

Aspectos relevantes de la infección por *Streptococcus agalactiae*.

Relevant aspects of *Streptococcus agalactiae* infection.

Ana Lucia Chinchilla Ureña¹ Antony Orozco Barquero² Karol Calvo Arrieta³ Rosa A. Ibarra Ureña⁴

1, 2, y 4 Microbiólogos y Químicos Clínicos, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica. 3 Microbióloga y Química Clínica, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

Contacto: lucychur@gmail.com

RESUMEN

Streptococcus agalactiae es una bacteria Gram positiva en forma de coco, beta hemolítica, clasificable mediante técnicas de serotipo o MLTS en varios grupos, con múltiples factores de virulencia y colonizante de los tractos gastrointestinales y genitourinarios, la cual, en condiciones de inmunosupresión, diabetes o embarazo, puede causar enfermedad invasiva.

Cuando una mujer gestante se encuentra colonizada, frecuentemente puede darse transferencia vertical de este agente, causando múltiples enfermedades neonatales, como: meningitis, sepsis, entre otras. Dichas enfermedades tienen graves consecuencias que van desde neurológicas moderadas hasta la muerte, donde siempre existe una prognosis desfavorable para los niños sobrevivientes.

El tamizaje, diagnóstico oportuno, profilaxis intraparto y la vacunación son estrategias para combatir la enfermedad causada por estreptococos del grupo B.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, estreptococos del grupo B, neonatal.

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae is a Gram-positive bacteria, cocci shaped, beta-hemolytic, classifiable by serotyping or MLTS techniques into various groups, with multiple virulence factors and colonizer of the gastrointestinal and genitourinary tracts. Which, in conditions of immunosuppression, diabetes or pregnancy, can cause invasive disease.

When a pregnant woman is colonized, vertical transfer of this agent can frequently occur, causing multiple neonatal diseases, such as: meningitis, sepsis, among others. These diseases have serious consequences that range from moderate neurological to death, where there is always an unfavorable prognosis for surviving children.

The screening, early diagnosis, intrapartum prophylaxis, and vaccination are strategies to combat the disease caused by group B streptococci.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*, neonatal.

Cómo citar:

Chinchilla Ureña, A. L., Orozco Barquero, A., Calvo Arrieta, K., & Ibarra Ureña, R. A. Aspectos relevantes de la infección por *Streptococcus agalactiae*. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 95-107. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.242>

Recibido: 15/ene/2021

Aceptado: 17/mar/2021

Publicado: 22/jun/2021



Materiales y métodos:

Se realizó una recopilación de bibliografía disponible a la fecha, en la base de datos de acceso libre y especializada en las ciencias de la salud, PubMed. Para la búsqueda de estudios relacionados con el tema de interés, se empleó la opción PubMed Advance Search Builder de la base de datos, con los términos *Streptococcus agalactiae*, GBS, meningitis, neonatal, Group B Streptococci, vaccine. Se tomaron en cuenta aquellas referencias para las que hubiera acceso al texto completo y se delimitó el análisis a aquellos que se adaptaran a las características de este trabajo. Adicionalmente, debido a la relevancia de este tema en Costa Rica, se realizó búsqueda de bibliografía que mencionara datos del país y América Latina.

INTRODUCCIÓN

Los estreptococos del tipo B son bacterias con forma de coco, Gram positivas, beta hemolíticas (1). Si bien, *S. agalactiae* puede no causar ninguna patología cuando se encuentra en tracto genitourinario o gastrointestinal, pero si se logra establecer en otro nicho (2) o en casos de adultos con inmunocompromisos, o con condiciones como HIV, diabetes mellitus o alguna malignidad (3), puede ser sumamente invasivo y patogénico.

Y es debido a lo anterior que se hace crucial conocer acerca de las características generales del grupo, factores de virulencia, la clínica de la enfermedad que estas bacterias puede causar y sobre todo, la forma de prevenir las infecciones dado que en algunas ocasiones pueden causar la muerte y la mayoría del tiempo, secuelas severas o moderadas a nivel neurológico.

Generalidades del grupo:

Streptococcus agalactiae, estreptococos del grupo B, EGB (GBS del inglés Group B Streptococcus), son bacterias Gram positivas, catalasa negativas, que se pueden observar en pares o en cadenas de cocos (1,3). Cuando estas bacterias crecen en agar sangre, forman una colonia pequeña e incolora, capaz de producir una hemólisis completa (beta hemólisis), esto se debe a la capacidad de *S. agalactiae* de producir una toxina que lleva a cabo la lisis de los eritrocitos del medio (4).

El término estreptococos del grupo B para denominar a esta bacteria hace referencia a la clasificación que Rebecca Lancefield estableció en la década de los años 30 para los estreptococos beta hemolíticos (5-6).

En el pasado, *S. agalactiae* era un patógeno de relevancia únicamente en medicina veterinaria, por ser el agente causal de mastitis bovina. Es hasta 1938 que es identificado como un microorganismo patógeno en seres humanos, porque se asocia a este con tres casos de sepsis puerperal (1,6-7).

Clasificación de EGB y su virulencia:

Streptococcus agalactiae es una especie altamente diversa, la cual puede ser clasificada haciendo uso de técnicas de serotipo y la tipificación de multilocus de secuencias (MLTS del inglés multilocus sequence typing) (8). Las técnicas de serotipo están basadas en los polisacáridos capsulares y mediante estas, el EGB es categorizado en 10 tipos: Ia, Ib y del II al IX (9).

Los 10 tipos diferentes de polisacáridos capsulares juegan un papel importante en la virulencia de cada serotipo, siendo los serotipos Ia, Ib, II, III y V los que con mayor frecuencia se han asociado a enfermedad (8).

Para la clasificación mediante MLTS, se emplea el perfil alélico de 7 genes conservados para así poder agrupar a las diferentes cepas en tipos de secuencia (ST del inglés sequence types) que a su vez, pueden ser agrupadas en complejos clonales (CC del inglés clonal complexes) (10). Muchos estudios han evidenciado que el ST-17 un linaje del serotipo III, podría ser más virulento que otros ST's (8,11). El ST-17 tiene genes específicos que podría contribuir con su habilidad de causar cuadros de meningitis (12).

Otras características de EGB que funcionan como factores de virulencia son: el pili que posee que le facilita la unión a superficies mucosas, un polisacárido rico en ácido siálico que podría confundir al sistema inmune de los neonatos, pasando como células propias (3), su beta-hemolisina, la C5a-asa que es una serina esterasa que se encarga de destruir el factor C5a del complemento (13).

Manifestaciones clínicas y enfermedad:

En adultos:

Los EGB colonizan de forma asintomática el tracto gastrointestinal y genitourinario de adultos saludables, en porcentajes que rondan del 20-30% alrededor del mundo (2,8). Principalmente pueden ser encontrados en la membrana externa de la capa mucosa del colon y del intestino delgado (8,14).

En adultos mayores de 65 años, diabéticos o afroamericanos, la enfermedad por EGB es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las enfermedades de fondo como las malignidades, cardiopatías, obesidad y diabetes, son factores en común en la mayoría de las enfermedades invasivas (15-16).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteremias sin foco aparente e infecciones del tejido blando (6). Las infecciones de tejido blando pueden manifestarse como celulitis, abscesos, infecciones plantares y del pie o úlceras de decúbito (6).

Otras manifestaciones de enfermedad causada por *S. agalactiae* incluyen infecciones del tracto urinario, estas no se han asociado a un serotipo de EGB en específico. En hombres, EGB se han asociado con prostatitis, mientras que la bacteriuria en mujeres embarazadas es un factor de riesgo para colonización gestacional tardía de estos estreptococos y para una enfermedad de inicio tardío en neonatos (17).

En mujeres embarazadas:

El embarazo es una condición que recientemente ha sido catalogada como factor de riesgo para padecer enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (6). Se ha evidenciado que una mujer embarazada tiene el doble de riesgo de desarrollar dicha condición que una mujer no embarazada (18).

Existen varios factores asociados a un mayor riesgo de colonización por parte de esta bacteria en mujeres, tales como: ser afroamericanas, tener múltiples parejas sexuales, tener relaciones sexuales frecuentemente, ser obesas, realizar lavado de manos con poca frecuencia, recibir sexo oral de su pareja (de hombre a mujer), utilizar tampones, entre otros (3).

La colonización recto-vaginal asintomática en esta población va desde el 5 al 30% (19). Inclusive, en una revisión reciente a nivel mundial, se habla de que el 18% de las mujeres embarazadas en el mundo se encuentran colonizadas, en las cuales el 98% de los aislamientos bacterianos eran serotipos del I al V (20). Dicha colonización ha sido fuertemente asociada con endometriosis, nacimientos de niños muertos, partos pre término y secuelas en el neonato debido a nacimiento prematuro (1,2).

Las mujeres embarazadas colonizadas por EGB pueden transmitirla a sus productos durante o antes del parto. Se presume que dicha transferencia puede ser de tipo ascendente por la ruptura de membranas o por contacto directo con la bacteria en los genitales durante el parto vaginal. La transmisión vertical de madres a sus productos ocurre hasta en un 50% de las veces (3).

Cabe mencionar que la transmisión horizontal ha sido también descrita, ocurriendo a partir de otras madres o contactos en la comunidad (3).

En neonatos:

Las complicaciones que se pueden dar en el neonato van comúnmente desde sepsis, meningitis, neumonía y encefalopatía. *S. agalactiae* continúa siendo la primera causa de sepsis neonatal desde 1970.

Estas complicaciones se deben al sistema inmune inmaduro característico los fetos y neonatos, que deriva a su vez, en una mayor susceptibilidad ante infecciones por estreptococos beta hemolíticos (1,2,21), lo que las convierte en una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad neonatal.

Existen dos síndromes clínicos en neonatos de los que se puede responsabilizar a *S. agalactiae*, enfermedad de inicio temprano o EOD (del inglés Early Onset Disease) y enfermedad de inicio tardío o LOD (del inglés Late Onset Disease). El primero de estos síndromes se manifiesta a los pocos días del nacimiento, en la primera semana de vida (0 a 6 días), aunque la mayoría de los neonatos desarrolla la enfermedad en las primeras 24 horas de vida (2, 21, 22). Típicamente, los infantes exhiben apnea o taquipnea, cianosis y respiración fuerte, mientras que otros signos pueden incluir: letargia, distensión abdominal, palidez, taquicardia, hipotensión e ictericia (3).

La bacteremia es la enfermedad de inicio temprano más comunmente presentada y engloba un 80% de los casos. Por otro lado, la meningitis y la neumonía representan en conjunto solo un 15% de las EOD (3).

La enfermedad de inicio tardío se da en el período comprendido entra la primera semana de vida y los 3 meses (7-89 días) (2, 21, 22). Al igual que en EOD, la bacteremia es la manifestación más común en este síndrome, no obstante, la meningitis en este caso representa un 30% de los casos, mientras la osteomielitis, la artritis séptica y el síndrome celulitis-adenitis son manifestaciones menos comunes (3).

Cabe destacar que a pesar de que en la mayoría de la literatura solo se describen dos síndromes en neonatos, existe un tercero. Este es conocido como enfermedad de inicio muy tardío, que se presenta entre los 3 meses y el año de edad. Se asocia con muy bajo peso al nacer en prematuros y en niños término con infección por HIV o una inmunodeficiencia. Sus manifestaciones clínicas más comunes son la bacterimia sin foco infeccioso y la meningitis (3).

Incidencia en Costa Rica y América Latina:

En América Latina, la tasa de colonización genital por EGB ronda entre un 2 y un 30% según estudios realizados en México, Colombia, Argentina y Brasil (23-25). En México, por lo general, no se realiza un tamizaje por EGB, debido a que según estudios realizados en ese país, este microorganismo es una causa poco común de infecciones perinatales (26).

Una investigación realizada en Brasil reportó una prevalencia de EGB entre el 10-30% de las mujeres embarazadas (similar al presentado en las no embarazadas). Y en neonatos se presenta como un 35-30% de probabilidades de una infección temprana (27).

En Colombia, en un estudio realizado entre 1994 y 2012 se reportó que la incidencia estimada de infecciones neonatales fue de 1.34 por cada 1000 nacidos vivos (0.99×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio temprano y 0.35×1000 nacidos vivos para la enfermedad de inicio tardío) (28).

El único estudio sobre la presencia de *Streptococcus* del grupo B en mujeres gestantes realizado en el país se publicó en el año 2004, e incluyó cultivos de tracto urinario, cultivos vaginales, hemocultivos y cultivos de líquido amniótico. Se encontró una incidencia del 3.7% en los cultivos vaginales, 5.4% en los cultivos urinarios, 28.5% en los cultivos de líquido amniótico y 0.3% en hemocultivos. La incidencia en cultivos de tracto vaginal es menor que el reportado en la literatura para mujeres embarazadas (5-40%) (29-30), lo cual los autores señalan pudo haber ocurrido porque no se utilizaron medios selectivos, sino únicamente agar sangre y no se obtuvo en un rango de semanas de gestación específico, ya que en la mayoría de los casos se tomó por una amenaza de parto prematuro, leucorragia o ruptura prematura de membranas (31).

Diagnóstico diferencial en enfermedad neonatal:

Dado que no existe diferencia clínica en el cuadro de sepsis neonatal causada por patógenos como enterobacterias y *Listeria sp.*, se debe hacer diagnóstico diferencial con estos. También se deben diferenciar los

signos de afección respiratoria propios de la enfermedad por EGB de otras de origen no infeccioso como: aspiración de meconio, síndrome de distrés respiratorio, entre otros (3).

Tratamiento en enfermedad neonatal:

El tratamiento empírico en neonatos con sospecha de sepsis neonatal consiste en administrar ampicilina y un aminoglicosido (frecuentemente se usa gentamicina), que resultan en una combinación con efecto sinérgico más efectivo que cualquiera de los dos por separado en contra EGB. Una vez que se haya confirmado que en sangre y en líquido cefalorraquídeo se tienen cultivos negativos y además exista una mejoría clínica, se puede completar el resto del tratamiento haciendo uso solo de la penicilina G (3). Las dosis aplicadas y la duración del tratamiento deben estar regidas por el foco y la severidad de la infección en curso (3, 32).

Cuando la presencia de EGB ha sido confirmada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un neonato, se puede administrar un tratamiento específico, el cual inicia con una penicilina G y si al 1-2 día de iniciado dicho tratamiento se confirma que ya no hay presencia de EGB en el LCR, se continúa por 14 días como mínimo con solo ese antibiótico. Si por el contrario, al 1-2 día post inicio de terapia aún estuviese positivo el líquido, se debe evaluar continuar con el tratamiento de manera más prolongada. Adicionalmente, en caso de que otras complicaciones fueran diagnosticadas, se puede mantener el tratamiento con antibiótico hasta por 4 semanas (3).

Prognosis en enfermedad neonatal:

El desenlace de una enfermedad causada por estreptococos del grupo B está directamente relacionada con la severidad y sobre todo, con el sitio de infección. En el caso de la mortalidad neonatal, ronda los rangos de 3 al 10% en EOD y del 1 al 6% en LOD (3).

Alrededor del 20 al 30% de los infantes con meningitis EOD o LOD, tendrán durante el resto de sus vidas impedimentos o problemas neurológicos severos como ceguera cortical, pérdida de la audición bilateral, parálisis cerebral o déficit motor severo. Además, otro 25% de los pacientes presentarán problemas neurológicos moderados como hidrocefalia, convulsiones o retardos en el crecimiento y en el aprendizaje. Mientras que, solo en un 51% de los pacientes se ha observado y demostrado la existencia de un desarrollo normal acorde con su edad (3).

Prevención de la enfermedad:

Tamizaje de mujeres gestantes en las semanas 35-37:

El primer paso en la prevención de la enfermedad neonatal por *S. agalactiae* consiste en apegarse a las guías que establecen el tamizaje de las mujeres gestantes entre las semanas 35 y 37 de embarazo (1,3). A partir del resultado que se obtenga en dicho tamizaje, se recomienda administrar la profilaxis antibiótica intraparto.

Es importante recalcar por qué se estableció el tamizaje en 35 a 37 semanas de embarazo o no más de 5 semanas antes del parto. Lo anterior es debido a que la colonización por EGB puede cambiar durante el embarazo y esto hace que la colonización en etapas tempranas de la gestación no sea un dato predictivo de enfermedad neonatal por el patógeno (33). Existen datos que estiman el valor predictivo negativo de cultivos realizados en 5 o menos semanas antes del parto, ronda el 95 o 98% y el mismo disminuye en caso de que lleve a cabo antes de ese período (33).

El primer paso para el tamizaje de mujeres embarazadas es la realización de un hisopado tanto de la parte baja de la vagina como de la región perianal o rectal, en el período sugerido (33). El paso de realizar hisopado de la región perianal o rectal es de suma importancia, ya que se ha demostrado que incrementa la probabilidad de lograr cultivar e identificar el patógeno.

Posterior al hisopado, la muestra obtenida debe ser llevada al laboratorio de bacteriología con la mayor

brevidad para su procesamiento o en caso de que no se pueda llevar en un tiempo corto, el uso de un medio de transporte adecuado en conjunto con temperaturas de almacenamiento de 4°C y procesamiento antes de transcurridas 24 h de la toma de muestra, deben ser considerados (33).

Independientemente de la metodología que se seleccione para la identificación posterior al cultivo de EGB que se emplee, es necesario realizar un medio de enriquecimiento para el patógeno, dado que aumenta sustancialmente la probabilidad de detección y evita hasta un 50% de falsos negativos por cultivo directo (33).

El medio selectivo de enriquecimiento más ampliamente utilizado es el caldo Todd- Hewitt suplementado con ácido nalidixico (15 Qg/ml) y gentamicina (8 Qg/ml) o con colistina (10 Qg/ml) (33).

Posterior a la etapa de enriquecimiento, se emplean los métodos de identificación que van desde los convencionales como el aislamiento y repique en agar sangre y realización de la prueba de CAMP, identificación serológica con antisueros contra EGB y medios cromogénicos que detectan colonias beta hemolíticas y los más novedosos como las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o NAAT (del inglés nucleic acid amplification test) (33).

A pesar de que las técnicas NAAT son más rápidas que los métodos convencionales, aún no se apoya que sustituyan a estos métodos y esto se debe a que como se sabe de la rapidez de las mismas, se podría esperar hasta pocos días antes del parto para hacer la prueba y esto retrasaría el tratamiento antibiótico profiláctico de la gestante (33).

Finalmente, las pruebas de susceptibilidad a antibióticos se sugieren únicamente en casos de mujeres alérgicas a las penicilinas que presenten alto riesgo de anafilaxis. En este caso, se debe testear la susceptibilidad a clindamicina (el agente más empleado en casos de alergia a la penicilina) y eritromicina (33).

Profilaxis intraparto:

La profilaxis intraparto también puede ser indicada a mujeres embarazadas que en cualquier momento del embarazo hayan cursado con bacteriuria debida a EGB o que cuentan con historial de haber tenido pro- genie que padeciera de enfermedad por EGB. También en mujeres que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo: una temperatura durante el parto igual o mayor a 38°C o 100.4 F, ruptura de membrana por 18 o más horas, parto pretermino (menos de 37 semanas de gestación o una prueba NAAT positiva durante el parto (3).

La definición de profilaxis intraparto es la indicación y administración de una penicilina (penicilina G, ampicilina o cefazolina) al menos 4 horas antes del parto. La elección de antibiótico puede variar dependiendo de si la mujer presenta alergia moderada o severa a las penicilinas, en cuyo caso se podrá optar por administrar clindamicina o vancomicina (3).

Observación post- parto:

En la literatura existen recomendaciones que sugieren que cuando se dé un nacimiento, en el cual la madre no se le haya realizado el tamizaje, es importante mantener al neonato en observación por al menos 2 días, es decir 48h, a manera de lograr tratarlo a tiempo ante cualquier indicio de infección y enfermedad por EGB (22).

Vacunación:

Recientemente, en el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó EGB como una prioridad en el desarrollo de una vacuna para inmunización materna, debido a que la mayor parte de los afectados por esta enfermedad se encuentran en países de escasos recursos (34).

El desarrollo de vacunas representa una opción esperanzadora para la prevención de los diferentes cuadros causados por estreptococos del Grupo B. Se han obtenidos resultados prometedores de candidatos basados en polisacáridos capsulares y en proteínas de superficie, capaces de inducir producción de anticuerpos

funcionales y conferir protección contra la infección (35).

Las investigaciones llevadas a cabo actualmente se orientan en dos direcciones, desarrollar vacunas basadas en polisacáridos o basadas en proteínas.

Vacunas Basadas en Polisacáridos:

Vacunas Basadas en polisacáridos no modificados:

Fue el tipo usado en los ensayos de la primera generación de vacunas contra los EGB, inyectando los polisacáridos tipo Ia, II o III en adultos saludables, incluyendo mujeres embarazadas. De estos, se obtuvo que el tipo II fue el más inmunogénico. Sin embargo, fue evidente en los resultados que esta capacidad inmunogénica debía ser mejorada (36-37).

Vacunas conjugadas Polisacáridos-Proteínas:

Buscan la potenciación de la generación de inmunidad ocasionada por los polisacáridos por medio de la conjugación de estos con proteínas transportadoras. La segunda generación de estas vacunas se basa en la conjugación de polisacáridos con proteínas altamente inmunogénicas con la intención de desarrollar una respuesta inmune fuerte y duradera (38).

Vacunas que usan el toxoide tetánico, conjugado con uno de los polisacáridos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII and VIII) mostraron facultad para desarrollar respuesta inmune mayor que las basadas en polisacáridos no modificados, teniendo mejores resultados las que incluyen el Polisacárido tipo III (39).

Vacunas conjugadas multivalentes:

A diferencia de las anteriores, este tipo incluye una combinación de polisacáridos conjugada con el toxoide tetánico, con el fin de obtener una respuesta inmune con un espectro más amplio, que brinde protección contra las cepas causantes de enfermedad que son aisladas con mayor frecuencia. Estas han arrojado resultados exitosos en modelos animales y su inocuidad e inmunogenicidad ha sido probada en adultos sanos (40-41).

Vacunas basadas en proteínas:

Orientadas a proteínas expuestas en la superficie celular, con el fin de que sean más accesibles a los anticuerpos generados, además de conservadas y expresadas en una amplia variedad de cepas. Los antígenos proteicos son capaces de generar respuestas de anticuerpos dependientes de células T, logrando inmunidad más duradera.

La aplicación de técnicas de secuenciación, de ADN recombinante y la posibilidad de completar genomas bacterianos ha favorecido la identificación de nuevas proteínas que puedan ser candidatas a usarse como vacunas (42-43). Algunas de las proteínas que han sido usadas como potenciales candidatos a vacunas son los componentes α y β del complejo Proteína C, la proteína inmunogénica de superficie (SIP) y la Serina-proteasa C5a peptidasa (44-46).

Es importante mencionar que técnicas novedosas como la mencionadas y otras como la aplicación de la bioinformática a la vacunación inversa abren nuevas posibilidades para la creación de candidatos vacunales más exitosos.

Población meta de la vacunación:

Mujeres embarazadas

Son la principal población a la que se dirigen los esfuerzos de creación de una vacuna contra este tipo de estreptococos, a fin de evitar los cuadros producidos en neonatos. Idealmente deberían ser vacunas al inicio del tercer trimestre, a fin de incluir en la protección un estimado del 30% de los casos de infección que se

presentan en los partos prematuros.

Adultos no gestantes

Los adultos mayores y personas con alguna condición que cause inmundeficiencia o inmunosupresión constituyen el otro grupo de interés en el desarrollo de vacunas. Estudios han mostrado que no hay diferencias significativas en la respuesta inmune desarrollada a partir de las candidatas a vacunas contra los EGB (47).

Conclusiones:

A pesar de que los EGB suelen ser colonizantes del tracto gastrointestinal y genitourinario, en la actualidad se conoce de las enfermedades que pueden causar en adultos jóvenes con compromisos inmunológicos o con condiciones de fondo, en adultos mayores, en mujeres embarazadas y en neonatos.

Si bien, a la enfermedad en adultos muchas veces no se le ha tomado tanta importancia, se debe reconocer que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad pueden causar relevantes problemas en esta población, principalmente a nivel de tejidos blandos.

En población neonatal, se han descrito múltiples manifestaciones, la mayoría son de gran gravedad. Es por esta razón que las infecciones por *S. agalactiae* en dicha población representan a largo plazo problemas neurológicos que van de severos a moderados.

En América Latina, incluyendo Costa Rica, existen pocos estudios acerca de la tasa de colonización, la prevalencia y la incidencia de esta infección o colonización en la población gestante. Lo anterior evidencia que en la mayoría de los países de la región es necesario realizar esfuerzos en materia de prevención y difusión de la información relacionada con la patología que puede causar este agente.

La prevención de las infecciones por *S. agalactiae* es de suma importancia en materia de salud pública. Pese a que con el establecimiento de programas de tamizaje de las embarazadas de 35-37 semanas de gestación, se han logrado grandes disminuciones en la incidencia de la enfermedad neonatal, esta no se ha logrado eliminar del todo y es por esta razón, que la investigación de este patógeno debe continuar.

De igual manera, el estudio y desarrollo de candidatos vacunales con ayuda de las herramientas actuales de secuenciación, ADN recombinante y vacunación inversa, representa una alternativa capaz de prevenir la enfermedad por estreptococos del grupo B, que a su vez evitará los problemas asociados a esta y disminuirá el uso de antibióticos en la profilaxis intraparto.

Referencias bibliográficas

1. Taminato M, Fram D, Torloni MR, Belasco AG, Saconato H, Barbosa DA. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011 Nov-Dec;19(6):1470-8.
2. Armistead B, Oler E, Adams Waldorf K, Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen. *J Mol Biol*. 2019 Jul 26;431(16):2914-2931.
3. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. [Updated 2020 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
4. Six A, Firon A, Plainvert C, Caplain C, Bouaboud A, Touak G, Dmytruk N, Longo M, Letourneur F, Fouet A, Trieu-Cuot P, Poyart C. Molecular Characterization of Nonhemolytic and Nonpigmented Group B Streptococci Responsible for Human Invasive Infections. *J Clin Microbiol*. 2016 Jan;54(1):75-82.
5. Lancefield R. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933 Mar 31;57(4):571-95.
6. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. 2019 Mar;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018.
7. Fry RM. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. *Lancet*. 1938;231(5969):199-201.
8. Korir ML, Manning SD, Davies HD. Intrinsic Maturational Neonatal Immune Deficiencies and Susceptibility to Group B Streptococcus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Oct;30(4):973-989.
9. Slotved H-C, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a proposed new Streptococcus agalactiae serotype. *J Clin Microbiol* 2007. 45:2929 -2936. <https://doi.org/10.1128/JCM.00117-07>.
10. Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, Karen A, Chan M, Kunst F, Glaser P, Rusniok C, Crook DWM, Rosalind M, Bisharat N, Spratt BG, Oliver KA, Harding RM. Multilocus sequence typing system for group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*. 2003. 41:2530 -2536. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2530-2536.2003>.
11. Manning SD, Springman AC, Lehotzky E, Lewis MA, Whittam TS, Davies HD. Multilocus sequence types associated with neonatal group B streptococcal sepsis and meningitis in Canada. *J Clin Microbiol*. 2009. 47:1143-1148. <https://doi.org/10.1128/JCM.01424-08>.
12. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, Raymond J, Trieu Cuot P, Fouet A, Ker-

néis S, Poyart C. Group B streptococcus neonatal invasive infections, *Clin Microbiol Infect*. France 2007-2012. 2015 Oct;21(10):910-6.

13. Takahashi S, Aoyagi Y, Adderson EE, Okuwaki Y, Bohnsack JF. Capsular sialic acid limits C5a production on type III group B streptococci. *Infect Immun*. 1999 Apr;67(4):1866-70.

14. Anthony BF, Carter JA, Eisenstadt R, Rimer DG. Isolation of group B streptococci from the proximal small intestine of adults. *J Infect Dis*. 1983. 147:776. <https://doi.org/10.1093/infdis/147.4.776>.

15. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, Beall B, Jain JH, Pondo T, Farley MM, Harrison LH, Zansky SM, Baumbach J, Lynfield R, Snippes Vagnone P, Miller LA, Schaffner W, Thomas AR, Watt JP, Petit S, Langley GE. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Infections Among Nonpregnant Adults in the United States, 2008-2016. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):479-488.

16. Camuset G, Picot S, Jaubert J, Borgherini G, Ferdynus C, Foucher A, Maïza JC, Fels O, Poyart C, Poubeau P, Gérardin P. Invasive Group B Streptococcal Disease in Non-pregnant Adults, Réunion Island, 2011. *Int J Infect Dis*. 2015 Jun;35:46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.04.006>

17. Pérez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J, Centelles-Serrano MJ, Arasa-Subero M, Ochoa NC, Led By Mo Pérez-Moreno MOTSGG. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol*. 2017. 66:454-460 [10.1099/jmm.0.000465](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000465)

18. Deutscher M, Lewis M, Zell ER, Taylor TH Jr, Van Beneden C, Schrag S, Active Bacterial Core Surveillance Team. Incidence and severity of invasive *Streptococcus pneumoniae*, group A *Streptococcus*, and group B *Streptococcus* infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011. 53:114-123 [10.1093/cid/cir325](https://doi.org/10.1093/cid/cir325).

19. Cho CY, Tang YH, Chen YH, Wang SY, Yang YH, Wang TH, Yeh CC, Wu KG, Jeng MJ. Group B Streptococcal infection in neonates and colonization in pregnant women: an epidemiological retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017. 1684-1182(17)30185-8

20. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Saha SK, Ip M, Group GBSMCI, GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* .2017. 65(suppl_2):S100-S111

21. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, Madhi SA, Baker CJ, Bart-

- lett L, Cutland C, Gravett MG, Ip M, Le Doare K, Rubens CE, Saha SK, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Schrag S; Infant GBS Disease Investigator Group. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65:S160-S172.
22. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*. 2014 Feb 28;2014:0323.
23. Reyna Figueroa J, Ortiz Ibarra F, Esteves Jaramillo A, et al. Colonización materna por Streptococcus del grupo B en México: estimación de la prevalencia basada en la revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:399-403.
24. Cortés H. Prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B. ¿Es necesaria en nuestro medio? *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005;56:2318. 9.
25. Costa AL, Lamy Filho F, Chein MB, et al. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternidade pública da região Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:27480. 10.
26. Palacios-Saucedo G del C, Hernández-Hernández TI, Rivera-Morales LG, Briones-Lara E, Caballero-Trejo A, Vázquez-Guillén JM, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: Panorama global, en América Latina y en México. *Gac Med Mex*. 2017;153(3):361-70.
27. El Beitune P, Duarte G, Maffei CML. Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(4):276-82,
28. Crespo-Ortiz MP, Castañeda-Ramirez CR, Recalde-Bolaños M, et al. Emerging trends in invasive and noninvasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a Latin American hospital: a 17-year study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:428
29. Reyna, J, Ortiz F, Beltrán M, et al. Riesgo de infección neonatal temprana en recién nacidos hijos de mujeres embarazadas colonizadas con *Streptococcus agalactiae* serotipo III. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2005; 18:13-7. 22.
30. Six A, Joubrel C, Tazi A, et al. Infections materno-foetales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med*. 2014;43:706-14.
31. Delgado-Picado, Eugenia, Sáenz-Sánchez, Carmen, & Calderón-Zúñiga, Alberto. (2004). Tasa de Colonización del *Streptococcus Agalactiae* en Gestantes y Neonatos, Hospital de las Mujeres Dr

Adolfo Carit Eva. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 25(1-2), 25-32.

32. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar - Apr;96 Suppl 1:80-86

33. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.

34. Puertas-Prieto A, Lara-Oya A, Liébana Martos C, Rodríguez-Granger J, Cobo F, Sampedro A, Padilla A, Gutiérrez-Fernández J, Manzanares-Galán S, Cueto-López M, Rosa-Fraile M, Navarro-Mari JM. *Streptococcus agalactiae*: prevention and vaccine development. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Oct;30(5):312-318.

35. Nuccitelli A, Rinaudo CD, Maione D. Group B *Streptococcus* vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines*. 2015 May;3(3):76-90. doi: 10.1177/2051013615579869. PMID: 26288735; PMCID: PMC4530403.

36. Baker C., Kasper D. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis*. 1985. 7: 458-467.

37. Baker C., Rench M., Edwards M., Carpenter R., Hays B., Kasper D. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med*. 1988, 319: 1180-1185.

38. Avci F., Kasper D. How bacterial carbohydrates influence the adaptive immune system. *Ann Rev Immunol*. 2010, 28: 107-130.

39. Paoletti L., Madoff L. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol*. 2002, 7: 315-323.

40. 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.

41. Le Doare K., Heath P. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013, 31(Suppl. 4): D7-D12.

42. Rinaudo C., Telford J., Rappuoli R., Seib K. Vaccinology in the genome era. *J Clin Invest*. 2009, 119: 2515-2525.

43. Rappuoli R., Mandl C., Black S., De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*. 2011, 11: 865-872.

44. Lindahl G., Stalhammar-Carlemalm M., Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005, 18: 102-127.
45. Brodeur B., Boyer M., Charlebois I., Hamel J., Couture F., Rioux C., et al. Identification of group B streptococcal Sip protein, which elicits cross-protective immunity. *Infect Immun.* 2000, 68: 5610-5618.
46. Cheng Q., Carlson B., Pillai S., Eby R., Edwards L., Olmsted S., et al. Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci. *Infect Immun.* 2001, 69: 2302-2308.
47. Palazzi D., Rench M., Edwards M., Baker C. Use of type V group B streptococcal conjugate vaccine in adults 65-85 years old. *J Infect Dis.* 2004, 190: 558-564.