

Revisión

Alberto Puertas-Prieto¹
Ana Lara-Oya²
Carmen Liébana Martos²
Javier Rodríguez-Granger²
Fernando Cobo²
Antonio Sampedro²
Anastasia Padilla³
José Gutiérrez-Fernández²
Sebastián Manzanares-Galán¹
Marina Cueto-López⁴
Manuel Rosa-Fraile⁵
José María Navarro-Mari²

Streptococcus agalactiae: prevención y desarrollo de vacunas

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

³Medicina de familia. UGC Purullena. Distrito sanitario Granada Nordeste, Granada

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

⁵Emerito del Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

Streptococcus agalactiae, estreptococo del grupo B (EGB), es la mayor causa de morbi-mortalidad entre los neonatos y un patógeno importante entre los pacientes adultos inmunodeprimidos. A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la infección neonatal, fruto de la implantación de las recomendaciones nacionales e internacionales que en las últimas dos décadas se han desarrollado para ello, aún quedan pendientes mejoras para el control definitivo de la enfermedad. En este sentido, la vacunación frente a EGB podría ser una medida eficaz para la prevención de la infección en aquellos casos donde la profilaxis intraparto no es útil y en pacientes adultos con factores de riesgo de desarrollar infección invasiva por EGB. Esta revisión resume los esfuerzos llevados a cabo para controlar esta infección y aporta información sobre el estado actual de las vacunas frente a EGB empleando diferentes estrategias en su diseño.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, embarazo, vacuna, conjugada, polisacárido.

Streptococcus agalactiae: prevention and vaccine development

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae, group B *Streptococcus* (SGB), is the most important cause of morbi-mortality among newborn population, and an important pathogen among immunosuppressed adult patients. Despite the advances in the treatment and prevention of neonatal infections as a consequence of im-

plementation of national and international recommendations for prevention of infection, there are still some improvements for the final control of the disease. In this sense, the vaccination against SGB could be an effective measure for the prevention of disease in those cases where intrapartum prophylaxis is not useful and in adult patients with risk factors for invasive infection due to SGB. This review summarizes the efforts made until now in order to establish the control of the infection, and brings some information on the current state-of-the art of vaccines against SGB, in which different strategies in their design have been used.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, pregnancy, vaccine, conjugated, polysaccharide

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Streptococcus agalactiae, también conocido como estreptococo grupo B (EGB), es una bacteria comensal que coloniza de manera asintomática el tracto gastrointestinal de hasta el 30% de los adultos sanos. No obstante puede comportarse como un patógeno, causando infecciones que pueden afectar a diferentes tipos de pacientes¹.

Fuera del embarazo puede causar infección grave en adultos, afectando en este caso con igual frecuencia a hombres y mujeres. En esta situación son especialmente susceptibles las personas inmunodeprimidas, con diabetes, cáncer, úlceras de decúbito, cirrosis, portadoras de catéter venoso central o mayores de 65 años¹. Esta forma de infección presenta una incidencia anual de 4 a 8 casos por 100.000 adultos, cifra que se incrementa hasta aproximadamente 30 casos por cada 100.000 personas mayores de 65 años, con una mortalidad mayor del 10%¹⁻³. La forma más común de presentación es la bacteriemia de origen desconocido, lo que supone el 30-40% de los casos, con una mortalidad del 20-60% y con menos frecuencia como infección de tejidos blandos, siendo en este caso la celulitis la manifestación más habitual, otras localizaciones frecuentes son piel o articulaciones, tracto respiratorio o vías genitourinarias⁴.

Correspondencia:
Javier Rodríguez Granger
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas s/n C.P 18014 Granada
Tfno: 958 020 364
E-mail: javierm.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

En las mujeres embarazadas y durante el postparto puede producir infección de vías urinarias, endometritis, corioamnionitis y bacteriemia¹. Con respecto a las infecciones de vías urinarias, el EGB es una causa frecuente de bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis durante el embarazo; la bacteriuria asintomática se asocia a una abundante colonización genital, lo que aumenta el riesgo de corioamnionitis y endometritis. Por otra parte la infección sistémica por este microorganismo se relaciona con pérdidas gestacionales y prematuridad⁵ y se presenta en 0,12 casos por cada 1.000 nacidos vivos⁶.

A pesar de la importancia creciente de la enfermedad invasiva por EGB en adultos, este patógeno es mucho más prevalente como causa de enfermedad neonatal. Su reconocimiento como una causa importante de infección neonatal ocurrió en Estados Unidos en los años setenta⁷.

La enfermedad neonatal causada por EGB puede presentarse de dos formas denominándose como Enfermedad Neonatal de Comienzo Precoz (ENCP) a aquella que afecta a los recién nacidos durante los primeros seis días de vida o puede comenzar después del sexto día de vida y hasta el día 90 reconociéndose en este caso como Enfermedad Neonatal de Comienzo Tardío (ENCT)⁸.

La ENCP resulta habitualmente de la transmisión desde la madre colonizada, ocurriendo durante el periodo intraparto, bien en el periodo intrauterino tras la rotura de las membranas ovulares o durante el paso del feto a través del canal del parto. El factor de riesgo más importante para la ENCP es la colonización genitourinaria o gastrointestinal por dicha bacteria. Se conocen tasas de colonización por EGB en mujeres embarazadas en países europeos entorno al 4-36%, siendo la cifra más habitual superior al 20%^{9,10}. La transmisión vertical de la madre al recién nacido ocurre en el parto en aproximadamente el 50% de los neonatos de madres colonizadas con EGB^{1,8} siendo la transmisión más frecuente en gestantes con alto grado de colonización por EGB durante el embarazo ($>10^5$ ufc/mL). En ausencia de estrategias preventivas, entre el 1-2 % de los neonatos de madres colonizadas pueden desarrollar ENCP⁸.

La incidencia de esta forma de la enfermedad ha disminuido en EEUU desde 1,8 casos por 1.000 recién nacidos vivos en los años 90 hasta 0,25 por 1.000 nacidos vivos en 2013¹¹. En España la incidencia descendió desde 2,4 por 1.000 nacidos vivos en 1996 hasta 0,33 en 2008¹², siendo este comportamiento atribuido a la implementación del cribado universal para EGB en la embarazada y a la difusión de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI)¹³.

La manifestación más frecuente de la ENCP es la bacteriemia sin foco conocido (80-85% de los casos); la neumonía o meningitis son menos frecuentes, aunque esta última presenta una alta capacidad de producir secuelas neurológicas a largo plazo. Los signos clínicos de la enfermedad se manifiestan en más del 90% de las ocasiones en las primeras 24 horas de vida⁶. En cuanto a las tasas de mortalidad debidas a esta enfermedad, han descendido desde el 20-50% al 5-10%, como consecuencia de la mejora en el tratamiento y manejo^{1,10,15} oscilando actualmente desde el 2-3% para recién nacidos a

término sin meningitis, hasta el 20% en neonatos pretérmino⁶.

La ENCT es el resultado de la transmisión del EGB al neonato después del parto, bien desde la madre o desde otras fuentes, habiéndose implicado fuentes nosocomiales, leche materna o cuidadores⁷. Entre los factores de riesgo para esta forma de la enfermedad, destaca la prematuridad, con una relación más estrecha que para la forma precoz. Este incremento de riesgo podría ser causado por una disminución de la transferencia transplacentaria de anticuerpos¹⁶. La ENCT es menos frecuente que la ENCP, con una incidencia de 0,3-0,4 casos/1.000 nacidos vivos desde los años 90, habiendo disminuido su frecuencia en los informes más recientes, hasta 0,27 casos por 1.000 nacidos vivos en 2013 en EEUU^{7,11}. La ENCT, se manifiesta comúnmente con bacteriemia sin foco, en aproximadamente el 60% de los casos, aunque puede presentarse con frecuencia como meningitis, 25-30% de los casos, o bien infección focal. La mortalidad de la forma tardía oscila entre el 1-2% en neonatos a término al 5-6% en los pretérmino⁶. A diferencia de la forma precoz, la ENCT no se puede prevenir mediante la PAI.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

En cuanto a las estrategias preventivas para la infección por EGB, actualmente se pueden plantear varias vías: profilaxis intraparto en todas las gestantes con factores de riesgo o cribado universal con profilaxis intraparto en los casos de cribado positivo para EGB. Estas estrategias son de utilidad en la ENCP, pero no en las demás formas de enfermedad por EGB.

La estrategia actual de prevención de la ENCP utilizando antibióticos intraparto comienza en los años 80^{17,19} cuando se demuestra que la administración de ampicilina o penicilina intravenosa durante el parto a las gestantes colonizadas por EGB, evita la transmisión vertical de la bacteria, previniendo la aparición de ENCP. La eficacia de la PAI está en torno al 80%²⁰, sin embargo esta estrategia preventiva no resulta de utilidad en la ENCT como se ha reseñado con anterioridad.

En relación a las estrategias para la prevención de ENCP, en 1992 la "American Academy of Pediatrics" promueve la PAI centrada en el cribado materno de la colonización por EGB, enfatizando en las gestantes con parto pretérmino o rotura prolongada de membranas²¹. En el mismo periodo de tiempo, el "American College of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG) promueve un enfoque basado en factores de riesgo, sin realizar cribado de colonización bacteriana²². En 1996 la AAP, el ACOG y los "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) publican el primer consenso para la prevención de la infección perinatal por EGB²³. En dicho documento se aceptaba tanto el enfoque basado en el cribado prenatal como el basado en factores de riesgo. No obstante en 2002 el estudio de Schrag et al mostró que el enfoque basado en el cribado prenatal fue un 50% más protector que el basado en los factores de riesgo, debido a que encontraba un 18% de gestantes colonizadas sin factores de riesgo y a la mejor implementación de la PAI en las gestantes con colonización documentada por EGB²⁴.

A la luz de estos resultados, en 2002 se publicó una nueva guía que posteriormente fue revisada en 2010 y que promovía el cribado universal antenatal para colonización por EGB, limitando el uso exclusivo de los factores de riesgo intraparto para los casos en los que el estado de portador es desconocido^{25,26}. A pesar de todo ello, y reconociendo el beneficio aportado por las mencionadas estrategias, existe todavía evidencia de que a pesar de su implementación, la ENCP se sigue produciendo y el descenso de su incidencia se ha estabilizado en los últimos años. También debe ser valorado el hecho de que una estrategia correcta de cribado y profilaxis intraparto conlleva una tasa de uso de antibióticos del 30% en todos los partos, lo que puede tener consecuencias derivadas sobre el posible incremento de resistencias bacterianas. Por otra parte, es frecuente que el protocolo de cribado no se pueda aplicar correctamente en partos prematuros y que el tratamiento no sea el más adecuado en gestantes alérgicas a la penicilina⁷. Por tanto podemos aceptar que el cribado universal aún presenta importantes limitaciones que en parte podrían ser solventadas con una vacuna. En este sentido, los campos en los que se puede alcanzar beneficio, es en aquellos donde la actual estrategia no tiene impacto, tal es el caso de la ENCT, el parto pretérmino, la muerte fetal y la infección en adultos. Aunque esta vacuna podría ser aplicada antes del embarazo o incluso a las adolescentes, habría que considerar la duración de la acción protectora, pues dada la precocidad de presentación de la infección neonatal por EGB la vacuna deberá ser aplicada a las madres gestantes²⁷.

VACUNACIÓN: ESTRATEGIAS VACUNALES

EGB forma parejas o cadenas cortas y muestra un antígeno común, que permite distinguirlo dentro de la clasificación de Lancefield, como grupo B. Produce beta-hemólisis, aunque un porcentaje pequeño de cepas no producen hemólisis^{28,29}. También se puede caracterizar en base a la producción de su polisacárido capsular (PC), el cual expresa en gran cantidad en superficie, en diez estructuras antigénicamente únicas y diferentes (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX)³⁰⁻³². La función de este polisacárido capsular es ayudar a evadir los mecanismos de defensa del hospedador interfiriendo en el aclaramiento fagocítico³³. Este PC consiste en varias unidades repetidas de monosacáridos como la glucosa, galactosa o n-acetilglucosamina unidos a ácido siálico³⁴.

Otro importante factor de virulencia es la producción de hemolisina, que está ligada a la producción de un pigmento característico³⁵⁻³⁸ que actúa formando poros en la célula hospedadora produciendo su lisis. Otros factores de virulencia son factores de adhesión y de evasión.

Dentro de estos serotipos de EGB, todos pueden causar enfermedad invasiva en niños y en adultos, pero cinco de ellos (Ia, II, III, IV, V) causan la mayoría de los episodios. Existen un porcentaje pequeño de cepas no tipables^{29,39}, conociéndose en la actualidad poco de la asociación de estas cepas con la enfermedad invasiva.

La estrategia de vacunación representaría la manera más segura de prevenir la enfermedad invasiva por EGB. Las vacunas disponibles deben de conferir protección e inducir la producción de anticuerpos funcionalmente activos, siendo principalmente representados por el polisacárido capsular y las proteínas de superficie para este fin, como dianas más importantes.

Durante el año 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó EGB como una prioridad en el desarrollo de una vacuna para inmunización maternal ya que la mayor parte de la carga de afectados por esta enfermedad se da en países con escasos recursos. A mediados del año 2016 tuvo lugar la primera reunión internacional de expertos en la que abordando la situación real del estado de las vacunas frente a EGB, con participantes de la industria farmacéutica, agencias de la salud y autoridades competentes⁴⁰.

VACUNAS POLISACARÍDICAS

En la década de los años 30, Rebecca Lancefield demostró que usando suero de conejo con anticuerpos policlonales específicos de PC, los ratones se podrían proteger frente a la infección por EGB^{41,42}.

Años más tarde, sobre la década de los años 70, Baker et al. demostraron que bajos niveles de anticuerpos maternos frente al PC serotipo III estaban relacionados con el hecho de padecer ENCP ó ENCT y además comprobaron que los anticuerpos maternos (IgG) que pasan a través de la placenta eran capaces de conferir protección a los neonatos frente a la infección por EGB⁴³, este fue el inicio para aumentar el interés del uso de PC como antígeno frente a vacunas de EGB.

Esta idea de protección a través del paso de los anticuerpos protectores por la placenta fue confirmada en estudios posteriores, concretamente frente a serotipo Ia y serotipo III^{44,45}. Hasta ese momento en humanos solamente se había ensayado con sujetos inmunizados con vacunas polisacarídicas.

En 1980 se realizó el primer ensayo clínico en voluntarios adultos sanos, incluyendo mujeres embarazadas, mediante la utilización de polisacáridos purificados de tipo Ia, II y III. En fase I, estos estudios demostraron, que estas vacunas eran seguras y bien toleradas, si bien era necesario mejorar la capacidad inmunógena de las mismas. El serotipo II mostró mayor inmunogenicidad frente a los otros dos serotipos ensayados. Estos últimos solo mostraban respuesta inmune en la mitad de los sujetos ensayados. Ni tan siquiera el efecto "booster" de una nueva dosis de vacuna resultó en un incremento de la respuesta inmune frente al antígeno vacunal, encontrándose mucha variabilidad entre los sujetos del estudio^{33,46}.

VACUNAS CONJUGADAS POLISACARÍDICAS-PROTEÍNA

Para incrementar el efecto inmunógeno de los polisacáridos se elaboraron vacunas polisacarídicas conjugadas con proteínas, siguiendo el ejemplo de otras vacunas como las de *Haemophilus*

influenzae b. La conjugación de proteínas altamente inmunógenas con los antígenos capsulares polisacáridicos inducen una respuesta inmunógena fuerte y duradera. Los epítomos de los carbohidratos son presentados a las células T que estimulan las células B para que se sometan a un cambio de clase y proliferen³³. Diversos estudios clínicos han avalado la seguridad y la inmunogenicidad de diferentes polisacáridos capsulares (Ia, Ib, II, III y V) conjugados con el toxoide tetánico⁴⁷. Se han ensayado combinaciones bivalentes con dos polisacáridos diferentes, no encontrándose diferencias entre las respuestas obtenidas en una formulación monovalente y bivalente⁴⁸. También se han ensayado conjugaciones con una proteína mutante de la toxina diftérica no toxica tanto en formulaciones monovalentes como trivalentes⁴⁹, sin encontrarse diferencias con respecto a la conjugación con toxoide tetánico. Otra posibilidad de conjugación es la ensayada con dos proteínas de superficie de EGB (C5a-peptidasa y proteína alpha C), que cumplen dos funciones, ya que son conjugantes y además inducen inmunogenicidad por sí mismas en animales^{50,51}. El principal problema de este enfoque radica en la diferente distribución de serotipos de EGB en las distintas localizaciones geográficas, la utilidad de estas vacunas podría ser diferente dependiendo del país en que se apliquen, por ejemplo, una vacuna adecuada para la población europea podría no ser adecuada para la población africana o asiática⁵². Además de la imposibilidad de formular una vacuna que contenga todos los serotipos capsulares y el hecho de que se detectan entre un 8 y un 14% de cepas denominadas no tipables, aunque no esté clara aún la relación entre estas cepas y su capacidad invasiva⁵³.

En el año 2016 fue publicado un ensayo clínico realizado en Bélgica y Canadá que incluía a 86 mujeres embarazadas que recibieron vacunas glicoconjugadas frente a serotipos Ia, Ib, y III evaluando la transferencia de anticuerpos en el momento de parto, a los 91 días postparto y en los neonatos a los 3 meses. Junto con otra determinación de anticuerpos a los 30 días de administración de la vacuna, encontrando que la vacuna fue bien tolerada sin efectos secundarios en las madres y en sus hijos, siendo inmunógena para los tres serotipos ensayados⁵⁴.

VACUNAS PROTEICAS

Utilizando la "vacunología inversa" es posible identificar antígenos proteicos que pueden ser inmunógenos y por tanto potenciales dianas de las vacunas⁵⁵. Mediante la aplicación de esta técnica se identificaron 4 antígenos potenciales entre las proteínas de superficie por su capacidad de obtener protección en modelos murinos, de forma que la combinación de estas proteínas en una vacuna multivalente puede conferir una protección independiente del serotipo⁵⁶. Estudios posteriores vieron que tres de estos antígenos eran componentes estructuras de los pili⁵⁷. Demostraron que en una extensa colección de aislados clínicos, todas las cepas de EGB portaban al menos una o dos *Pilus Islands*, en las que se agrupan los genes codificantes de los pili⁵⁸. De esta forma el desarrollo de una vacuna basada en los pili puede ser capaz de prevenir la enfermedad causada por cualquier cepa de EGB, cualquiera que sea su serotipo.

La subunidad mayor del pili 2a (BP-2a) es capaz de generar altos títulos de anticuerpos opsonizantes, sin embargo no puede ser introducida en la formulación de la vacuna por su gran variabilidad genética⁵⁸. Estudios posteriores han analizado la capacidad de diferentes dominios de BP-2a para generar protección frente a distintos variantes de pili⁵¹. El objetivo de una vacuna basada en los pili es generar una respuesta inmune que contrarreste el papel de los mismos en la adhesión y migración transepitelial de EGB. Diversos estudios realizados han mostrado que la combinación de tres componentes de los pili confiere protección frente al 94% de las cepas circulantes en EEUU e Italia⁵⁸.

POBLACIÓN DIANA: EMBARAZADAS, ADULTOS Y PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

En relación a la administración de vacunas en mujeres embarazadas ya se han constatado a lo largo del tiempo diferentes ejemplos del éxito de la protección en niños, como ejemplos podemos citar virus de la viruela, *Bordetella pertussis*, vacuna toxoide tetánico, y vacuna frente a virus influenza⁵³. En cuanto a EGB, en el primer estudio publicado empleando una vacuna conjugada frente al serotipo III en mujeres embarazadas, la inmunización fue bien tolerada, y la transferencia de anticuerpos maternos con títulos elevados fue confirmada, persistiendo hasta los dos meses de edad del recién nacido⁵⁹.

Actualmente un estudio en fase II financiado por Novartis Vaccines se encuentra en desarrollo evaluando la seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de una vacuna trivalente conjugada (CRM197), en madres y niños aplicándose a mujeres embarazadas sanas (18-40 años de edad y en la semana 24-35 de gestación) Clinical Trials gov identifier: NCT 01446289, siendo necesarios estudios adicionales para conocer la persistencia de inmunidad. En otro ensayo, se ha probado en no gestantes una vacuna (GBS-NN) desarrollada por MinervaX basada en una proteína creada por fusión de los dominios inmunogénicos de dos proteínas de superficie del EGB (Rib y AlphaC)⁶⁰. Pfizer esta también desarrollando otra vacuna basada en utilización de conjugados de CPS con CRM197 con un enfoque análogo al utilizado en el desarrollo de la vacuna antineumococo⁶¹. En cuanto al tiempo de aplicación de la vacuna el ideal sería la aplicación en el inicio del tercer trimestre de embarazo eliminando así el riesgo de los nacidos prematuramente. Otro enfoque vacunal sería la administración en edades adolescentes haciendo coincidir con otras vacunas como la del virus papiloma, sin embargo para esto son necesarios estudios para conocer la persistencia de la inmunidad a largo plazo⁵⁵.

La población adulta e inmunodeprimida podrían ser dos potenciales dianas frente a la vacunación frente a EGB. Hasta ahora solamente un ensayo clínico ha sido publicado en población adulta⁶², encontrando que la respuesta de anticuerpos frente a una vacuna polisacáridica conjugada tipo V no era estadísticamente diferente frente a población de 18-50 años ensayados. Por lo que se hacen necesarios más estudios en esta población y en población inmunodeprimida.

Actualmente el uso de vacunas frente a la enfermedad neonatal por EGB es complejo a causa de la dificultad de poder llevar a cabo ensayos clínicos de eficacia en humanos debido a la baja incidencia de esta enfermedad. Estudios como el publicado por Baker et al en 2014⁴⁵ muestran que en estas circunstancias la complejidad de los ensayos clínicos podría ser sustituida por la estrategia de establecer el nivel adecuado de anticuerpos frente a los serotipos más comunes en el suero materno, para calcular el riesgo relativo y absoluto asociado a padecer infección neonatal precoz a la hora de evaluar la implementación de una posible vacuna.

Las vacunas frente al EGB serán capaces de prevenir la ENCP, la ENCT y posiblemente la infección en adultos susceptibles y así mismo evitarán los problemas derivados de los aspectos organizativos y microbiológicos de la detección de la colonización por EGB en la embarazada y la utilización masiva de de PAI en las madres colonizadas. En conclusión, el desarrollo de vacunas eficaces para la prevención de la infección por EGB ha pasado de ser un atractivo proyecto a convertirse en realidad, y la finalización de los ensayos clínicos en curso puede dar lugar a la aprobación de una vacuna eficaz en un próximo futuro.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Edwards MS, Baker CJ: *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In Mandell, Douglas and Bennett's. Principles & Practice of Infectious Diseases. Volume 2. 7th edition. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Elsevier; 2010: Chapter 202.
- Chen VL, Acvi FY, Kasper DL. A maternal Vaccine against Group B *Streptococcus*: Past, Present and Future. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 4:D13-9.
- Smith EM, Khan MA, Reinold A, Watt JP. Group B *streptococcus* infections of soft tissue and bone in California adults, 1995-2012. *Epidemiol Infect* 2015; 143:3343-50.
- Farley MM, Harvey RC, Stull T, David J, Schuchat A, Wenger JD, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1807-11.
- Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B *Streptococcus* and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958-67.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petis S. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299:2056-65.
- Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: Experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 2013;31 Suppl 4:D20-6.
- Edwards MS, Nizet V. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia; Elsevier; 2011. p.419-69.
- Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R: Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87:260-271.
- Stupak A, Kwaśniewska A, Semczuk M, Zdzienicka G, Malm A. The colonization of women genital tract by *Streptococcus agalactiae*. *Archives of Perinatal Medicine* 2010, 16:48-50.
- Report: Group B *Streptococcus*, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs13.html>.
- Rodríguez-granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European Project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2097-104
- Eberly MD, Rajnik M. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:369-75.
- Verani JR, Schrag SJ: Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010, 37: 375-392.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer In healthy and pathological pregnancies. *Clin Devel Immunol*. 2012;2012:ID 986546.
- Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal Group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:583-587.
- Garland SM, Fliegner JR. Group B *Streptococcus* (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:119-22.
- Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986, 314:1665-1669.
- Vergnano S, Embleton N, Collinson A, Menson E, Russell AB, Heath P: Missed opportunities for preventing GBS infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010, 95:F72-3.
- American Academic of Pediatrics. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
- Hankins GV, Chalas E. Group B streptococcal infections in pregnancy: ACOG's recommendations. *ACOG Newslett* 1993;37,1.
- CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1996; 45:1-24.
- Schrag S, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al.

- A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.
25. CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002, 51:1-22.
 26. CDC: Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *MMWR* 2010, 59:1-32.
 27. Heath TH. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. 2016; 34:2876-9.
 28. Spellerberg B, Brand C. *Streptococcus*. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warrnrock DW, editors. *Manual of Clinical Microbiology* vol.1 10^a ed. Washington:ASM Press, 2011.p 331-49.
 29. Liébana Martos MC, Cabrera-Alvargonzalez, Rodríguez -Granger J, Miranda Casas C, Sampedro Martínez A, Gutiérrez Fernández J, Rosa Fraile M, Navarro -Marí JM. Serotipos y patrones de resistencia antibiótica en aislados beta-hemolíticos de *Streptococcus agalactiae* de madres colonizadas y recién nacidos con enfermedad invasiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(2):84-8.
 30. Kong F, Gowan S, Martin D, James G and Gilbert G. Serotype identification of group B streptococci by PCR and sequencing. *J Clin Microbiol* 2002; 40:216-26.
 31. Kong F, Ma L, and Gilbert G. Simultaneous detection and serotype identification of *Streptococcus agalactiae* using multiplex PCR and reverse line blot hybridization. *J Med Microbiol* 2005;54:1133-8.
 32. Sloved H, Kong F, Lambertsen L, Sauer S and Gilbert G. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2929-36.
 33. Avci F and Kasper D How bacterial carbohydrates influence the adaptative immune system. *Ann Rev Immunol* 2010; 28: 107-130.
 34. Paoletti LC, Kasper DL. Glycoconjugate vaccines to prevent group B streptococcal infections. *Expert Opin Biol Ther*. 2003; 3(6):975-84.
 35. Rajagopal L. Understanding the regulation of group B streptococcal virulence factors. *Future Microbiol*. 2009; 4:201-21.
 36. Spellerberg B, Martin S, Brandt C, Lutticken R. The *cyl* genes of *Streptococcus agalactiae* are involved in the production of pigment. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;188:125-8
 37. Hensler ME, Liu GY, Sobczak S, Benerischke K, Nizet V, Heldt GP. Virulence role of group B *Streptococcus* beta-hemolysin/cytolysin in a neonatal rabbit model of early-onset pulmonary infection. *J Infect Dis*. 2005; 191:287-91.
 38. Forquin MP, Tazi A, Rosa Fraile M, Poyart C, Trieu-Cout, Dramis S. The putative glycosyltransferase-encoding gene *cylJ* and the group B *Streptococcus* (GBS) specific gene *cylK* modulate hemolysin production and virulence of GBS. *Infect Immun* 2007; 75 :2063-6
 39. Skoff H, Farley M, Petit S, Craig A, Schaffner W, Gershman K. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults. *Clin Infect Dis* 2009; 49 :85-92
 40. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine* 2016.
 41. Lancefield R. Two serological types of group B hemolytic streptococci with related, but not identical, type-specific substances. *J Exp Med* 1938; 67: 25-40.
 42. Lancefield R and Hare R. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935; 61: 335-49.
 43. Baker C and Kasper D. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294: 753-56.
 44. Lin F, Philips J, Azimi P, Weisman L, Clark, Rhoads G et al. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B *Streptococcus* type Ia: a multicenter seroepidemiology study. *J Infect Dis* 2001; 184: 1022-8.
 45. Baker C, Carey V, Rench M, Edwards M, Hilier, Kasper D et al. Maternal antibody at delivery protects neonates from early onset group B streptococcal disease. *J Infect Dis*.2014; 209: 781-8.
 46. Baker C and Kasper D. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis* 1985; 7 : 458-67.
 47. Mellin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1294-1303
 48. Baker C, Rench M, and McInnes. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 21:3468-3472.
 49. Baker C, Paoletti L, Rench M, Guttormsen H, Edwards M and Kasper D. Immune response of healthy women to 2 different group B streptococcal type V capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2004 189:1103-12.
 50. Gravekamp C, Kasper D, Paoletti L, and Madoff L. Alpha C protein as a carrier for type III capsular polysaccharide and as a protective protein in group B streptococcal vaccines. *Infect Immun* 1999; 67:2461-96.
 51. Cheng Q, Debol S, Lam H, Eby R, Edwards L, Matsuka Y. Immunization with C5a peptidase or peptidase-type III polysaccharide conjugate vaccines enhances clearance of group B *Streptococci* from lungs of infected mice. *Infect Immun* 2002;70:6409-15.
 52. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:932-42.
 53. Nuccitelli, A., Cozzi, R, Gourlay, L, Donnarumma, D., Necchi F., Norais N. et al.) Structure-based approach to rationally design a chimeric protein for an effective vaccine against group B *Streptococcus* infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:10278-83.
 54. Donders G, Halperin S, Devlieger R, Baker S, Forte P, Wittke F, Slobod K, Dull P. 2016. Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine. *Gynecol Obstet* 2016;127:2:213-9.
 55. Nuccitelli A, Rinaudo D, Maione D. Group B *Streptococcus* vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines* 2016; 3(3):76-90.
 56. Maione D, Margarit I, Rinaudi C, Masignani V, Mora M, Scarselli M. Identification of a universal Group B *Streptococcus* vaccine by multiple genome screen. *Science* 2005; 309:148-50.

57. Lauer P, Rinaudo C, Soriani M, Margarit I, Maione D, Rosini R et al. Genome analysis reveals pili in group B *Streptococcus*. *Science* 2005;309:105.
58. Margarit I, Rinaudo C, Galeotti C, Maione D, Ghezzi C, Buttazzoni E. Preventing bacterial infections with pilus –based vaccines: the group B *Streptococcus* paradigm. *J Infect Dis* 2009;199:108-115.
59. Baker C, Edwards. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Ach Dis Child* 2003;88:375-378.
60. MinervaX. Prevention of Group B Streptococcal infections in newborns represents a large unmet medical need. Disponible en <http://minervax.com/product/>. Consultado el 30 de marzo 2017.
61. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: Report from a meeting held on 27–28 April 2016. *Vaccine* 2016. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.029.
62. Palazzi D, Rench M, Edwards M, Baker C. Use of type V group streptococcal conjugate vaccine in adults 65–85 years old. *J Infect Dis*.2004; 190:558–64.