



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

La infección neonatal tardía por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (1996-2010)



Teresa Juncosa-Morros^{a,*}, Cèlia Guardiola-Llobet^b, Jordi Bosch-Mestres^c, Eva Dopico-Ponte^d, Isabel Sanfeliu-Sala^e, Montserrat Sierra-Soler^f, Ferran Sánchez-Reus^g, Montserrat Giménez-Pérez^h, Josep Lite-Liteⁱ y Antònia Andreu-Domingo^j

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Laboratori Barcelonès Nord i Vallès Oriental, ICS, Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Laboratori Clínic de l'Hospitalet, Ambulatori Just Oliveras, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Microbiología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^f Laboratori de Microbiología, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

^h Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁱ Laboratori de Microbiología, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^j Servei de Microbiologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2013

Aceptado el 18 de septiembre de 2013

On-line el 15 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Streptococcus agalactiae

Infección neonatal

Sepsis neonatal tardía

R E S U M E N

Objetivo: Analizar las características de la sepsis neonatal tardía (SNT) por estreptococo del grupo B (EGB) y la evolución de su incidencia en 8 hospitales del área de Barcelona a lo largo de los 15 años de consolidación de las medidas de prevención de la infección neonatal precoz.

Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de SNT por EGB desde 1996 a 2010.

Resultados: Se diagnosticaron 143 pacientes, de los que 51 habían nacido en otros centros. La incidencia global fue del 0,42% de recién nacidos (RNV), oscilando entre el 0,14% en el 2000 y el 0,80% en 2009. Se observó una tendencia al incremento del riesgo discreta pero sostenida a lo largo de los años, del 6,9% en las SNT totales, aunque sin la suficiente significación estadística. El 63,6% de los pacientes presentaron sepsis/bacteriemia, el 32,8% meningitis y el 3,5% artritis/osteomielitis. De los casos en los que se pudo obtener información sobre los antecedentes obstétricos, el 53% de las madres presentaron cultivo positivo a EGB al final del embarazo, el 53,8% recibieron profilaxis antibiótica intraparto y el 41,2% presentaron algún factor de riesgo, principalmente parto prematuro en el 35,9% de los casos. La mortalidad fue del 2,8%, y los serotipos mayoritarios, el III y el Ia.

Conclusiones: La incidencia de SNT por EGB no ha disminuido a pesar de las medidas de prevención de la SNP, y la posibilidad de su aparición debe ser tenida en cuenta.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

***Streptococcus agalactiae* late-onset neonatal infections in Barcelona (1996-2010)**

A B S T R A C T

Objective: To study the characteristics and evolution of group B *Streptococcus* (GBS) late-onset diseases, over a period of 15 years in 8 hospitals in the Barcelona area and analyze the possible impact of prophylactic measures for the prevention of early-onset neonatal infections.

Methods: Retrospective review of all patients diagnosed with late-onset neonatal disease due to GBS from 1996 to 2010.

Results: A total of 143 patients were diagnosed. Of these, 51 were born in other hospitals. The overall incidence was 0.42 per 1000 live births, varying between 0.14% in the year 2000 and 0.80% in 2009. A slight but sustained tendency of increased risk was observed over the years, 6.9% in the overall disease (with no statistical significance). Sepsis/bacteremia was detected in 63.6% of the newborns, meningitis

Keywords:

Streptococcus agalactiae

Neonatal infection

Late onset neonatal sepsis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tjuncosa@hsjdbcn.org (T. Juncosa-Morros).

in 32.8%, and arthritis/osteomyelitis in 3.5%. In cases with known obstetric dates, 53% of mothers had been colonized by GBS during pregnancy, 53.8% received intrapartum antibiotic prophylaxis, and 41.2% had some obstetric risk factors, particularly premature birth in 35.9%. There was a 2.8% mortality rate in the neonates, and predominant serotypes were III and Ia.

Conclusions: The incidence of GBS late-onset disease has not decreased despite the control practices of early-onset disease, and possibility of this appearing must be taken into account.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

A partir de la década de 1980 se observó que el estreptococo del grupo B (EGB) *Streptococcus agalactiae* se convertía en el principal agente etiológico de la infección invasiva en el recién nacido, diferenciándose de las formas que se manifestaban en los primeros 7 días de vida (sepsis neonatal precoz, SNP) de las que aparecían entre los 8 y los 90 días (sepsis neonatal tardía, SNT).

Hoy día es bien conocido que la SNP tiene su origen en la colonización vaginal materna por EGB, mientras que en el caso de la infección tardía es más difícil establecer su origen, que puede ser comunitario o nosocomial y en el que siempre se debe tener presente el contacto íntimo madre-hijo que existe durante los 3 primeros meses de la vida.

Con la implementación de las medidas de detección de las gestantes portadoras de EGB y la consiguiente administración de profilaxis antibiótica intraparto, basada en las recomendaciones de diversas sociedades científicas¹⁻⁴, a finales de la década de los noventa se consiguió una reducción importantísima de la incidencia de SNP, como se refleja en un estudio de nuestro grupo, que del 1,92‰ nacidos vivos en 1994 se reduce hasta el 0,41‰ en 2003⁵, cifras comparables a otros estudios realizados en distintas áreas geográficas⁶, aunque no ocurrió lo mismo con la SNT.

El objetivo de este estudio ha sido analizar las características de la SNT por EGB y la evolución de su incidencia en nuestra área durante un amplio período de consolidación de las medidas de prevención de la infección neonatal por EGB.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de SNT por EGB en 8 hospitales del área de Barcelona durante un período de 15 años (1996-2010).

Se ha estudiado como SNT por EGB la que tiene lugar entre los 8 y los 90 días de vida, con aislamiento de *S. agalactiae* en sangre y/o en un líquido estéril (líquido cefalorraquídeo [LCR], líquido articular, etc.). Se han clasificado como meningitis los casos con aislamiento de EGB en LCR, como artritis/osteomielitis y los aislamientos en líquido articular, y como sepsis/bacteriemia, los casos con aislamiento exclusivo en sangre.

Se han recopilado los datos relativos al estado de colonización materna por EGB, los factores de riesgo (FR) obstétricos: parto prematuro (PP) < 37 semanas, fiebre intraparto (FIP) superior a 38 °C y rotura prolongada de membranas (RPM) de más de 18 h, la administración de profilaxis antibiótica intraparto (PAI), el tipo de parto, la evolución clínica de los pacientes y el número de recién nacidos vivos (RNV) en cada hospital.

Se han considerado SNT internas aquellas en las que el paciente había nacido en uno de los 8 hospitales del área, y SNT externas aquellas en las que el paciente había nacido en otro centro hospitalario distinto. En algunos de los casos de SNT externas no se pudo disponer de todos los datos obstétricos de la madre.

El serotipado capsular se ha realizado mediante un método de aglutinación con partículas de látex utilizando el GBS Serotyping Kit (Essum, Umeå, Suecia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

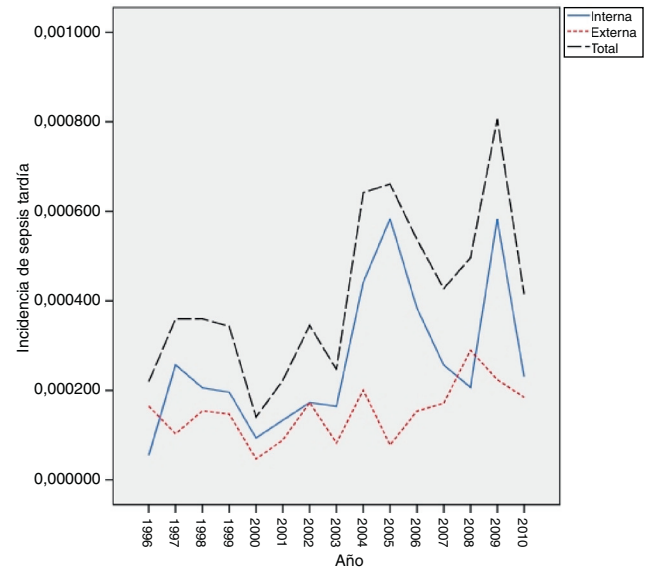


Figura 1. Gráfico de las incidencias anuales de las sepsis tardías.

La tipificación molecular de 5 cepas correspondientes a 2 casos concretos se ha realizado mediante electroforesis en campo pulsedo (PFGE).

Análisis estadístico

Para determinar los cambios en la incidencia a lo largo del período estudiado, se analizaron los incrementos de riesgo respecto al riesgo relativo inicial, utilizando el modelo de regresión de Poisson. El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata versión 8.0. Los resultados se presentan con su incremento de riesgo relativo (IRR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El nivel de significación utilizado en los contrastes fue de $p \leq 0,050$.

Resultados

A lo largo de estos 15 años, en los 8 hospitales del estudio han nacido un total de 337.263 recién nacidos vivos, cifra que representa 31,33% del total de los RNV de Cataluña (Institut d'Estadística de la Generalitat de Catalunya).

Durante este periodo, en los 8 hospitales del estudio se han diagnosticado 143 casos de SNT por EGB, 51 de las cuales correspondían a niños que habían nacido en otros centros hospitalarios.

La incidencia global de la SNT fue del 0,42‰ RNV, oscilando entre el 0,14‰ del año 2000 y el 0,80‰ de 2009. La incidencia de las sepsis internas fue del 0,27‰, oscilando entre el 0,05‰ del año 1996 y el 0,58‰ de 2005 y 2009 (tabla 1 y fig. 1).

Analizando la totalidad de las 143 sepsis, se observó un incremento de riesgo del 6,9% anual ($p=0,001$; IRR: 1,0685; IC 95%: 1,0260-1,1128). Cuando se analizaron exclusivamente las sepsis internas, el incremento observado fue del 7,8% anual ($p=0,028$; IRR: 1,0782; IC 95%: 1,0246-1,1346). En el caso de las sepsis externas la tendencia al incremento no fue significativa ($p=0,142$). Sin

Tabla 1
Distribución de los casos de SNT a lo largo de los 15 años del estudio

Año	Recién nacidos vivos ^a	Sepsis neonatal tardía		Sepsis neonatal tardía interna ^b	
		n	%	n	%
1996	18.230	4	0,21	1	0,05
1997	19.459	7	0,35	5	0,25
1998	19.453	7	0,35	4	0,20
1999	20.420	7	0,34	4	0,19
2000	21.397	3	0,14	2	0,09
2001	22.515	5	0,22	3	0,13
2002	23.164	8	0,34	4	0,17
2003	24.348	6	0,24	4	0,16
2004	24.924	16	0,64	11	0,44
2005	25.716	17	0,66	15	0,58
2006	26.046	14	0,53	10	0,38
2007	23.388	10	0,42	6	0,25
2008	24.187	12	0,49	5	0,20
2009	22.329	18	0,80	13	0,58
2010	21.687	9	0,41	5	0,23
Total	337.263	143	0,42	92	0,27

^a Número de recién nacidos vivos en los hospitales participantes en el estudio.

^b Recién nacidos internos: nacidos en los hospitales participantes en el estudio.

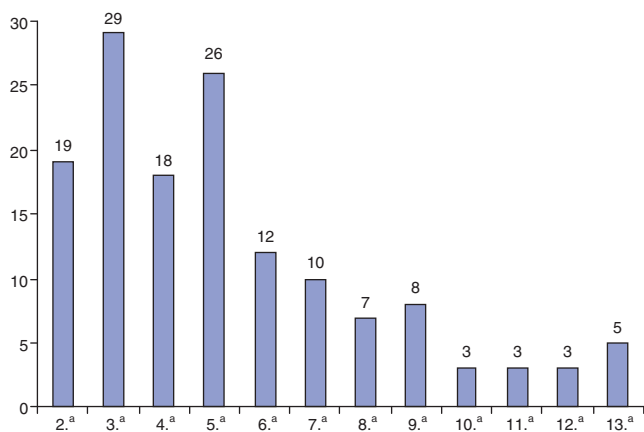


Figura 2. Semana de aparición de los primeros síntomas clínicos.

embargo, la amplia fluctuación observada y los elevados errores estándar no nos permiten confirmar el incremento observado.

Del total de 143 pacientes, en 91 el microorganismo se aisló exclusivamente en sangre, en 37 en LCR y sangre simultáneamente, en 10 solo en LCR, en 4 en líquido articular y en uno en líquido/bacteriemia. El 63,6% de meningitis y el 3,5% de artritis/osteomielitis.

La aparición de los primeros síntomas en las 143 SNT se detalla en la figura 2. Hubo un máximo de 29 pacientes durante la segunda semana, con un segundo pico de 26 la quinta semana de vida. El 64,3% se iniciaron entre las semanas 2 y 5, el 25,9% entre las semanas 6 y 8 y solo el 9,8% lo hicieron a partir de la décima semana.

Se pudo constatar que a 92 de las madres (64%) se les había realizado el estudio de colonización por EGB mediante cultivo vagino-rectal entre las semanas 35 y 37 del embarazo, siendo este positivo en 49 (53%) y negativo en 43 (47%).

Se obtuvieron datos de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) en 93 de las madres (65%): recibieron PAI 50 madres (53,8%) considerándose esta correcta en 39 e incompleta en 11, ya que no habían recibido 4 h de administración del antibiótico y el parto; no la recibieron 43 (46,2%).

Se averiguó el tipo de parto en 106 pacientes (74,1%): el parto fue eutócico en 48 madres (45,3%), vaginal instrumentado en 12 (11,3%), y por cesárea en 46 (43,4%).

De las 114 gestantes (79,7%) en las que se pudo obtener información sobre los factores de riesgo obstétrico, en 67 (58,8%) no se detectó ningún factor, 34 (29,8%) presentaron solo uno y 13 (11,4%) presentaron 2 factores; en 41 casos (35,9%) hubo PP, en 13 (11,4%) RPM, en 4 (3,5%) FIP y en 2 (1,7%) bacteriuria por EGB.

En 10 ocasiones (7%) se trató de embarazos múltiples: en 9 de ellos tan solo presentaron SNT uno de los gemelos, múltiples: en 9 de estos pacientes su gemelo había presentado una SNP a los 5 días de vida. Solo en una ocasión los 2 gemelos presentaron SNT, manifestándose a los 35 y 44 días, respectivamente. Mediante PFGE, se demostró que las cepas aisladas en estos 2 gemelos eran idénticas.

En 2 pacientes la SNT, acontecida a los 21 y 30 días de vida, fue una recaída de una SNT. Un tercer paciente tuvo una recaída de una SNT (el primer episodio se presentó a los 14 días de vida y el segundo a los 30 días); por PFGE se demostró que estas 2 cepas, junto con otra aislada del frotis rectal de la madre en el momento del segundo episodio, eran idénticas.

En 4 pacientes la SNT tuvo un posible origen nosocomial, ya que los 4 pacientes permanecieron ingresados en un centro hospitalario desde el momento del nacimiento (2 por gran prematuridad, uno por un neuroblastoma renal y otro por hidrocefalia), presentando la infección entre los 16 y los 56 días de vida.

La evolución de los pacientes fue favorable en 136 casos (95,1%). Cuatro pacientes fallecieron (2,8%): 3 con meningitis (uno de ellos con una cardiopatía y síndrome de Down) y uno con sepsis. Además, otros 3 pacientes con meningitis evolucionaron con secuelas neurológicas importantes (2,1%).

Se serotiparon 87 de las 143 cepas de EGB. De estas, 25 procedían de LCR y 62 de sangre. El serotipo mayoritario fue el III, con 63 cepas (72,4%), seguido del Ia, con 14 (16,1%), y del Ib, con 5 (5,7%). De las 5 cepas restantes (5,7%), 2 correspondieron al serotipo IV, 2 al V y una al II. No hubo diferencias en la distribución de serotipos entre las cepas aisladas en sangre o en LCR.

Discusión

El cribado universal de las embarazadas para detectar a las portadoras de EGB y la aplicación de la profilaxis antibiótica no ha tenido repercusión alguna en lo que respecta a la reducción de la incidencia de la SNT por EGB.

En nuestro estudio se observa una gran oscilación en la incidencia anual de la SNT por EGB. Tras un seguimiento de esta infección durante 15 años, hemos detectado una tendencia al incremento del riesgo respecto al riesgo relativo inicial (7,8% en la SNT interna y

6,9% en la SNT total), aunque por el momento no es posible detectar incrementos significativos de riesgo relativo al analizar los años uno a uno respecto al primer año. Aun así, estos datos nos aconsejan mantener la vigilancia sobre esta infección.

Bauserman et al.⁷, en un estudio publicado recientemente, demuestran también un incremento significativo de sepsis tardía por EGB, ya que entre los periodos 1997-2001 y 2002-2010 la incidencia aumentó desde el 0,8 al 1,1 por 1.000 admisiones (OR: 1,67; IC 95%: 1,23-2,25; p=0,001). Sin embargo, otros estudios también recientes^{8,9}, en los que se ha evaluado la incidencia de sepsis tardía por EGB a lo largo de un periodo de tiempo, no han demostrado este incremento.

La SNT por EGB se manifiesta generalmente como una sepsis/bacteriemia, con una incidencia de meningitis muy variable según los estudios, que oscila entre el 26% y el 62%¹⁰, siendo mucho menos frecuentes los casos de meningitis y de infecciones osteoarticulares. En esta serie, la meningitis ha representado el 32,8% de los casos, frente al 64,3% de pacientes con sepsis/bacteriemia y al 2,7% de infecciones osteoarticulares, cifras comparables a estudios realizados en otras áreas geográficas^{8,11}. No se ha observado ningún caso de celulitis. En cuanto a la edad de inicio de la infección, es evidente que la mayoría de los casos se producen en las primeras 5 semanas de vida, disminuyendo progresivamente a partir de entonces.

Basándonos solamente en los casos en los que disponíamos de la información completa sobre los antecedentes perinatales de los pacientes, cabe destacar los porcentajes similares de gestantes en las que se demostró la existencia de colonización vagino-rectal por EGB (53%) con las en las que se obtuvieron cultivos negativos (47%). Son similares las cifras de las madres que recibieron PAI (53,8%) vs las que no la recibieron (46,2%). En cuanto al tipo de parto, cabe destacar que el 43,4% de madres fuesen de cesárea, aunque no disponemos de datos fiables sobre cuántas de ellas presentaban membranas íntegras en el momento del parto.

Todo ello nos induce a pensar que el cómo y el cuándo se produce la infección del RN en los casos de SNT es algo complejo y que puede deberse tanto a una transmisión vertical como a transmisión horizontal posterior al parto, en cuyo caso podría tener un origen tanto comunitario como, en algunos casos, nosocomial. La transmisión vertical implicaría que en parturientas portadoras de EGB que hubieran recibido PAI, esta hubiera sido suficiente para prevenir la aparición de una SNP pero no para evitar la colonización del recién nacido y la ulterior aparición de una SNT. La transmisión horizontal implicaría una colonización posparto del recién nacido, que podría ser consecuencia del contacto íntimo del recién nacido con la madre, el padre u otras personas potencialmente colonizadas por EGB, durante los primeros meses de vida.

En cuanto a los factores de riesgo, merece la pena destacar que menos de la mitad de los pacientes (41,2%) presentaban alguno de dichos factores, destacando en el 35,9% de los casos la prematuridad, cifra algo más baja que la reportada en otros estudios (39,7-69%), El antecedente de prematuridad es habitualmente más frecuente en la SNT que en la SNP^{10,11}.

Es destacable igualmente el hecho de que solo en 2 de los 10 casos de parto gemelar hubiera afectado (sepsis precoz o tardía) de ambos gemelos. En cuanto a los 4 pacientes en los que la aparición de la SNT se produjo estando ingresados en el hospital desde el momento del nacimiento, no podemos asegurar si el contacto familiar fue el origen de la colonización o si esta se produjo a partir de otros recién nacidos infectados o colonizados.

En algunos casos se ha demostrado la transmisión de EGB por la leche materna^{8,12-14}, cosa que sucedió probablemente en uno de nuestros pacientes cuya madre presentó una mastitis por EGB y que no era portadora en el momento del parto.

En cuanto a la evolución de la infección, la mortalidad (2,8%) es baja, ya que aunque el porcentaje de muertes por SNT varía mucho

de unos estudios a otros, mostrando unas cifras más elevadas en los realizados en países de baja renta, los porcentajes publicados oscilan entre el 4,3 y el 9,4%¹⁵. Los 3 casos de recaídas de la sepsis (precoz o tardía) se manifestaron entre 2 y 3 semanas después del primer episodio y a pesar de haber recibido un correcto tratamiento antibiótico, por lo que no podemos descartar que fueran debidos a una recolonización del paciente.

Diversos estudios sobre la prevalencia de los distintos serotipos de EGB han puesto de manifiesto la preponderancia de algunos de ellos, concretamente los serotipos Ia y III, tanto en los aislamientos de muestras maternas como neonatales, y no solo entre las cepas causantes de SNP, sino también en los casos de de SNT^{6,16-18}, como sucede en nuestra serie (88,5%).

En el desarrollo de una SNT en un paciente colonizado por EGB podrían influir factores de la cepa (determinantes de virulencia) como factores del huésped (inmunodepresión y nivel de anticuerpos anti-EGB). En ese sentido, la ausencia de anticuerpos maternos frente a EGB se ha descrito como un factor que favorece la aparición de sepsis neonatal por este microorganismo^{19,20} al igual que la elevada incidencia de SNT en recién nacidos prematuros puede ser debida a la inmadurez inmunológica de estos pacientes¹⁸. El desarrollo de una vacuna que permitiera obtener niveles protectores de anticuerpos tipospecíficos es motivo de investigación²¹⁻²⁴, aunque de momento no se ha demostrado la efectividad de ninguna de las ensayadas.

En conclusión, la nula eficacia de las medidas de prevención de la infección neonatal por EGB sobre la SNT por este microorganismo hace necesario mantener su seguimiento con el fin de conocer exactamente la evolución de su incidencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A E.R. Martins, J. Melo-Cristino y M. Ramirez, del Instituto de Microbiología, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal, que han realizado el serotipado de las cepas.

Bibliografía

1. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR*. 2002;51:1–22.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion N.º 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1019–27.
3. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR*. 2010;59:1–31.
4. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J, 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 Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:159–72.
5. Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B (Barcelona 1994-2001). Relación con las políticas profilácticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:174–9.
6. Ekelund K, Konradsen HB. Invasive group B streptococcal disease in infants: A 19-year nationwide study. Serotype distribution, incidence and recurrent infection. *Epidemiol Infect*. 2004;132:1083–90.
7. Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin Jr DK, Clark RH, et al. Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:208–12.
8. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, et al. GBS Prevention Working Group. Emilia-Romagna. Group B *Streptococcus* late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013;131:e361–8.
9. Phares CR, Lunfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network.

- Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 1999–2005. *JAMA*. 2008;299:2056–65.
10. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics*. 2006;117:1139–45.
 11. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al., Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network, CDC. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis*. 2008;27:1057–64.
 12. Godame S, Shah PS, Shah V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:381–2.
 13. Monterde-Bartolomé MC, Méndez-Echevarria A, Gastón-Eresué R, de José Gómez MI. Asociación entre sepsis tardía y colonización de leche materna por *Streptococcus agalactiae*. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:400–1.
 14. Davanzo R, de Cunto A, Travan L, Bacolla G, Creti R, Demarini S. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B *Streptococcus* in developed countries. *J Hum Lact*. 2013;29:452–7.
 15. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: Systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:547–56.
 16. Martins ER, Pessanha MA, Ramirez M, Melo-Cristino J. Analysis of group B streptococcal isolates from infants and pregnant women in Portugal revealing two lineages with enhanced invasiveness. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3224–9.
 17. Martins ER, Andreu A, Correia P, Juncosa T, Bosch J, Ramirez M, et al. Group B streptococci causing neonatal infections in Barcelona are a stable clonal population: 18-year surveillance. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2911–8.
 18. Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, Flores A. Serotype IV and invasive group B *Streptococcus* disease in neonates, Minnesota, 2000–2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:551–8.
 19. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4:207–18.
 20. Heath PT. An update on vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:685–94.
 21. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003;21:3468–72.
 22. Baker CJ, Rench MA, Paoletti LC, Edwards MS. Dose-response to type V group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007;25:55–63.
 23. Bellais S, Six A, Fouet A, Longo M, Dmytruk N, Glasser P, et al. Capsular switching in group B *Streptococcus* CC17 hypervirulent clone: A future challenge for polysaccharide vaccine development. *J Infect Dis*. 2012;206:1745–52.
 24. Martins ER, Andreu A, Melo-Cristino J, Ramirez M. Distribution of Pilus Islands in *Streptococcus agalactiae* that cause human infections: Insights into evolution and implication for vaccine development. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:313–6.