
Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Médicas

TESIS DOCTORAL

“Prevalencia de *Streptococcus agalactiae*
en mujeres embarazadas”

Sr. Méd. José Alberto Zalazar

Córdoba - República Argentina

- 2009 -

**COMISION DE SEGUIMIENTO
DE TESIS**

DIRECTOR:

Prof. Dr. Gustavo Irico

INTEGRANTES:

Prof. Dr. Ernesto Jakob

Prof. Dr. Daniel Quiroga

Artículo 30°, Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina
y Cirugía.

***“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las
opiniones de esta tesis”.***

DEDICATORIAS

A mi esposa Adriana por su amor, confianza, compañía, estímulo y apoyo incondicional; sin ella no hubiese sido posible mi crecimiento como padre, esposo y médico.

A mis hijos, José María y María Emilia, por el tiempo a ellos robado y porque aún así llenaron de plenitud y felicidad mi vida.

A mis padres, José Isidoro y Celia, por el cariño incondicional y confianza plena.

AGRADECIMIENTOS

A los integrantes de la Comisión de Tesis, Profesores Doctores Gustavo Irico, Ernesto Jakob y Daniel Quiroga por su apoyo permanente, crítica constructiva y estímulo.

Al Prof. Dr. Gonzolo del Vado, por ser el mentor de esta tesis y además por ser un ejemplo ético y humano, no sólo médico.

A los Prof. Dres. Héctor Bustos, Marcelo Yorio y Gustavo Irico, por su sincera amistad y consejos oportunos.

Al Sr. Médico Héctor Pedicino por incondicional amistad y compañía en este camino.

Al Dr. Edgardo Moretti Jefe de Servicio de Laboratorio Central del Hospital Italiano de Córdoba y a la Bacterióloga Sandra Mangiaterra, por su colaboración en el aspecto diagnóstico.

Al Dr. José A. López Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Italiano de Córdoba y a los demás integrantes del servicio.

A los médicos del Servicio de Pediatría y Neonatología del Hospital Italiano de Córdoba, en especial a los médicos residentes de Clínica Pediátrica por su inmensa colaboración.

Al Hospital Italiano, a mis compañeros médicos y no médicos, a todos aquellos de alguna manera colaboraron en este trabajo de Tesis, que en estos 25 últimos años fueron parte de mi crecimiento profesional.

A todos, muchas gracias.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODO	21
1) MATERIAL	22
2) METODO	24
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	61
1. PREVENCIÓN EN EMBARAZADAS	61
2. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO EN EL RECIÉN NACIDO	62
3. ESTUDIO COSTO-BENEFICIO	63
Datos comparativos	65
RECOMENDACIONES	69
BIBLIOGRAFÍA	74
CERTIFICADOS	81

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que fallecen casi 5.000.000 de recién nacidos al año y que el 98% ocurre en países en desarrollo. Las principales causas de muerte neonatal son las infecciones, la asfixia y la prematurez. Las infecciones son una causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, alrededor de un 2% de los fetos se infectan intraútero y hasta un 10% durante el parto o en el primer mes de vida. Según la OMS, en los países en desarrollo, 30 a 40% de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. La incidencia de sepsis neonatal es entre 5 y 6 por 1.000 recién nacidos; de ellos la meningitis representa el 0,7 por 1.000 recién nacidos. Se sabe que algunos gérmenes del tracto vaginal de la embarazada pueden afectar al producto de la concepción, produciendo desde afecciones banales hasta infecciones graves con alta tasa de morbi-mortalidad y costos. El más importante es el *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B.

Objetivos: 1) Establecer la prevalencia de portación en la mujer embarazada con *Streptococcus agalactiae* (EGB), entre las 34 y 37 semanas de gestación en nuestro medio. 2) Revisar y establecer criterios sobre profilaxis. 3) Revisar factores de riesgo materno-fetal y colonización. 4) Conocer la sensibilidad del estreptococo del grupo B a los antibióticos. 5) Establecer pautas para el manejo de los recién nacidos de madres portadoras que han recibido quimioprofilaxis. 7) Aportar datos para el desarrollo de una futura vacuna.

Material y Método: desde el 1 de octubre del 2002 al 30 noviembre del 2004 se realizó el estudio de portación de estreptococo grupo B (EGB) en 560 embarazadas, que asistieron al Servicio de Obstetricia del Hospital Italiano de Córdoba. El estudio consistió en hisopado a nivel del 1/3 externo de la vagina, en la zona perianal y anal en búsqueda del estreptococo del grupo B, entre las 34 y 37 semanas de gestación. A las madres portadoras del EGB cuando ingresaron al hospital con trabajo de parto se les administró penicilina 5.000.000 UI ev. luego 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el momento de dar a luz. A los hijos de madres positivas que recibieron quimioprofilaxis, se les realizó un seguimiento clínico intrahospitalario en internación conjunta y luego extrahospitalario hasta el 7^{mo} día de vida además se le tomaron 2 muestras de hemocultivos (los cuales se procesaron según el método convencional), un hemograma por el método automatizado y Proteína C reactiva (PCR) por aglutinación con partículas de látex (semicuantitativo). Se completaron además dos fichas, una materna y otra neonatal

Resultados: se excluyeron del presente trabajo 5 (cinco) pacientes, 3 diabéticas, 1 con enfermedad oncológica (linfoma) y 1 con evidencia clínica y laboratorio positivo para micosis genital, quedando una muestra de 560 pacientes. El estudio se realizó entre las 34 y 37 semanas de gestación con hisopado anal y vaginal, de las cuales resultaron positivos 59, (1 excluida por recibir ATB vía oral) de las 58 muestras positivas (10,3%) de las cuales, 25 fueron vaginales 45%, 9 anales 16% y en los 2 sitios (vaginal anal) 22, un 39%. La edad materna estuvo comprendida entre los 17 y 42 años; la mayoría fueron primigestas primíparas, y tuvieron el parto entre las 38 y 39 semanas de gestación. El factor de riesgo predominante fue el parto prematuro (17,2%), seguido de ruptura prematura de membranas (6,9%) y fiebre intraparto >38°C (6,9%). La sensibilidad según antibiograma alcanzó al 100% de cobertura con: penicilina, ampicilina y vancomicina. A los hijos de madres positivas se los siguió clínicamente y con laboratorio por 48 hs dentro de la institución y luego por 5 días ambulatorios, no tuvimos niños enfermos.

Conclusiones: La mortalidad del recién nacido se basa en la diseminación de microorganismos y en la falta de atención oportuna. 1) Quimioprofilaxis en embarazadas positivas (penicilina). 2) Prevención y tratamiento del recién nacido. 3) Estudio de la relación costo/beneficio.

SUMMARY

The World Organization of the Health (who) it estimates that they almost die 5.000.000 of recently born a year and that 98% happens in countries in development. The main causes of death neonatal are the infections, the asphyxia and the prematurity. The infections are an important and frequent cause of morbilidad and mortality in the neonatal period, around 2% of the fetuses is infected and until 10% during the childbirth or in the first month of life. According to the WHO, in the countries in development, 30 to 40% of the neonatal deaths have relationship with the infections. The incidence of sepsis neonatal is between 5 and 6 for 1.000 recently born; of them the meningitis represents the 0,7 for 1.000 recently born. It is known that some germs of the vaginal tract of the pregnant one can affect to the product of the conception, taking place from banal affections until serious infections with discharge rate of morbi-mortality and costs. The most important is the Streptococcus agalactiae or Streptococcus of the group B (SGB).

Objectives: 1) to establish the prevalence in the pregnant woman with Streptococcus agalactiae, between the 34 and 37 weeks of gestation in our means. 2) to revise and to establish approaches has more than enough prevention. 3) to revise factors of maternal-fetal risk and colonization. 4) to know the sensibility of the Streptococcus of the group B to the antibiotics. 5) to establish rules for the handling of those recently born ones of carriers mothers that you/they have received quimioprofilaxis. 7) to contribute data for the development of a future vaccine.

Material and Method: from October 1 of the 2002 to the 30 November of the 2004 was carried out the study of disease of Streptococcus group B in 560 pregnant that attended the Service of Obstetrics of the Italian Hospital of Córdoba. The study consisted on hisopado at external level of the 1/3 of the vagina, in the area perianal and anal in search of the Streptococcus of the group B(SGB), between the 34 and 37 weeks of gestation. To the carriers mothers of the SGB when they entered to the hospital with childbirth work they were administered penicillin 5.000.000 UI ev. then 2.500.000 UI every 4 hours until the moment to give to light. To the children of positive mothers that received quimioprofilaxis, they were carried out a pursuit clinical intrahospital combined with internation and extrahospital until the 7th day of life to they were also taken 2 hemocultives samples (which were processed according to the conventional method), a hemogram for the automated method and Proteína C reactivates (PCR) for agglutination with latex particles semicuantitative). they were also completed two records, a maternal one and another neonatal

Results: they were excluded of the present work 5 (five) patient, 3 diabetics, 1 with illness oncologic (lymphoma) and 1 with evidence clinic and positive laboratory for genital mycosis, being a sample of 560 patients. The study was carried out between the 34 and 37 weeks of gestation with anal and vaginal test, of which were positive 59, (1 excluded to receive antibiotic for oral via) of the 58 positive samples (10,3%) of those which, 25 were vaginal 45%, 9 annals 16% and in the 2 places (vaginal anal) 22, 39%. The maternal age was understood between the 17 and 42 years; most was primigest primipare, and they had the childbirth between the 38 and 39 weeks of gestation. The factor of risk prevails you it was the premature childbirth (17,2%), followed by premature rupture of membranes (6,9%) and and fever intrapartum >38°C (6,9%). The sensibility according to antibiogram reached to 100 covering% with: penicillin, ampiciline and vancomicine. To the children of positive mothers it continued them to him clinically and with laboratory for 48 hs inside the institution and then for 5 days national health clinics, we didn't have sick children.

Conclusions: The mortality of the recently born one is based on the dissemination of microorganisms and in the lack of oportune attention. 1) Quimioprofilaxis in pregnant positive (penicillin). 2) Prevention and treatment of the recently born one. 3) I study of the relationship benefit/costs.

MATERIAL Y METODOS

1) MATERIAL

Para la realización del presente trabajo se incluyeron 560 embarazadas que concurrieron al Departamento de Maternidad e Infancia, Servicio de Obstetricia, del Hospital Italiano de Córdoba, a las cuales se les practicó un hisopado a nivel del 1/3 externo de la vagina, en la zona perianal y anal en búsqueda del estreptococo del grupo B, entre las 35 y 37 semanas de gestación durante el período comprendido entre el 1º de Octubre de 2002 y el 30 de Noviembre de 2004.(6, 64, 83)



Figura 3. fachada del Hospital Italiano de Córdoba

A las madres portadoras del EGB cuando ingresaron al hospital con trabajo de parto se les administró penicilina 5.000.000 UI ev. luego 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el momento de dar a luz. A los hijos de madres positivas que recibieron quimioprofilaxis se les realizó un seguimiento clínico por 48 horas hospitalario y una semana domiciliario, citológico completo, 2 (dos) hemocultivos y proteína C reactiva (PCR) en la institución.

Criterios de Inclusión

- Embarazadas entre 15 y 45 años.
- 35 a 37 meses de gestación.
- Historia clínica completa.
- Hisopado a nivel del 1/3 externo de la vagina, en la zona perianal y anal.

Criterios de Exclusión

- >45 años con <35 semanas de gestación.
- Enfermedades metabólicas y/o inmunológicas.
- Patologías oncológicas.
- Enfermedad genital vírica y/o micótica.

Criterios de diagnóstico de sepsis del RN

La sepsis neonatal es causa importante de la morbi-mortalidad. Desde el punto de vista de su presentación en el tiempo se clasifica en: Sepsis temprana, aquella que se presenta durante los siete primeros días después del nacimiento y sepsis tardía, la que se presenta después del séptimo día del nacimiento. Esta clasificación tiene un gran valor, para el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de los recién nacidos. (2,5, 76, 85)

Sepsis neonatal temprana

Se presenta dentro de los siete primeros días después del nacimiento. Los factores de riesgos más importantes están relacionados con el período de pre e intraparto; donde la ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas, corioamnionitis en sus cuatro formas de presentación:

- Bioquímica: medición de interleuquinas 1,6, TNF, PCR.
- Microbiológica: determinación de gran y cultivo del líquido amniótico.
- Histológica: cuantificación de polimorfonucleares.
- Clínica: definida por las características conocidas.

Además el parto instrumentado y prolongado, la prematuridad extrema y el bajo peso, la asfixia perinatal, son factores de riesgo importantes para este tipo de sepsis. En cuanto a los agentes etiológicos son: *Streptococcus del Grupo B*, en países como Estados Unidos, Europa y Canadá. Gram-Negativos: *Enterococcus*, *Listeria monocytogena*.

La presentación clínica es fulminante con compromisos sistémico y alta morbi-mortalidad.

Sepsis neonatal tardía

Se presenta después del octavo día del nacimiento; los factores de riesgo están relacionados con el posparto siendo los más importantes:

La prematuridad extrema, bajo peso, hospitalización prolongada, ventilación mecánica, cateterismo prolongado, uso de antibióticos de amplio espectro, hacinamiento o infecciones cruzadas. Su presentación clínica es insidiosa puede comprometer el sistema nervioso central; según algunas publicaciones entre un 25 a 30% y publicaciones más recientes entre un 6 y 10%. La mortalidad es mucho menor en comparación a la sepsis temprana y puede clasificarse como sepsis tardía adquirida en casa, y sepsis tardía adquirida en el hospital o nosocomial.

Los agentes etiológicos son diferentes aquí predominan los gram positivos tipo *Staphylococcus epidermidis*, *aureus*, gram negativos y hongos; un gran porcentaje de ellos resistentes a los aminoglicósidos, cefalosporinas de tercera generación y oxacilina, fenómeno que hace aún más complicado el manejo de los recién nacidos.

2) METODO

A las mujeres positivas en el momento de su ingreso a la sala de parto se les administró Penicilina 5.000.000 endovenosa, luego 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el nacimiento o ampicilina 2 gr endovenoso, seguido de 1 gr. c/4 hasta el momento de parto.

La toma de la muestra y el procesamiento se realizó en el Laboratorio Central del Hospital Italiano de Córdoba, Sección Bacteriología a cargo de la Dra. Sandra Mangiaterra de la siguiente manera:

Se tomaron 2 muestras con hisopos de algodón estéril por cada paciente, una de la anorectal y la segunda, del introito vaginal (sin utilización de espéculo) según las recomendaciones del Center for Disease Control and Prevention (CDC) y de la American Academy of Pediatrics(18, 52). (Figura 4)



Figura 4. Zonas de hisopado (derecha).



Figura 5. Hisopos y grilla de tubos estériles

Ambos hisopos fueron inoculados por separado en caldo selectivo Todd-Hewitt suplementado con gentamicina (8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y ácido nalidíxico (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e incubados a 37° C. A las 18-24 hs. se subcultivaron en agar sangre de carnero (agar Tripticasa soya con sangre de carnero al 5%) e incubados por 24 hs. más, a 37° C. bajo atmósfera de CO₂ al 5% (52).

Las colonias hemolíticas (figura 6) y no hemolíticas con morfología sugestiva de estreptococo grupo B, se tipificaron por medio de pruebas bioquímicas convencionales tales como coloración de Gram, catalasa, test de

CAMP (figura 7) e hidrólisis de hipurato y eventualmente, serotipificadas (71). A los EGB aislados se les realizó pruebas para conocer su susceptibilidad a los antibióticos.

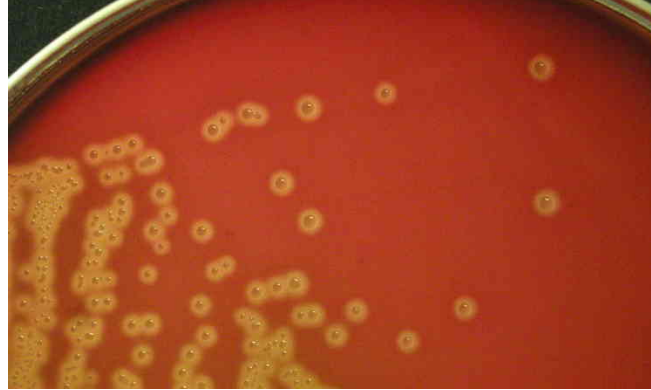


Figura 6: colonias hemolíticas.

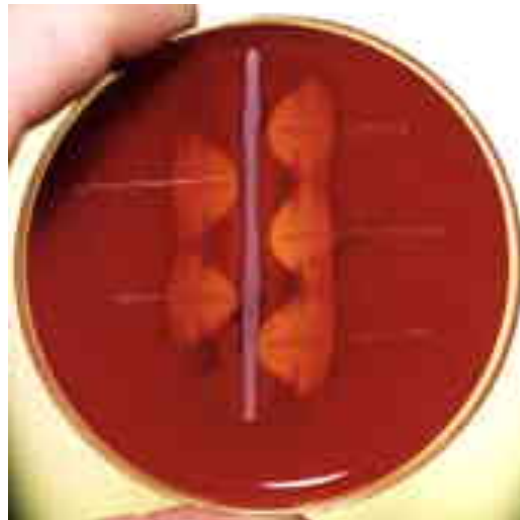


Figura 7: test de CAMP.

A los hijos de madres positivas que recibieron quimioprofilaxis, se le tomaron 2 muestras de hemocultivos los cuales se procesaron según el método convencional. Entre las 6-12 hs. de obtenidos, se realizaron subcultivos “a ciegas” (es decir, en ausencia de signos macroscópicos de positividad) en agar chocolate y luego incubados a 37° C. durante 48-72 hs. bajo atmósfera de CO₂ al 5%. Los frascos de hemocultivo se mantuvieron a 37° C. y observados diariamente por el término de 7 días.(Figura 8)

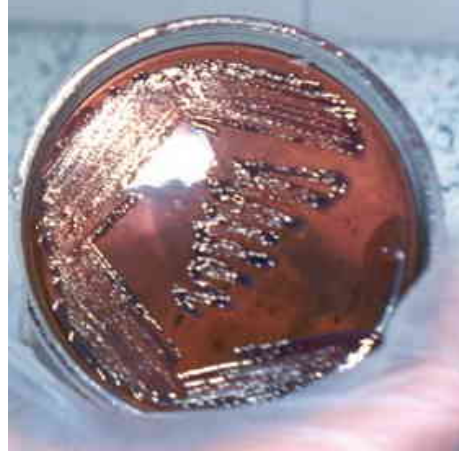


Figura 8. Cápsula de Petri con siembra de EGB en agar chocolate.

En aquellos frascos que mostraron algún signo de positividad se les realizó coloración de Gram y subcultivos en medios apropiados según lo observado (4, 25). (Figura 9)



Figura 9. Reacción positiva para EGB (izquierda).

También con un analizador Hitachi 902 se les realizó hemograma por el método automatizado. Proteína C Reactiva (PCR) por aglutinación con partículas de látex (semicuantitativo).

La PCR se utilizó como reactante en fase aguda. Ya que por definición es un examen que mide la cantidad de una proteína en la sangre que indica inflamación aguda. Es un método cualitativo.

Los valores normales de la PCR varían de un laboratorio a otro y, generalmente, no hay PCR detectable en la sangre.

La asociación de PCR elevada con una fórmula sanguínea patológica provee una sensibilidad diagnóstica superior al 90%. A su vez, esto le per-

mite afirmar que una PCR normal luego de 12 horas de evolución de un estado febril constituye un fuerte indicio para descartar una IBS (infección bacteriana grave). La PCR, por su buena sensibilidad y su valor predictivo negativo aporta un dato preciso para el diagnóstico de IBS y que debe efectuarse precozmente, junto con la fórmula hemática, en la evaluación de un niño. (2, 16, 43, 48, 79)

La proteína C reactiva (PCR) es un mediador de fase aguda de uso frecuente como una herramienta para tratar de diferenciar infecciones bacterianas y virales, pese a que la utilidad para este efecto no cuenta con apoyo de la evidencia científica disponible. (23, 40, 72, 86, 31, 77, 90, 91)

VALORES NORMALES DE PROTEÍNA C REACTIVA EN SUERO
Niveles normales de PCR en adultos: <1 mg/mL

TÉCNICA DE REALIZACIÓN PARA PCR Y CITOLÓGICO (48, 72)

Se puede realizar la toma en un lugar apropiado (consulta, clínica, hospital) pero en ocasiones se realiza en el propio domicilio del paciente.

Para realizar la toma se precisa de localizar una vena apropiada y en general se utilizan las venas situadas en la flexura del codo. La persona encargada de tomar la muestra utilizará guantes sanitarios, una aguja (con una jeringa o tubo de extracción).

Le pondrá un tortor (cinta de goma-látex) en el brazo para que las venas retengan más sangre y aparezcan más visibles y accesibles.

Limpiará la zona del pinchazo con un antiséptico y mediante una palpación localizará la vena apropiada y accederá a ella con la aguja. Le soltarán el tortor.

Cuando la sangre fluya por la aguja el sanitario realizará una aspiración (mediante la jeringa o mediante la aplicación de un tubo con vacío).

Al terminar la toma, se extrae la aguja y se presiona la zona con una torunda de algodón o similar para favorecer la coagulación y se le indicará

que flexione el brazo y mantenga la zona presionada con un esparadrapo durante unas horas.

La sangre extraída se traslada al laboratorio de análisis en un tubo especial para bioquímica, que contiene un producto anticoagulante. En general no suelen ser necesarios más de 10 mL de sangre para una batería estándar de parámetros bioquímicos.



Figura 10. Hemograma automatizado (PCR)



Figura 11. Analizador Hitachi 902.



Figura 12. Analizador Hitachi 902.



Figura 13. Analizador Hitachi 902.

VALORES HEMATOLÓGICOS (Nelson, 17º Ed, 2004; pp 1605) 2 semanas

Leucocitos/mm³ 12.000 (5.000-21.000)

Neutrófilos	→	40%	Linfocitos	→	63%
Eosinófilos	→	3%	Monocitos	→	9%
Hematocrito	→	50%	Hemoglobina	→	16,5 g/dL

Cálculo del tamaño de la muestra de base

El tamaño adecuado de la muestra relativa a la población está determinado en gran medida por tres factores: i) prevalencia estimada de la variable considerada (en este caso, infección por EGB); ii) nivel deseado de fiabilidad (IC 95%); y iii) margen de error aceptable (p: 0,05). El tamaño de la muestra está basado en una muestra simple, puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$n = t^2 \times p(1-p) / m^2$$

Descripción:

n = tamaño de la muestra requerido

t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1,96)

p = prevalencia estimada de infección por EGB en la zona del proyecto

m = margen de error de 5% (valor estándar de 0,05)

Cálculo:

$$n = 1.96^2 \times 0.03(1-0.03) / 0.05^2$$

$$n = 3.8416 \times 0.0291 / 0.0025$$

$$n = 3.11179 / 0.0025$$

$$n = 44,716 \sim \mathbf{45}$$

Por lo tanto una muestra de **45 embarazadas colonizadas** con EGB es una muestra representativa de prevalencia para madres positivas. **En nuestro caso incluimos 58 embarazadas positivas para EGB.**

Análisis estadístico

Por ser un trabajo observacional de prevalencia, los datos fueron resumidos mediante las correspondientes estadísticas descriptivas (frecuencias, media aritmética) y presentados por medio de tablas y gráficos según corresponda.

Se completaron además dos fichas una materna y otra neonatal que están depositadas en los archivos del Hospital Italiano de Córdoba.

FICHAMATERNA

Nº H/C

Fecha:

Nombre y Apellido:

Edad:

paridad:

E.G.:

R.E.M.(hs):

Abortos:

si

no

Nº

Hijos muertos en el periodo neonatal:

si

no

Nº

Hijos internados en el periodo neonatal:

si

no

Causa:

Sintomatología materna en este embarazo:

Fiebre:

si

no

Molestia genital:

Ardor

Dolor

Prurito

Flujo

Etc.

Infección urinaria:

si

no

Amenaza de parto prematuro:

si

no

Otros:

Laboratorio solicitado:

Hisopado vaginal:

si

no

Hisopado anal:

si

no

Tratamiento :

ATB:

FICHA NEONATAL

Nº H/C

Fecha

Apellido Paterno:

Apellido Materno:

Fecha nacimiento:

E.G.:

Parto Vaginal:

Cesárea:

Sexo: M/F

Peso:

Apgar:

Internado: SI/NO

Diagnóstico de ingreso:

Diagnóstico de egreso:

Laboratorio solicitado:

Citológico:

PCR:

Hemocultivos:

Urocultivo:

LCR:

Rx. torax:

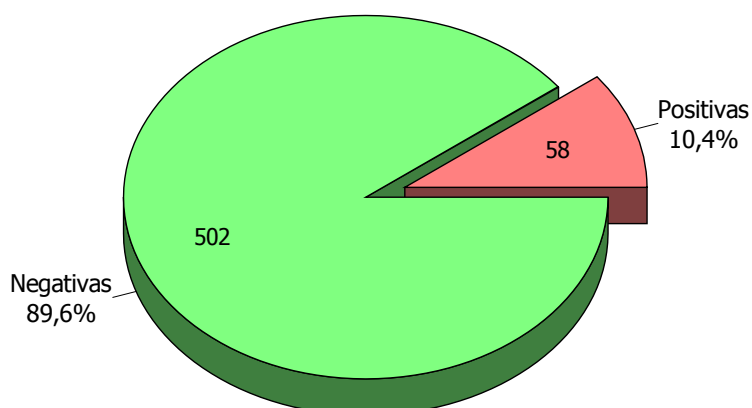
Tratamiento:

Evolución:

RESULTADOS

Estudios en madre seropositiva

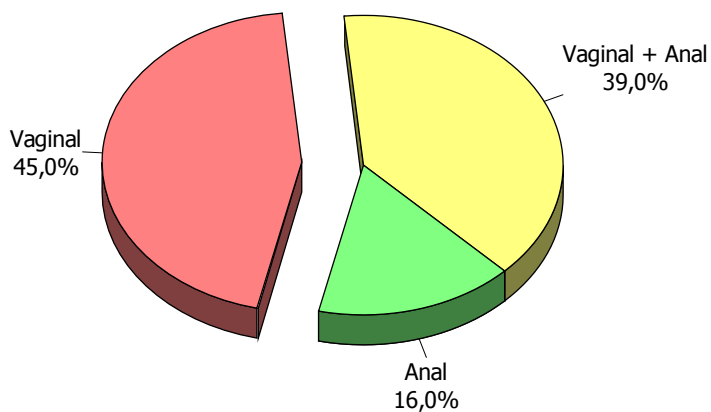
Desde el 1 de octubre del 2002 al 30 noviembre del 2004. Se realizó el estudio de portación de EGB en 565 embarazadas, que asistieron al departamento de maternidad e infancia del Hospital Italiano de Córdoba. 5 (cinco) de ellas se excluyeron por presentar criterios de exclusión, quedando la muestra final en 560 pacientes.



N: 560

Figura 14: distribución de madres positivas y negativas

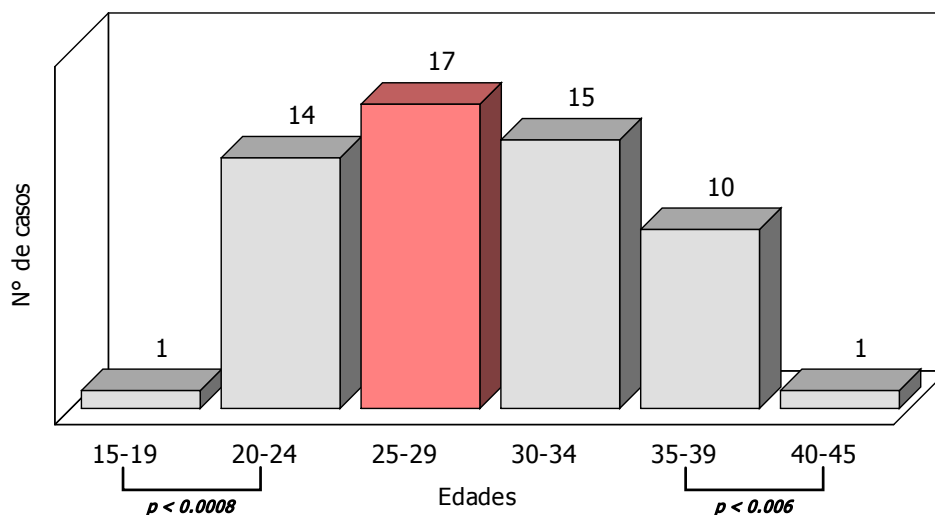
El estudio se realizó entre las 34 y 37 semanas de gestación con hisopado anal y vaginal, de las cuales resultaron positivos 59, (1 excluida por recibir ATB vía oral) de las 58 muestras positivas (10,3%) (figura 14) de las cuales, 25 fueron vaginales 45%, 9 anales 16% y en los 2 sitios (vaginal anal) 22, un 39% (Figura 15).



N: 58

Figura 15: distribución de madres positivas según hisopado.

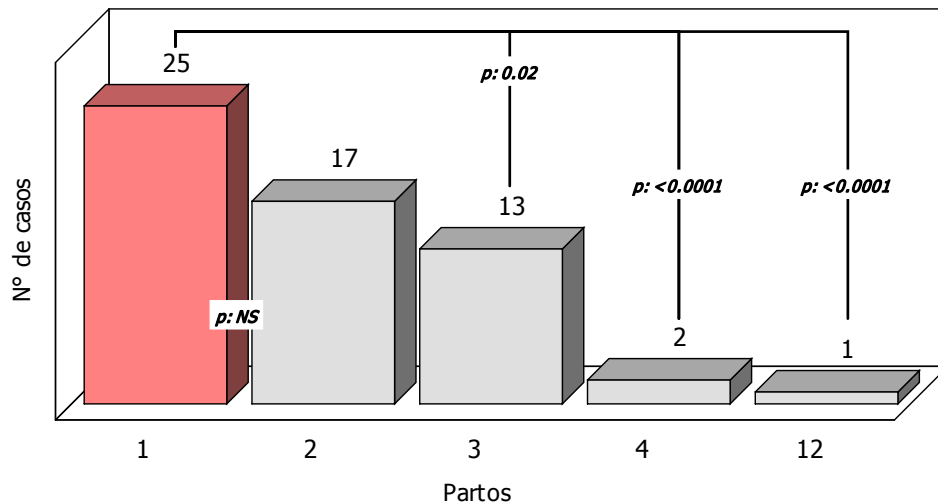
La edad de la madre estuvo comprendida entre los 17 y 42 años de edad con pico en la incidencia entre los 25 y 29 años, 18 pacientes 30,6%. (Figura 16)



N: 58

Figura 16: distribución de madres positivas según edad.

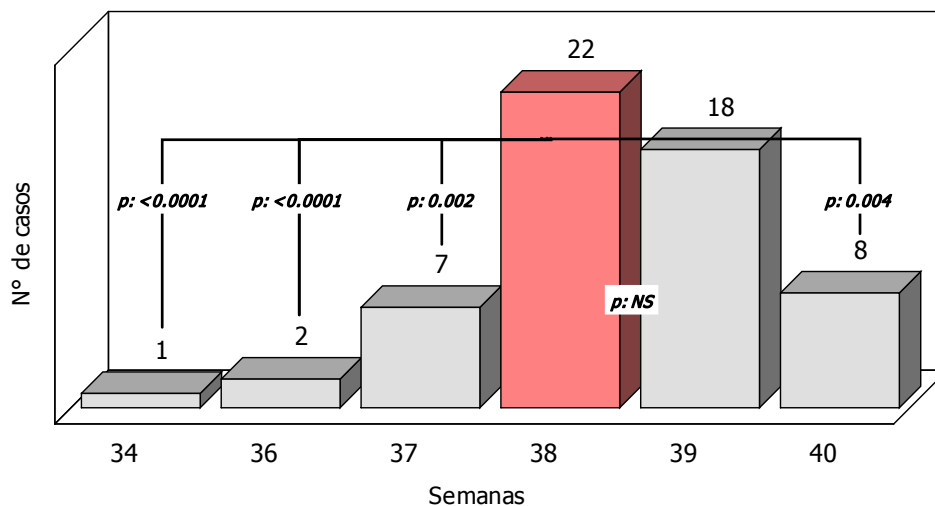
La mayoría de las madres $n=25$ (42,4%) fueron primigestas primíparas (figura 13), la edad gestacional estuvo comprendida entre las 34 semanas (1 paciente) y 40 semanas (8 pacientes) (figura 17).



N: 58

Figura 17. Distribución de madres positivas según número de partos

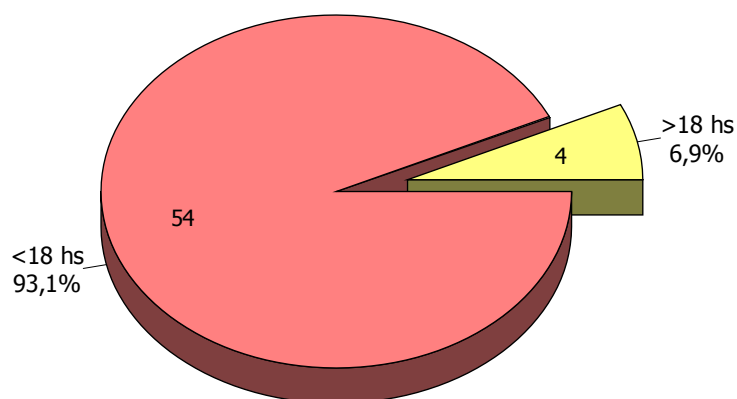
La mayoría de los niños nacieron a término entre 38 y 39 semanas, 40 pacientes (67,8%) (Figura 8) y de parto vaginal 54 (93,1%) (Figura 15).



N: 58

Figura 18. Distribución de madres positivas según tiempo de gestación.

En cuanto a la integridad de sus membranas ovulares, solamente 4(6.8%) presentó ruptura prematura de membranas (REM) de más de 18 horas. (Figura 19)



N: 58

Figura 19. Distribución de madres positivas según tiempo de ruptura prematura de membranas.

Tuvieron hijos internados en periodo neonatal (causa hiperbilirrubinemia 1, meningitis 1, intolerancia alimentaria 1, síndrome gran aspiración 1, prematurez 1), Tabla 3.

Tabla 3: Antecedentes de hijos de internados en el período neonatal

Antecedentes	Nº de Casos
Prematurez	1
Hiperbilirrubinemia	1
Meningitis	1
Intolerancia Alimentaria	1
SALAM	1

Antecedentes maternos de hijos con internación previa durante el período neonatal.

Cuatro (6.8%) mujeres manifestaron fiebre, y presentaron distintos tipos de patología como infección Urinaria 4 (6,8%), anemia 1 (1,7%), hipotiroidismo 2 (3,4%), HTA 3 (5,1%), faringitis 1 (1,7%), Síndrome gripal 2 (3,4%), bronquitis 1 (1,7%), gastroenteritis 1 (1,7%), sinusitis 1 (1,7%). Tabla 4.

Tabla 4: Enfermedad materna durante el embarazo

Patología Materna	Nº de casos	Porcentaje
Infección Urinaria	4	6,8%
Fiebre	4	6,8%
HTA	3	5,1%
Síndrome Gripal	2	3,4%
Hipotiroidismo	2	3,4%
Sinusitis	1	1,7%
Gastroenteritis	1	1,7%
Faringitis	1	1%
Bronquitis	1	1,7%
Anemia	1	1,7%
Total	20	100%

Patologías maternas asociadas durante el embarazo en madres positivas.

Ocho mujeres (13,6%) presentaron historia de abortos previo, 7 (11,0%) y 2 madres (3,4%) tenían antecedentes de hijos muertos en el período neonatal de causa no infecciosa (Cardiopatía congénita y prematuridad extrema).

Tabla 5: Valoración de los factores de riesgo

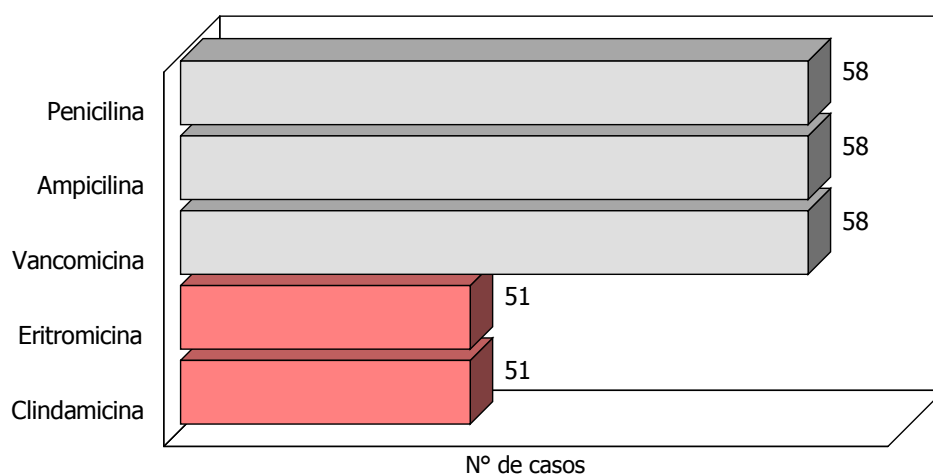
Factores de riesgo	Nº de casos	Porcentaje
Hijo previo afectado por infección neonatal por EGB	0	0%
Bacteriuria por EGB detectada durante el presente embarazo	0	0%
Parto prematuro (menor a 37 semanas de EG)	10	17,2%
RPM igual o mayor a 18 hs.	4	6,9%
Fiebre igual o mayor a 38º C intraparto	4	6,9%

Factores de riesgo encontrados en madres positivas.

A todas se les realizó laboratorio de rutina (citológico, glucemia, grupo sanguíneo y factor Rh) cultivo vaginal y anorectal en búsqueda de EGB y serología (para sífilis, toxoplasmosis, SIDA, Chagas y hepatitis B) mientras que a 3 además se le solicitó otros estudios de acuerdo a la patología concomitante.

Estudio de sensibilidad según antibiograma

A las 58 madres positivas para *Streptococcus* del grupo B encontradas se les realizó estudio sensibilidad a los antimicrobianos encontrándose que el 100% fue sensible a la penicilina, ampicilina y vancomicina, y el 88% sensible a la eritromicina y clindamicina (Figura 20).

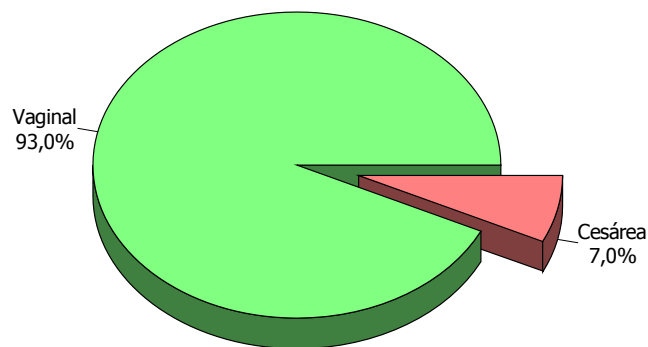


N: 58

Figura 20. Distribución de madres positivas según sensibilidad antibiótica por antibiograma.

Estudios en hijos de madres positivas:

Se les realizó un seguimiento clínico intrahospitalario por 48 horas, más citológico completo, PCR y 2 Hemocultivos, Rx. tórax si fue necesaria, estudio de líquido cefalorraquídeo y Urocultivo; posteriormente el control ambulatorio duró 5 días. La mayoría de los niños nacieron de parto vaginal el 93% y solamente el 7% de parto por cesárea (Figura 21).



N: 58

Figura 21. Distribución de madres positivas según tipo de parto

De los recién nacidos, 13 (22,4%) fueron internados, 1 (1,7%) por prematuridad y membrana hialina, 1 (1,7%) por intolerancia alimentaria, 1 (1,7%) síndrome de gran aspiración y 1 (1,7%) hipoglucemia y 9 prematuro límite (15,5%).(Figura 22).

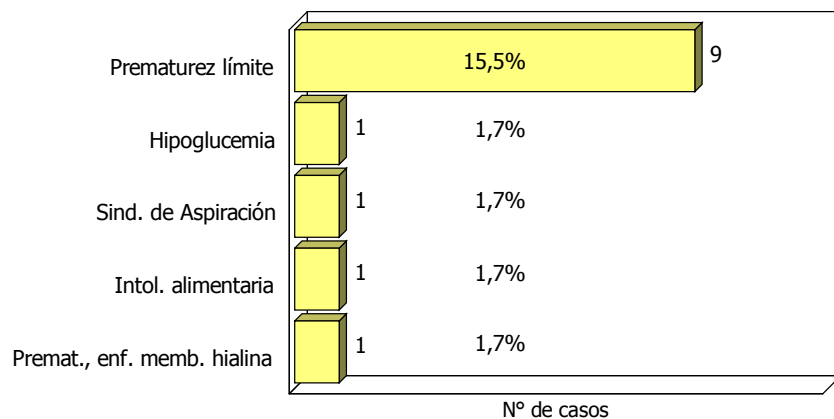
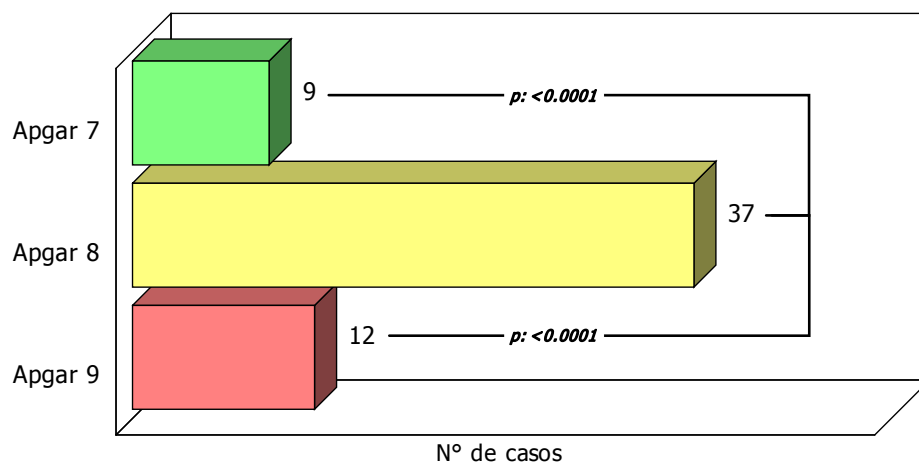


Figura 22. Distribución de recién nacidos según motivo de internación.

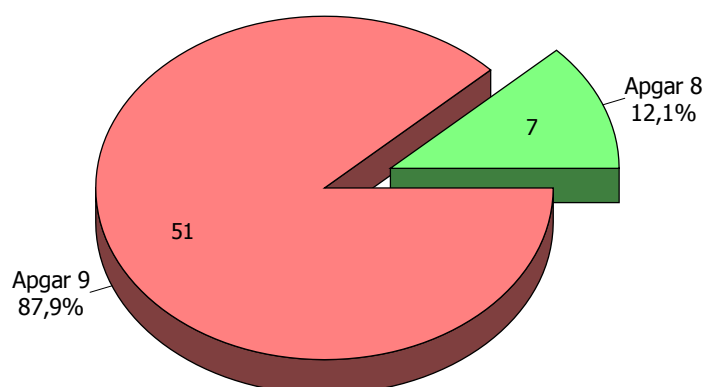
N: 13

El score de Apgar estuvo comprendido entre los 7-9 al minuto y 9-9 a los 5 minutos. (Figuras 23 y 24)



N: 58

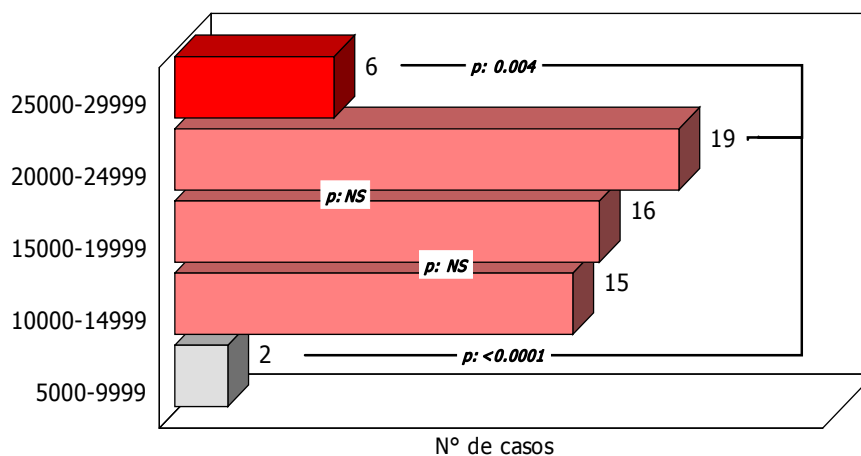
Figura 23. Distribución de casos según Apgar al minuto de vida.



N: 58

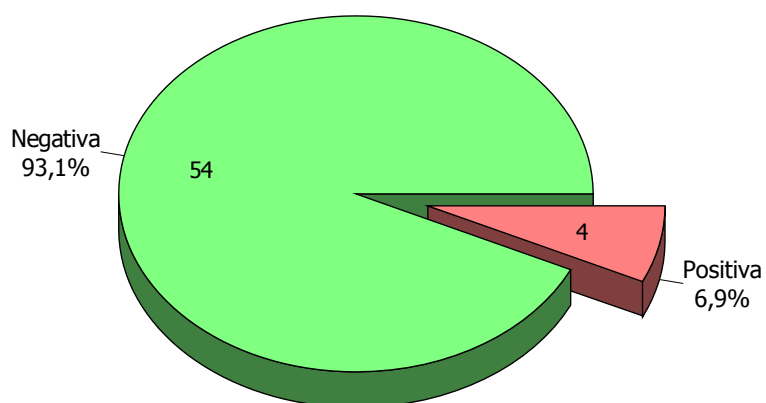
Figura 24. distribución de recién nacidos según Apgar.

Del laboratorio realizado en el citológico se encontró: entre los 8.600 y los 29.300 glóbulos blancos (figura 21). La PCR fue negativa en la mayoría 54 (93,1%) y solamente 4 (6,9%) positiva (figura 26). Los Hemocultivos resultaron negativos en 100% de los recién nacidos hijos de madres positivas tratadas.



N: 58

Figura 25. Distribución de recién nacidos según recuento leucocitario.



N: 58

Figura 26. Distribución de madres positivas según resultado de la prueba de la proteína C reactiva (PCR).

Caso de un hijo de madre positiva no tratada

Se cita un recién nacido hijo de madre positiva (estudio realizado en el puerperio) a la que no se le realizó Quimioprofilaxis y desarrolló una sepsis con meningitis. NN H/C N° 23.195.210

El día 27-09-03 ingresa a la unidad de terapia intensiva neonatal un niño de 5 (cinco) horas de vida, sexo femenino, nacido de parto natural a las 40 semanas de gestación, presentación cefálica y con ruptura espontánea de membranas (REM) de 6 horas de evolución con liquido amniótico meconial, Apgar 7-8 PN: 3720 gr. T: 51 cm PC: 35 cm

Hijo de una madre primigesta primípara de 26 años de edad sana

Examen físico de ingreso: niño con extremidades frías con acrocianosis y cianosis peribucal, T: 36,8° C diuresis positiva, presentó una deposición meconial, buena respuesta a los estímulos, motilidad conservada.

Aparato respiratorio: quejido audible sin estetoscopio, aleteo nasal y retracción supraesternal. FR: 80 por minuto, buena entrada de aire bilateral.

Aparato Cardiovascular: con estabilidad hemodinámica FC: 140 por minuto, regular perfusión periférica.

Abdomen: blando, depresible, sin vísceromegalia, esófago y ano permeable.

Diagnóstico de ingreso:

1) RNT/AEG

2) SDR: a) ¿reabsorción demorada?
b) ¿taquipnea transitoria?

Se indica:

1. Incubadora
2. Hidratación parenteral
3. Reposo gástrico
4. Oxígeno con halo cefálico
5. Monitorización de signos vitales, saturación de O₂

Se solicita:

Rx. tórax: infiltrado peribroncovascular distribuido en ambos campos pulmonares, área cardíaca normal.

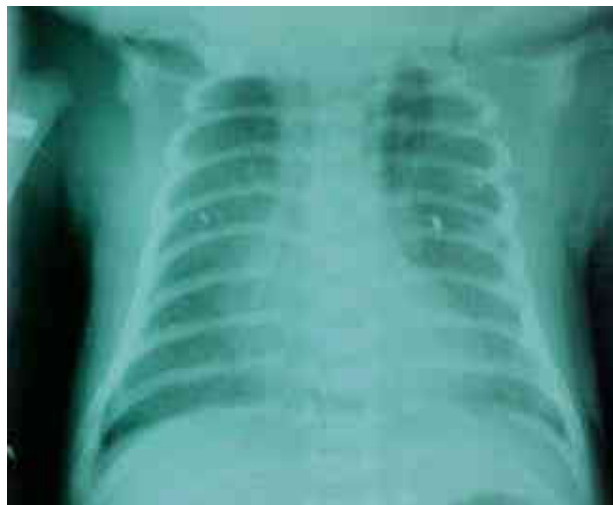


Figura 27. Imagen radiográfica. El estudio radiológico demuestra un infiltrado retículo granular denso que recuerda al de la membrana hialina pulmonar en el recién nacido pretérmino.

Obsérvese igualmente la imagen de neumomediastino presente en este estudio.

Laboratorio:

Hemoglobina	21,6 gr,
Hematocrito periférico	65%,
Hematocrito central	46%,
Leucocitos	23.200

(Mielocitos 1% Metamielocitos 6% Neutrófilos en cayado 22% Neutrófilos segmentados 58%, linfocitos 7%, monocitos 6%, granulaciones tóxicas 3%).

Hemocultivo en marcha.

Plaquetas	137.000,
PCR	<6 mg/dL,
Glucemia	69 mg/dL,
Calcemia	10,4 mEq/L.

Estado ácido-base muestra capilar:

pH	7,27
CO ₂	47,8%
EB	-5,3
Bicarbonato	20,8
Sat O ₂	85%
pO ₂	57%

A las 36 horas de vida el niño empeora su estado general, presenta un vómito bilioso, temperatura de 39,9° C, aumenta su dificultad respiratoria, por lo que se solicitó otro hemocultivo, citológico, PCR, se realiza punción lumbar y se envía líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudio físico químico y bacteriológico (directo y cultivo).

Leucocitos:	2.500,
Plaquetas	178.000,
APP	14",
Glucemia	85,
Calcemia	9,4.
LCR:	amarillo /turbio,
Glucosa	5 mg/dL,
Pandy	+++,
Citológico	
Leucocitos	11.600,
Neutrófilos	92%,
Linfocitos	8%,
Examen directo	Diplococos Gram (+),
PCR	Positiva (12 mg/L)

El cultivo desarrolló EGB. Las colonias identificadas como *Streptococcus agalactiae*, se les realizó antibiograma por difusión con discos utilizando agar Mueller Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero. Se incubó a 35° C en atmósfera de CO₂ por 20-24 horas. El inóculo bacteria-

no se obtuvo suspendiendo las colonias en solución fisiológica hasta alcanzar una turbidez de 0,5 según la escala de McFarland.

Los discos ensayados fueron: penicilina, ampicilina, eritromicina y clindamicina.

Indicaciones

- Incubadora (aislamiento).
- Oxígeno con halo cefálico.
- Hidratación con solución glucosada al 10% (70 mL/kg/día).
- Protección gástrica (ranitidina).
- Inotrópicos (dopamina).
- Antibioticoterapia (ampicilina + gentamicina).
- Monitorización de saturación de oxígeno.
- Control de signos vitales.
- Control de diuresis.

Los hemocultivos resultaron negativos.

Con la medicación instituida, el laboratorio y el examen clínico del paciente empieza a mejorar, el estudio ecográfico transfontanelar al igual que el examen neurológico fueron normales, se dio de alta a los 24 días de vida con el siguiente diagnóstico:

- 1) RNT/AEG
- 2) Neumonía
- 3) Meningitis por EGB
- 4) Sepsis clínica no confirmada
- 5) Hijo de madre portadora de EGB

El seguimiento clínico y neurológico hasta los 2 años de vida no reveló secuelas de su cuadro infeccioso.

DISCUSIÓN

El estreptococo del grupo B (EGB) es un coco gram positivo que causa infecciones fundamentalmente en recién nacidos (RN) y embarazadas. Es hoy, en ausencia de medidas de prevención, la causa más frecuente de infección bacteriana perinatal de transmisión vertical en el mundo occidental.
(5)

Tanto en el hombre como en la mujer el reservorio natural del EGB es el tracto gastrointestinal (recto)(12). La tasa de colonización vaginal es intermitente y en embarazadas oscila entre el 10% y 30%(69, 70).

Durante el período neonatal la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad, a pesar de los adelantos en el cuidado intensivo neonatal, de las guías y recomendaciones(52, 53) y el uso de antibióticos de amplio espectro.

Las infecciones neonatales ocurren principalmente en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a los microorganismos del canal del parto, manifestándose como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de signos sistémicos de infección acompañados de bacteriemia durante el primer mes de vida.(75)

La **sepsis neonatal precoz** se presenta generalmente como una enfermedad fulminante y multisistémica antes de los primeros siete días de vida con manifestaciones tóxico-sistémicas, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos, se confirma por hemocultivo positivo (26). No tuvimos sepsis neonatal precoz en nuestra casuística.

Estos recién nacidos tienen historia de uno o más factores de riesgo obstétrico tales como: rotura prematura de membrana, parto prematuro, corioamnionitis, fiebre materna periparto; además muchos de estos niños son de bajo peso al nacer (6, 46).

Uno de los gérmenes responsables de esta infección es el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) el cual ocasiona mortalidad o morbilidad y, con frecuencia, secuelas neurológicas graves de por vida. (64, 68, 83)

El EGB produce dos cuadros infecciosos graves en el recién nacido: enfermedad de comienzo precoz y enfermedad de comienzo tardío. La primera de ellas tiene una incidencia de 1-4 por 1.000 RN vivos; es adquirida por transmisión vertical de madres colonizadas y puede ocurrir *in útero* o en los primeros 7 días de vida (habitualmente en las primeras horas); clínicamente se caracteriza por óbito fetal, neumonía, shock séptico y muerte neonatal. (1)

Las **infecciones tardías** por EGB se manifiestan a partir de los 7 días, pueden adquirirse en el **pasaje a través del canal del parto o en forma horizontal**, por contacto con la madre colonizada u otros RN afectados en la unidad neonatal; **cabe destacar que las infecciones tardías no se correlacionan con la presencia de factores de riesgo osbtétricos.**(53, 71)

Los microorganismos patógenos pueden contaminar al RN a nivel de la piel y/o mucosas respiratoria o digestiva y posteriormente, según sus características, multiplicarse y adquirir la capacidad de atravesar la barrera cutáneo-mucosa para alcanzar el torrente circulatorio. (1, 63, 65)

Una vez en la sangre, estos patógenos pueden ser destruidos por las defensas del RN o por el contrario continuar su crecimiento poblacional de forma logarítmica y dar lugar a sepsis neonatal. (1, 63, 65)

Otros estudios, en Barcelona (Andreu) y Buenos Aires (Cernadas), publican datos relacionados con la incidencia de sepsis neonatal, sepsis por EGB y mortalidad neonatal congruentes con los datos reportados por la OMS para países en desarrollo. Debemos destacar que en nuestros casos no hubo mortalidad.

Según estimaciones de la OMS, del total de los recién nacidos vivos en los países en vías de desarrollo, aproximadamente el 10 al 14% evoluciona con una infección y 1% fallecen debido a un sepsis neonatal. La incidencia en países desarrollados oscila entre 1/500 a 1/1.600 recién nacidos vivos; en hospitales especializados es cerca de 1/1.000 RN a término y 1/230 RN de bajo peso, para prematuros entre 1.000 a 1.500 gramos ha sido reportado 164/1.000 nacidos vivos.(59)

En Chile, un estudio reciente sobre la sepsis por EGB en el recién nacido, publica una mortalidad del 2,2% sobre 46 madres portadoras detectadas (5.2%) en un total de 9002 partos (0.01/1000 nacidos vivos), durante el período 2001-2004. (85)

Nosotros analizamos una muestra de 560 madres, de las cuales el 10,4% (n: 58) fueron portadoras de EGB (figura 1, en resultados), todas ellas fueron controladas rigurosamente entre las 34 y 37 semanas de edad gestacional, el hisopado positivo en ellas fue del 43% vaginales, 19% anal y

combinado en un 38%, sus edades oscilaron entre los 15 y 45 años, prevalecieron la primíparas 43,1% (n: 25).

Tapia Illanes y cols en su estudio, nombrado precedentemente, publican en sus resultados la comparación de dos grupos, con y sin estrategias preventivas, hallaron que la incidencia bajó de 2,5 a 1/1.000 nacidos vivos ($p=0,03$), observándose un descenso de casos de EGB del 54% al 11% ($p= <0,01$), realizado con hisopado vaginal-rectal y posterior cultivo del material obtenido de embarazadas entre 34 y 37 semanas de gestación y aplicando los protocolos de prevención de la sepsis.(85)

Un estudio multicéntrico de FUNCEI, mostró que el microorganismo más aislado en RN con sepsis temprana fue el EGB, con una prevalencia global de 0.6/1000 RN vivos. A su vez la Maternidad «Ramón Sardá» publica una incidencia del 1.2/1.000 RN vivos en el período 1993-1997. (76)

Cuando una embarazada inicia su trabajo de parto o está en las últimas semanas de su embarazo es conveniente investigar y detectar la presencia de factores de riesgo. (6, 8, 52, 53, 54, 65, 68)

Peso de nacimiento. Aislado constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1.000 gramos. El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término.(8, 17, 65, 68)

Rotura prematura de membranas. La incidencia de sepsis en los bebés de madres con rotura prematura de membranas es de 1%. Si a la rotu-

ra prematura de membranas se agrega signos de amnionitis la incidencia sube 3-5%.(52, 53, 54)

Colonización materna por estreptococo betahemolítico grupo B. Este factor acarrea un riesgo de sepsis neonatal de 1%. Se calcula que 15 a 25% de las embarazadas se encuentran colonizadas por este germen.(6, 7, 17, 38, 83, 84)

Asfixia perinatal. La asfixia perinatal definida como APGAR <6 a los 5 minutos en presencia de rotura prematura de membranas se considera un importante predictor de sepsis.(38, 49, 75)

Sexo masculino. Recién nacidos de sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidos de sexo femenino.(22, 63, 65)

Al revisar los factores de riesgo materno-fetal, se enumeran en la tabla 5 de resultados que el 17,2% de las madres tuvieron partos prematuros <37 semanas y porcentajes cercanos al 7% de fiebre intraparto y ruptura prematura de membranas >18 hs; factores de riesgo que concuerdan con el Consenso de Infecciones Perinatales(17), pautas de prevención de la infección por EGB (18) y otros autores (13, 46, 68, 74).

Los antecedentes de hijos internados durante el período neonatal fueron 4 (6,89%) todos por distintas causas (ver tabla 3).

Respecto a los factores de riesgo durante el embarazo en nuestra casuística, como tales fueron tres: infección urinaria (n: 4; 6,8%), fiebre >38° (n: 4; 6,8%) y HTA (n: 3; 5,1%); alcanzado un total de 11 embarazadas (18,96%).

Cabe destacar que publicaciones del CDC y de sociedades científicas internacionales, advierten sobre factores riesgo obstétricos y no obstétricos como premisas a tener en cuenta en la prevención y profilaxis de la infección por EGB.(17, 18, 38, 46, 52, 53, 54, 65, 74, 94)

Las actuales controversias en el mundo no indican con claridad cual es la mejor o más efectiva forma de prevenir la infección neonatal por EGB, aunque existe un acuerdo en la profilaxis antibiótica que reduce entre un 60-80% la infección neonatal precoz; debido a esta situación tomamos como norma de este trabajo la profilaxis con Penicilina en las 58 madres positivas al momento de inicio del trabajo de parto, se tomó como criterio general de aplicación antibiótica las recomendaciones de las Guías del CDC y del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. (29, 52, 53, 54)

La serotipificación de los EGB no fue posible debido a los altos costos que representa en nuestro medio, especialmente en el ámbito público.

En el estudio realizado por Pérez J y cols (60) en 2004, se observó predominio de los serotipos Ia y III (32 y 20%, respectivamente), seguidos de II y V (15 y 12%) y que el 18% de los aislamientos no pudo ser tipificado en una muestra de 66 aislamientos procedentes de las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba, San Juan, Salta y Tierra del Fuego.

Todos datos que concordantes con los obtenidos por Toresani I y cols (88) en su estudio en la ciudad de Rosario que detectó como más prevalente a los serotipos III (47.6%) y Ib/c (14.3%).

El trabajo original de Palacios GC y cols (61), en México, sobre 286 cepas de EGB aisladas cuyos géneros, especie y serotipo confirmados por aglutinación en látex mostró que predominan los serotipos I (48.6%) y III (32,9%).

La importancia de la sensibilidad a la antibioticoterapia radica en las reacciones adversas que algunas pacientes pueden manifestar a determinados fármacos. Di Bartolomeo S y cols (21) del Hospital Posadas de Buenos Aires en 2005, informa que sobre 1203 gestantes se aisló EGB en 113 muestras (9,39%) de las cuales a 87 se les realizaron pruebas de sensibilidad, dando positivas todas ellas para Penicilina; datos que concuerdan por los por nosotros obtenidos en nuestra población y por los aportados por CDC (52, 53, 54), la figura 7 muestra una sensibilidad antibiótica del 100% para penicilina, ampicilina y vancomicina en nuestros casos.

Como antibióticos de elección en nuestro medio se prefiere la penicilina ya que su espectro es más acotado y evita el aumento de la resistencia antibiótica de otros gérmenes, no produjo reacciones adversas en nuestros casos.

La quimioprofilaxis debe ser enfocada a la prevención de la infección precoz por EGB, la tardía y otras infecciones deben ser tratadas y manejadas según el criterio médico de obstetras y pediatras involucrados en cada caso en particular.

Como se ha publicado con anterioridad a este trabajo la prevención a través de la quimioprofilaxis disminuye la infección precoz y debe alcanzar a todas las embarazadas al menos 5 semanas antes del parto, partos <37 se-

manas colonizados o no, excepto cultivo vaginal y rectal negativos en las últimas 5 semanas de gestación y cesáreas programadas y membranas íntegras, según las recomendaciones del Consenso Español de 2003.(82)

En nuestros casos, la mayoría de los recién nacidos fueron dados a luz por parto vaginal (93%), por este motivo se hace imprescindible la quimioprofilaxis.

En relación al último objetivo manifestamos que se debe tener en cuenta las posibles dificultades que puede causar una vacuna para esta afección, entre ellas:

- A quién vacunar además de la embarazada.
- Duración de la protección.
- Dosis de la vacuna.
- Problemas potenciales derivados de la distribución.
- Cobertura de serotipos prevalentes

Puesto que hoy los estudios se encuentran fases I y II de desarrollo con vacunas de proteínas conjugadas de la cápsula del EGB. como queda de manifiesto en las publicaciones del CDC.(52,53)

CONCLUSIONES

Se estudiaron 560 embarazadas que concurrieron al Servicio de Obstetricia del Hospital Italiano de Córdoba, a las cuales se le practicó hisopado a nivel del 1/3 externo de la vagina, en la zona perianal y anal en búsqueda del estreptococo del grupo B, entre las 34 y 37 semanas de gestación (5, 57, 73), de las cuales resultaron positivas 58.

El diagnóstico de sepsis neonatal es difícil de establecer sólo en base a criterios clínicos. El tratamiento sólo en atención a estos criterios y a factores de riesgo lleva a sobre tratamiento. Se estima que por cada recién nacido infectado, 11 de 23 recién nacidos no infectados reciben tratamiento innecesario. Los test de laboratorio son útiles en el diagnóstico de sepsis neonatal y deben ser muy sensibles y con un máximo valor predictivo negativo. Por lo antedicho y estudio de esta muestra proponemos las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1. PREVENCIÓN EN EMBARAZADAS

A las madres portadoras del SGB cuando ingresaron al hospital con trabajo de parto se les administró penicilina 5.000.000 UI ev. luego 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el momento de dar a luz.

Los factores de riesgo valorados fueron:

- *Bacteriuria por estreptococo B hemolítico grupo B durante el presente embarazo.*
- *Hijo previo con infección neonatal estreptocócica*
- *Prematurez*
- *Fiebre de 38ª C o más en el momento de parto*

○ *Ruptura Prolongada de Membrana (RPM) de más de 18 horas.*

Siendo estos tres últimos (prematurez, fiebre y RPM) los que estuvieron presentes en 18 pacientes (30,5%) de las 59 madres positivas.

Este es un dato significativo, por lo tanto se sugiere que en aquellos centros asistenciales en los cuales no se pueda realizar el estudio bacteriológico se realice la quimioprofilaxis en presencia de factores de riesgo.

También se realizó en el presente estudio antibiograma, no encontrándose resistencia ni a la penicilina ni a la ampicilina, además todos los EGB aislados fueron sensible también a la cefazolina, clindamicina, eritromicina y vancomicina. Por tal motivo y en caso de intolerancia a la penicilina se puede administrar algunos de los antibióticos citados.

Es importante recalcar, una vez más, que nuestras pacientes no mostraron reacciones adversas a la penicilina.

2. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO EN EL RECIÉN NACIDO

A los hijos de estas madres (positivas, que recibieron quimioprofilaxis) se le realizó un seguimiento clínico por 48 horas en internación conjunta y 5 días más en domicilio; los estudios de laboratorio que consistieron en: citológico completo, PCR y 2 hemocultivos, todos ellos fueron negativos, lo cual habla de la efectividad de la quimioprofilaxis intraparto en nuestra casuística, por tal motivo los recién nacidos cuyas madres recibieron profilaxis no se indicó antibioticoterapia profiláctica de rutina.

3. ESTUDIO COSTO-BENEFICIO

A pesar de que la incidencia varía en cierto grado en relación a las distintas regiones geográficas se calcula que cada año en los EEUU unos 12.000 recién nacidos presentan morbi-mortalidad por este germen. Por lo tanto, cada año unos 1.600 recién nacidos y lactantes fallecen y un número similar queda con secuelas neurológicas permanentes a consecuencia de una meningitis.

Teniendo en cuenta que el costo día, de terapia intensiva neonatal en nuestro medio es de alrededor de 180 dólares, la rehabilitación del niño secuelado y el impacto familiar y social de aquel que queda con capacidades diferentes, y el bajo costo U\$S 1,50 (1 dólar = 3.10 pesos) el frasco ampolla de 5.000.000 UI de penicilina más el descartable (jeringa con aguja) y la efectividad de la quimioprofilaxis, es que aconsejamos el establecimiento de medidas preventivas, en el trabajo de parto y parto para todas aquellas mujeres positivas (el costo del cultivo es de 14 dólares) o con factores de riesgo para de esa forma disminuir la morbi-mortalidad perinatal asociada a EGB como así también los costos.

En Argentina se producen anualmente un promedio de 692.951 nacimientos y en Córdoba el promedio es de 52.952 (datos extraídos de la Dirección Estadística e Información en salud Ministerio Salud de la Nación, promedio años 1999 a 2003).(65) Si consideramos nuestro estudio de portación y la efectividad de la profilaxis, se estarían previniendo anualmente en al Argentina 970 enfermedades y/o muertes y en Córdoba alrededor 74.

Según estudios realizados en otros países la prevalencia de mujeres embarazadas portadoras se encuentra entre el 10% y el 35% (figura 24),

los recién nacidos de estas mamás se colonizaran entre un 30% y un 70% y de estos sólo el 1-2% evolucionarán a enfermedad infecciosa precoz.

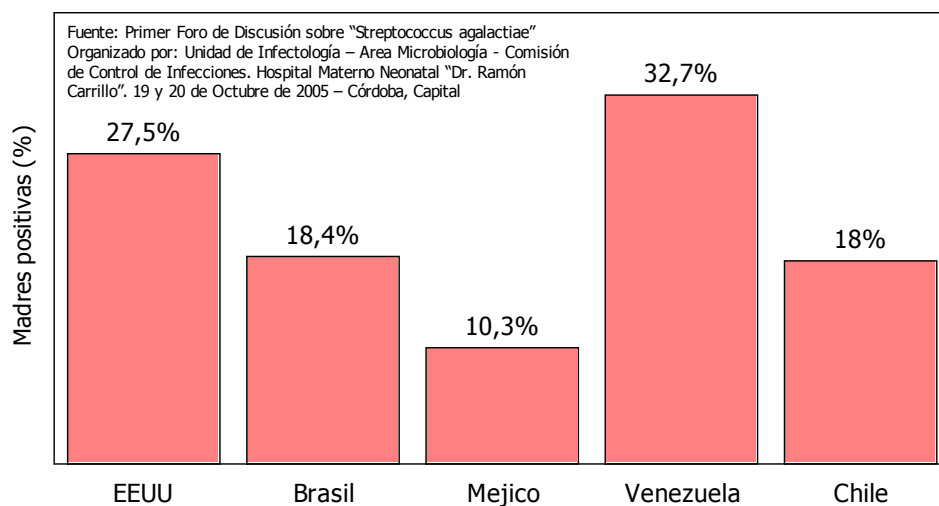


Figura 28. Prevalencia de madres positivas en 5 países de América según datos aportados en el Foro de Discusión sobre "Streptococcus agalactiae", la figura XX muestra la alta prevalencia de madres colonizadas.

Datos comparativos

En relación al hisopado, en distintas instituciones públicas y privadas de nuestra ciudad, con muestras disímiles en cantidad de casos, se pudo detectar madres con cultivos positivos dentro de los valores relatados por la bibliografía consultada (figuras 29 y 30). (17, 18, 38, 46, 52, 53, 54, 65, 74, 94)

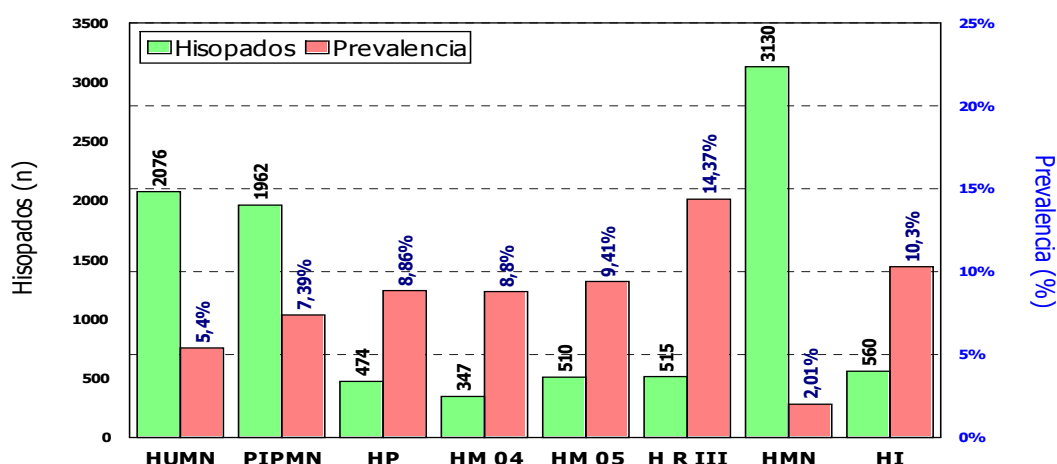


Figura 29. Prevalencia de madres con hisopado y cultivo positivo bajo screening en distintas instituciones de la ciudad de Córdoba y Río Tercero. La distribución gráfica muestra en sus columnas verdes la cantidad de madres hisopadas y las rosadas la prevalencia porcentual de madres positivas según datos aportados por el Departamento de Estadísticas del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba. Referencias (ver figura 26)

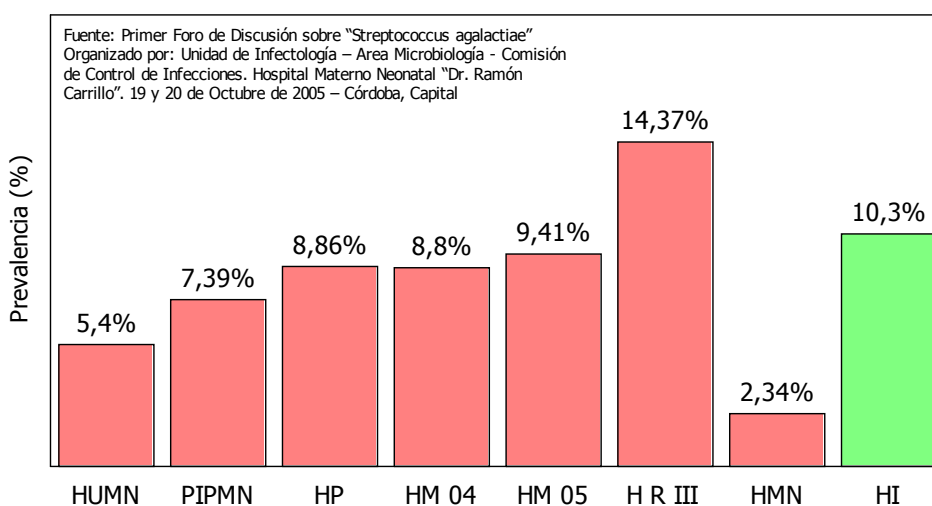


Figura 30. En el gráfico se observan distintos valores porcentuales de prevalencia de madres positivas según datos aportados por el Foro de Discusión sobre "Streptococcus agalactiae". Referencias: HUMN: Hospital Universitario de Maternidad Nacional. PIPMN: Primer Instituto Privado de Maternidad y Neonatología. HP: Hospital Privado de Córdoba, HM: Hospital Nuestra Señora de la Misericordia (años 2004 y 2005), H R III: Hospital de Río Tercero, HMN: Hospital Materno-Neonatal, HI: Hospital Italiano de Córdoba.

En nuestro trabajo a las embarazadas positivas durante el parto se les administró penicilina 5.000.000 UI ev. luego 2.500.000 UI cada 4 horas hasta el momento de dar a luz. Como los resultados lo muestran no hubo casos de infección temprana neonatal por la acción preventiva de la profilaxis instaurada.

Con nuestros resultados decidimos realizar una comparación con otras instituciones de la ciudad de Córdoba, públicas y privadas, en períodos y zonas socioeconómicas similares, se obtuvo información del Foro de Discusión sobre “*Streptococcus agalactiae*” (publicados on line en www.sap.org.ar, Comité Nacional de Infectología Pediátrica y Comité Nacional de Estudios Feto neonatales), tomando los siguientes datos (Figuras 31 y 32).

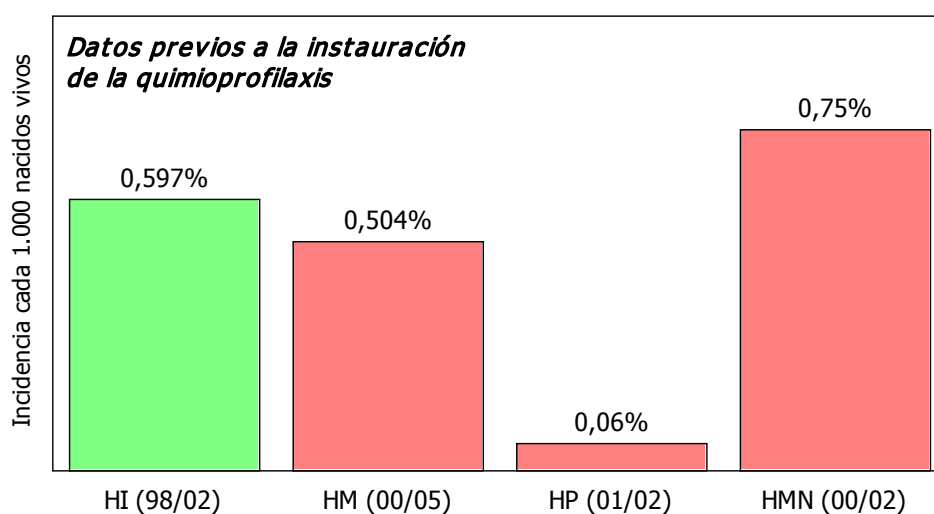


Figura 31. Prevalencia de recién nacidos con infección por EGB de madres positivas en distintas instituciones de nuestra ciudad. En la figura se observan los valores de prevalencia de recién nacidos infectados con EGB de madres positivas por cultivo previo a la implementación de la quimioprofilaxis. Referencias (ver figura 32)

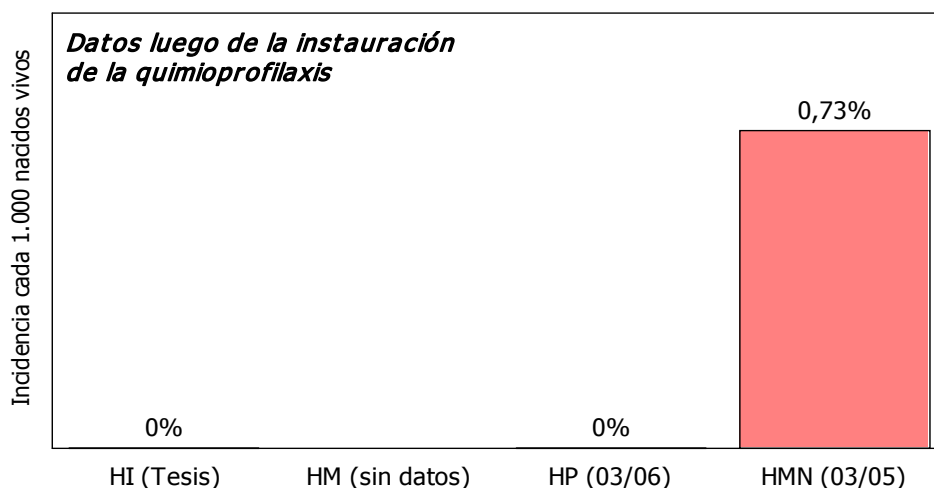
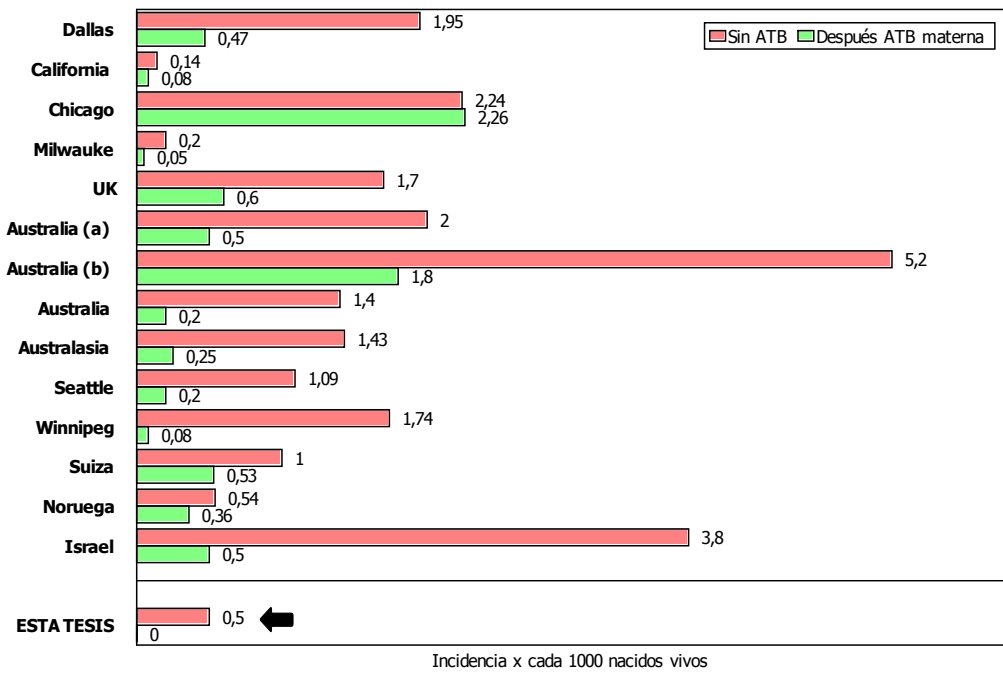


Figura 32. Prevalencia de recién nacidos con infección por EGB de madres positivas en distintas instituciones de nuestra ciudad. Valores de prevalencia de recién nacidos infectados con EGB de madres positivas por cultivo posteriores a la implementación de la quimioprofilaxis. Nótese la caída a 0% en las instituciones privadas. Referencias: HI: Hospital Italiano de Córdoba. HM: Hospital Misericordia. HP: Hospital Privado de Córdoba. HMN: Hospital Materno-Neonatal. Los valores consignados entre paréntesis corresponden a los años del estudio en referencia).

De igual manera con información de distintos países en desarrollo y desarrollados (18) respecto a esta problemática y a la aplicación reglada de quimioprofilaxis en embarazadas comparándolos con nuestros datos (figura 29), notando la alta efectividad de la terapia preventiva (excepto en la ciudad de Chicago, EEUU).



Dallas (2003); California (2005); Chicago (1997); Milwaukee (2002); UK (2000); Australia (a) (Blancos, 1999); Australia (b) (Aborígenes, 1999); Australia (1998); Australasia (Australia + Nueva Zelanda; 2004); Seattle (2000); Winnipeg (2007); Suiza (2006); Noruega (2007); Israel (2006).

Figura 32. Prevalencia de EGB en recién nacidos vivos en distintas ciudades y países pre y post quimioprofilaxis. La figura muestra la acción altamente satisfactoria de la quimioprofilaxis en la prevención de la infección precoz por EGB.

Se puede concluir que la mortalidad del recién nacido se basa principalmente en la diseminación imparabile de microorganismos y en la falta de atención oportuna.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones

Los pilares fundamentales para la cura de la enfermedad son el: diagnóstico oportuno, el tratamiento antimicrobiano, la monitorización y la posibilidad de entregar apoyo multisistémico.

Características clínicas de la infección neonatal por EGB

Característica	Precoz	Tardía
Edad de inicio	0-7 días	8-30 días
Complicaciones maternas	Frecuentes	Raras
Incidencia de prematurez	30%	Rara
Serotipos frecuentes	I, II, III, IV	III (90%)
Tasa de mortalidad	5-20%	2-6%

Sugerimos las siguientes recomendaciones para reducir la incidencia de infección precoz por EGB:

- I. Hisopado vaginal y perianal de rutina.
- II. Correcto diagnóstico.
- III. Quimioprofilaxis preventiva en muestras positivas.
- IV. Optimizar los datos epidemiológicos disponibles aportados por el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.
- V. Quimioprofilaxis ante la elevada frecuencia con que la enfermedad perinatal se presenta en ausencia de factores de riesgo.
- VI. Realizar un score de riesgo para la infección precoz por EGB.

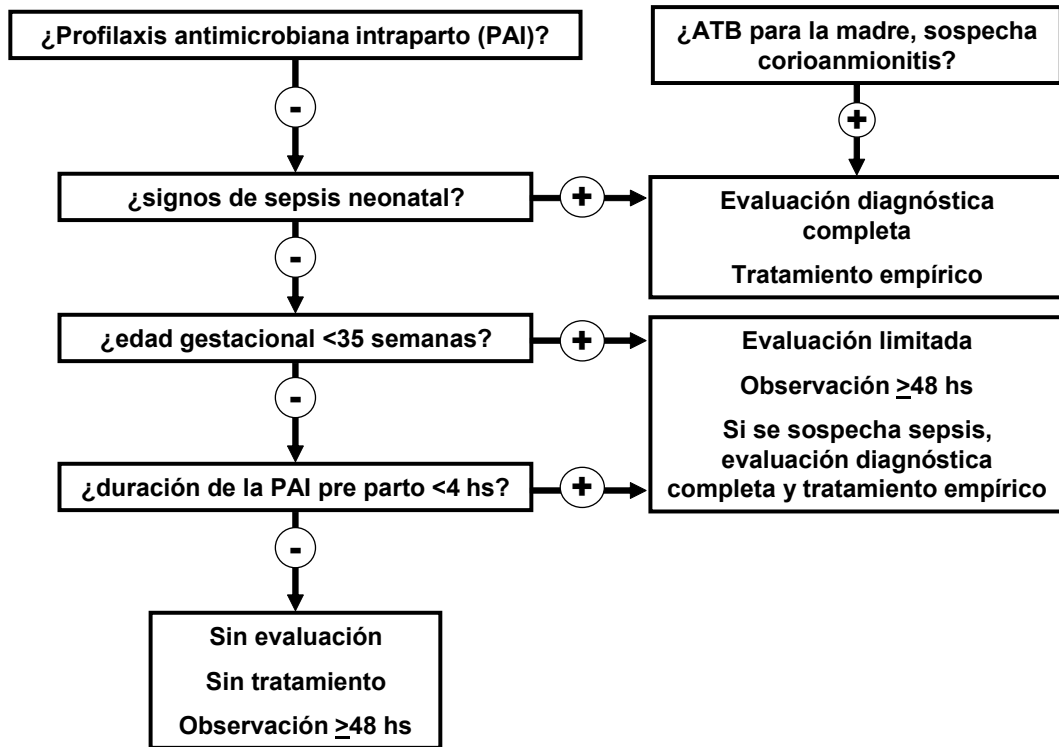
El esquema antimicrobiano a utilizar depende de los posibles gérmenes involucrados y de la epidemiología local. Si se trata de una sepsis neonatal el esquema debe cubrir gérmenes Gram positivos y negativos, y también *Lysteria*, utilizándose por lo general ampicilina y aminoglicósidos.

Confirmada una infección por estreptococo betahemolítico grupo B puede utilizarse monoterapia con penicilina sódica.

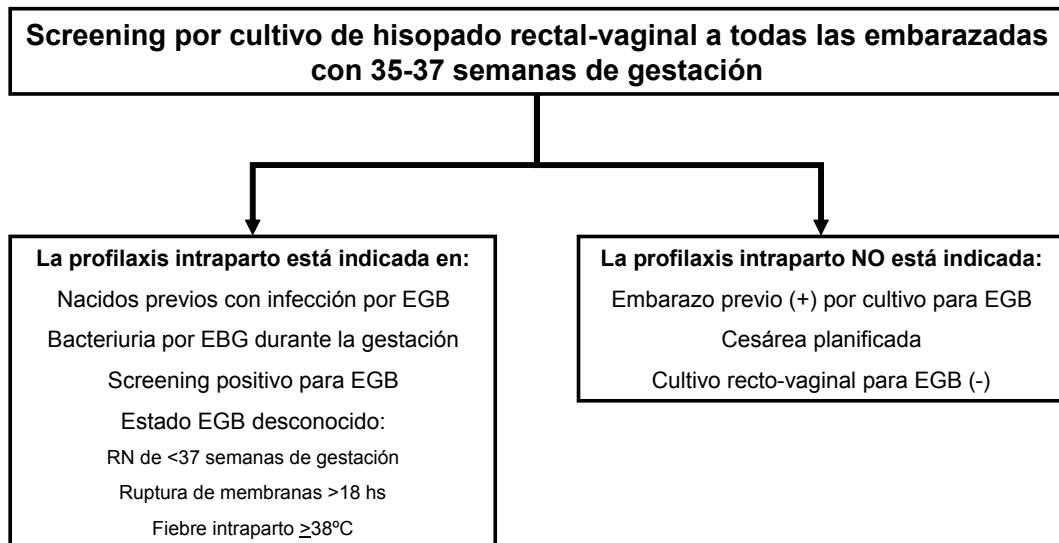
Considerando que los prematuros tienen mayor riesgo de infección que los niños de término y que, cuando la profilaxis antibiótica no es la adecuada (tiempo entre la administración de antibióticos a la madre y el nacimiento menor a 4 horas), el porcentaje de colonización del recién nacido aumenta significativamente, se podría considerar la realización de un hemograma (recuento de leucocitos con fórmula y plaquetas) y hemocultivo a esta población especial, aún en ausencia de síntomas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad del hemograma son muy bajas por lo cual su valor en la apreciación diagnóstica de sepsis neonatal es cuestionado. En los casos en los que el hemocultivo sea positivo se debe correlacionar con la clínica considerando la patogenicidad del germen debido a que no es infrecuente que haya una posible contaminación.

La publicación de las recomendaciones del CDC, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (APP) en 1996, modificadas en 2002, impactaron reduciendo el número de casos de ECG de inicio precoz significativamente (70% de reducción) con la aplicación de cuatro algoritmos diagnóstico-terapéuticos para la madre y el niño que a continuación se detallan.(52, 53, 54, 82)

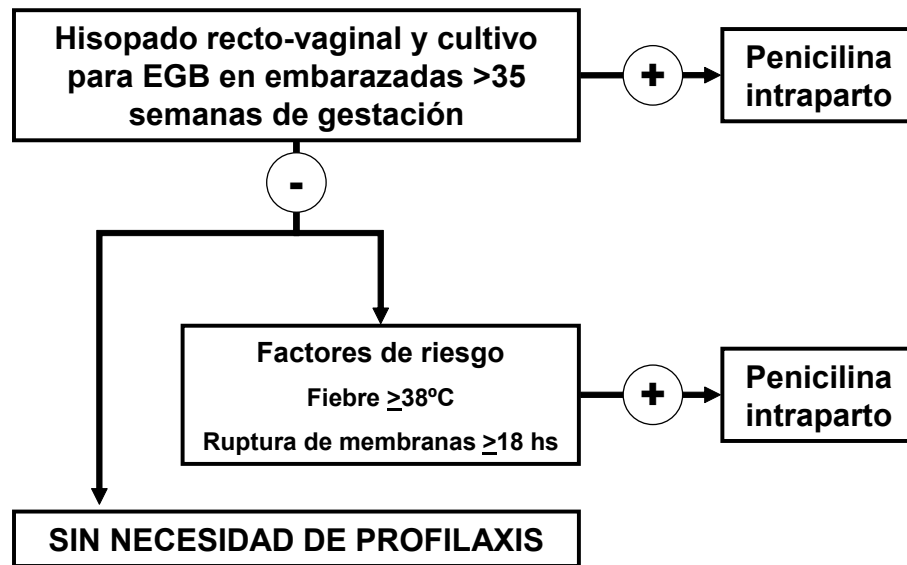
Algoritmo 1: prevención de la infección por EGB



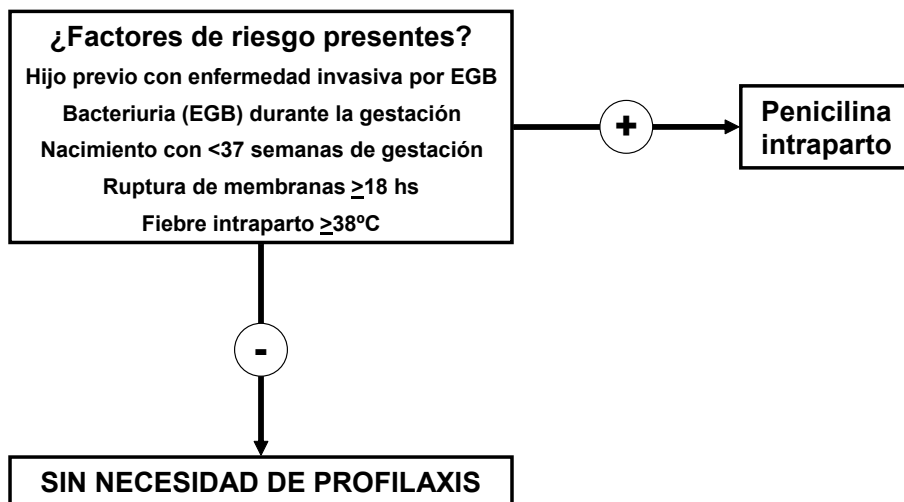
Algoritmo 2: indicación de ATB intraparto para prevenir infección por EGB como estrategia universal basada en la combinación de cultivos (recto-vaginales) en gestantes entre 35-37 semanas



Algoritmo 3: prevención de la infección por EGB en neonatos utilizando el screening prenatal entre las 35-37 semanas de gestación



Algoritmo 4: prevención de la infección por EGB en neonatos utilizando factores de riesgo



BIBLIOGRAFÍA

1. Aharoni A, Potasman I, Levitan Z, Golan D, Sharf M. Postpartum maternal group B streptococcal meningitis. *Rev Infect Dis*; 12: 273-6, 1990
2. Ahmed Z, Ghafoor T, Wagar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*; 15 : 152-56, 2005
3. Albanyan EA, Edwards MS. Lectin site interaction with capsular polysaccharide mediates nonimmune phagocytosis of III group B streptococci. *Infect Immun*; 68(10): 5794-802, 2000.
4. Almon R, Pezzlo M. Processing an Interpretation of Blood Cultures. In Isenberg H (ed in chief) *Clinical Microbiology Procedures. Handbook. American Society for Microbiology. Washington D.C. 1: 1.2.1-1.7.11, 1992.*
5. Andreu A, Sanfelui 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*; 21: 174-9, 2003.
6. Anthony BK, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis*; 137: 524-30, 1978.
7. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr*; 82: 724-9, 1973.
8. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Tratado de Pediatría, 16ª, Philadelphia, Pennsylvania USA, McGraw-Hill- Interamericana; (1): 890-895, 2000.*
9. Bercowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol*; 28: 5-7, 1990.
10. Bernt KM, Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr*; 88:27-41, 1999.
11. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE, Austin M. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in late third-trimester rectovaginal cultures. *Am J Obstet Gynecol*; 184: 1125-6, 2001.
12. Bias SJ, Mannig SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, et al. Group B streptococcus colonization in mal and nonpregnant female university students: a cross-sectional prevalence study. *Clin infect dis*; 15: 184-90, 2002.
13. Boyer KM, Gotoff SP. Alternative algorithms for prevention of perinatal group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J*; 17: 973-9, 1998.
14. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*; 314:1665-9, 1986.
15. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*; 125(1): 9-13, 2005.
16. Caflisch M. La proteína C-reativa et l'état fébrile sans foyer chez l'enfant de moins de 24 mois. *Médecine et Hygiène* 58: 366-370, 2000.
17. Comité Nacional de infectología Pediátrica y Comité Nacional de Estudios Feto neonatales, consenso de infecciones perinatales, Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch Arg Ped*; 97: 147-154, 1999.

18. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics*;34: 489-96, 1997.
19. Dai D, Nanthkumar NN, newburg DS, Walker WA. Role of oligosaccharides an glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 30: 23-33, 2000.
20. De Cueto M. Sanchez MJ, Sampedron A, et al. Intrapartum ampicillin for the streptococcal vertical transmissions prophylaxis. *Obstet Gynecol*; 91: 112-4, 1998.
21. Di Bartolomeo S, Gentile M, Priore G, Valle S, Di Bella A. *Streptococcus agalactiae* en embarazadas. Prevalencia en el Hospital Nacional Alejandro Posadas. *Rev Arg Microbiol*; 37: 142-44, 2005.
22. Dirección Estadísticas e Información en Salud Ministerio de Salud de la Nación, www.deis.gov.ar
23. Du Clos T, Mold C: *The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection.* *Curr Opin Infect Dis*; 14: 289-93, 2001.
24. Dunn AB, Blomquist J, Khouzami V. Anaphylaxis in labor secondary to prophylaxis against group B streptococcus: a case report. *J Reprod Med*; 44:381-4, 1999.
25. Dunne M (Jr), Nolte F, Wilson M. Cumitech I B. Blood cultures. III Coordinating ed., Hindler J. American society for Microbiology, Washington D.C., pp 1-21, 1997.
26. Fernandez Molina E. La quimioprofilaxis materna intraparto para la prevención de sepsis neonatal debe utilizarse ampliamente. *Revista Médica de Santiago*, pp 130-136; 1998.
27. Firth MA, Shewen PE, Hodgins DC. Passive and active components of neonatal innate immune defenses. *Anim Health Res Rev*; 6(2): 143-58, 2005.
28. Forchielli ML. Walker WA. The role of gut-associated tissues and musosal defence. *Br J Nutr*; 93 (Suppl 1): S41-8, 2005.
29. Galarza P, Callejo R, Lomuto C y cols. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal precoz por estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB). Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Argentina, 2004.
30. Gardner P, Provine T, Harriet BA. *Manual de infecciones bacterianas, diagnóstico precoz y tratamiento*; pp 110-123, 1987.
31. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al: Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *PIDJ*; 20: 507-11, 2001.
32. Gervasio CT, Mantaring BS, Alankar S, Shankaran S. Early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: intrapartum antibiotic profilaxis in the clinical setting. *J Perinatol*; 21(1): 9-14, 2001.
33. Glezen WP. Effect of maternal antibodies on the infant immune response. *Vaccine*; 21(24): 3389-92, 2003.

34. Goldman AS, Garza C, Nichols BL. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr*; 100: 563-87, 1982.
35. Golsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Immunology*, 5ta edición Mc Graw Hil pp 5-9; 2004.
36. Gonzlalez-Outeirino J, Kadirvelraj R, Woods RJ. Structural elucidation of type III group B *Streptococcus capsular polysaccharide* using molecular dynamics simulations: the role of sialic acid. *Carbohydr Res*; 340(5): 1007-18, 2005.
37. Goodman LS, Gilman A, Gilman AG. *Goodman and Gilman's The pharmacologic basis of therapeutics, tenth edition* New York: Pergamon Press; pp1825; 1990.
38. Hammerschlag MR, Baker CJ, Alpert S, et al. Colonization with group B streptococci in girls under 16 years of age. *Pediatrics*; 60:473-6, 1977.
39. Hornef MW, Normark S, Henriques-Normark B, Rhen M. Bacterial evasion of innate defense at epithelial linings. *Chem Immunol Allergy*; 86: 72-98, 2005.
40. Isaacman D, Burke B. Utility of serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 156: 905-9, 2002.
41. Jarva H, Jokiranta TS, Wurznner R, Meri S. Complement resistance mechanisms of streptococci. *Mol Immunol*; 40(2-4): 95-107, 2003.
42. Kaiserlian D, Cerf-bensussan N, Hosmalin A. The mucosal immune system: from control of inflammation to protection against infections. *Leukoc Biol*; 78(2): 311-8, 2005.
43. Khassawneh M, Hayajneh WA, Hofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Dignostic markers for neonatal sepsis : comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol*; 65 : 171-75, 2007.
44. Lawrence T, Bebien M, Liu GY, Nizet V, Karin M. IKKalpha limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature*; 434: 1138-43, 2005.
45. Levy O. Innate immunity of de human newborn: distinct cytokine responses to LPS and other Toll-like receptor agonists. *J Endotoxin Res*; 11(2): 113-6, 2005.
46. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am-J-Obstet-Gynecol*. 184 (6): 1204-10, 2001.
47. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infección rates with three different protocols for preventions of group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol*; 180 : 416-22, 1999.
48. Makhoul IR, Sprecher H, Smolkin T, Sawaid R, Ben-David S, Sujov P, Tamir A, Kassis I, Blazer S. Approach to term neonates born after maternal intrapartum fever and unknownmaternal group B *Streptococcus* status : value of serum C-reactive protein and 16S rRNA gene PCR amplification. *Pediatr Infect Dis J*; 26 : 1064-66, 2007.
49. McCracken GH. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. *J Pediatr*; 82:703-6, 1973.

50. McCullough KC, Summerfield A. Basic concepts of immune response and defense development. *ILAR J*; 46(3): 230-40, 2005.
51. McDonald HM, Chambers HM. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: Is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor?. *Infect-Dis-Obstet-Gynecol*; 8 (5-6): 220-7, 2000.
52. MMRW. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 45 (RR-7): 1-24, 1996.
53. MMRW. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised recommendation from Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 51(RR-11):1-22, 2002.
54. MMRW. Perinatal Group B Streptococcal Disease After Universal Screening Recommendations. United States, 2003-2005. *MMRW 2007 Morb Mortal Wkly Rep*; 56 (28): 701-705, 2007.
55. Moore JC, Muckett PJ, Hughes MJ. Age-dependent presence of antibodies in rat dams, capable of conferring protection against group B Streptococcus infection in neonates. *FEMS Microbiol Lett*; 202(1): 125-7, 2001.
56. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol*; 181: 310-4, 1999.
57. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X, Newburg DS. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J Nutr*; 135(5): 1304-7, 2005.
58. Newburg DS. Innate immunity and human milk. *J Nutr*; 135(5): 1308-12, 2005.
59. Ngoc NTH, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, et al. Causas de mortinatalidad y de mortalidad neonatal precoz: datos de 7993 embarazos en seis países en desarrollo. OMS, Informe 2002.
60. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lünnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid and lactose concentrations in human milk during the first 12mo of lactation: The Darling Study. *Am J Clin Nutr*; 53: 457-455, 1991.
61. Palacios G, González M, Beltrán M, Arredondo J, Torres J, Solórzano F. Serotypes of 286 group C streptococci isolated from asymptomatic carriers and invasive disease cases in Mexico. *Rev Latinoam Microbiol*; 47: 21-24, 2006.
62. Paoletti LC, Madoff LC. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol*; 7(4): 315-23, 2002.
63. Parslow TG, Bainton DF. *Inmunología Básica y clínica 9ª edición en inglés manual moderno*, 1998.
64. Pass MA, Gray BM, Dillon HC. Puerperal and perinatal infections with group B streptococci. *Am J Obstetric Gynecol*; 143:147-52, 1982.
65. Pearlman MD, Pierson CL, Faix RG. Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*; 92: 258-61, 1998.

66. Pérez J, Limansky A, Toresanoi I, y cols. Distribución de tipo capsular y sensibilidad antimicrobiana de *Streptococcus agalactiae* productores de infecciones en Argentina. *Rev Arg Microbiol*; 36: 63-67, 2004.
67. Peter G, Halsey NA, Marcuse EK, Pickering LK. *Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría 24ª edición*, Editorial Médica Panamericana; pp 241-248, 1999.
68. Pinette MG, Wax JR, Blackstone J, Cartin A, Mc Crann DJ. Culture-based group B streptococcal screening. Adherence to current guidelines. *J Reprod Med*, 48(5): 309-12, 2003.
69. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet*; 174: 1354-60, 1996.
70. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. The epidemiology of group B streptococci colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 71: 604-10, 1991.
71. Remington JS, Klein JO. *Infections disease of the fetus and newborn infant. Third Edition Philadelphia, EEUU, Saunders*, pp 742-811, 1990.
72. Riedemann FG, Duffau GT. Estudio de concordancia entre nivel plasmático de proteína C reactiva (PCR) y uso de antibióticos en una unidad de pediatría. *Rev Chil Pediatr* 77 (6); 594-598, 2006.
73. Rowen LJ, Baker CL. *Enfermedades infecciosas. Feygin*. 88; 1089-1100, 2000.
74. Ruoff K, Whaley R, Beighton D, Murray PR, Baron EJ, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H. *Manual of Clinical Microbiology, 7th, Washington,DC. American Society for Microbiology*; pp 283- 296, 1999.
75. Sarubbi M.A. Bacteriemias neonatales, Experiencia en la Maternidad Sardá Recomendaciones para su manejo, revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá 14: 37-44, 1995.
76. Sarubbi MA. Sepsis neonatal por estreptococo betahemolítico del grupo B. Curso a distancia. PRONEO. FUNCEI, 1999.
77. Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C- reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother*; 8: 76-80, 2002.
78. Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, et al. New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of beta-defensins, LL37, and TLR2. *Eur J Immunol*; 35(6): 1886-95, 2005.
79. Shaoul R, Lahad A, Tamir A, Lanir A, Srugo I. C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med Sci Monit*; 14: CR255-261, 2008.
80. Silverman NS, Morgan M, Nichols WS. Antibiotic resistance patterns of group B streptococcus in antenatal genital cultures. *J Reprod Med*; 45: 979-82, 2000.
81. Smith JM, Respass RH, Chaffin DG, Larsen B, Jackman SH. Differences in innate immunologic response to group B streptococcus between colonized and noncolonized women. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 9(39): 125-35, 2001.

82. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFiC). *Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. Documento de Consenso. Enferm Infec Microbiol Clin*; 21: 417-23, 2003.
83. Stoll B. J., Schuchat A. *Madres Portadoras de estreptococos grupo B en países en desarrollo. The pediatric infectious disease journal*; 6: 112-115, 1998.
84. Taeusch HW, Ballard RA. *Tratado de neonatología de Avery. Infecciones bacterianas en el recién nacido, séptima edición, Madrid, España, Harcourt; pp 490-499, 2000.*
85. Tapia JL, Reichhard C, Saldias MI, Abarzúa F, Pérez ME, et al. *Sepsis neonatal en la era de la profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infect*; 24(2): 111-116, 2007.
86. Toikka P, Irjala K, Juvén T, et al: *Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. PIDJ*; 19: 598-602, 2000.
87. Tojo R, Leis R, Pavón P, Moran J. *Human milk an infant fórmula: Nutritional comparison. Enj Graf R. Falkner F, Kleinman R. eds. New perspectives inn infant nutrition. Madrid: Ergón; pp 21-36, 1995.*
88. Torresani I, Limansky A, Bodado I, y cols. *Phenotypic and genotypic study of streptococcus agalatae in vagina and pregnant women in Argentina. Medicina*; 61: 295-300, 2001.
89. Tosi MF. *Innate immune responses to infection. J Allergy Clin Immunol*; 116(2): 241-9, 2005.
90. Van Diessel JT: *Procalcitonin and other markers of infection. What should be their role in clinical practice? Clin Microbiol Infect*; 8: 70-3, 2002.
91. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O: *Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax*; 57: 438-41, 2002.
92. Walker WA. *Role of nutrients an bacterial colonization in the development of intestinal host defense. J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 39 (S 1): S548-S549, 2004.
93. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. *Peripartum infection associated with vaginal group B streptococci colonization. Obstet Gynecol*; 84: 816-9, 1994.
94. Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, et al. *The natural history of grup B streptococcal colonization in the pregnant women and her offspring, in; colonization studies. Am J. Obstetric Gynecolol*; 137: 34-38, 1980.
95. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. *Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR*; 41(SS-6): 25-32, 1992.