMédicaDigital. No se permite su uso comercial ni la generación de obras derivadas. Puede consultarse la licencia completa en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.es>