



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de:
Licenciada en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Infecciones por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en recién nacidos

Autor: Lesly Karolina Flores Guzmán

Tutor: Dra. Ana Carolina Gonzales Romero

Riobamba - Ecuador

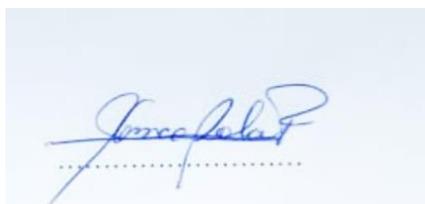
2021

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título, **“Infecciones por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en recién nacidos”** por **Lesly Karolina Flores Guzmán**, dirigido por la Dra. Ana Carolina González Romero PhD, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH. Para la constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Ximena Robalino

Presidenta de tribunal



Mgs. Eliana Martínez

Miembro del tribunal



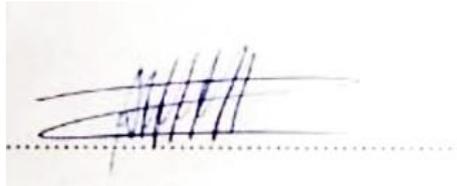
Mgs. Ivan Peñafiel

Miembro del tribunal



CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Ana Carolina González Romero, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado “**Infecciones por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en recién nacidos**” por **Lesly Karolina Flores Guzmán**, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several vertical strokes and horizontal lines, positioned above a dotted horizontal line.

Dra. Ana Carolina González Romero

Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Yo, **Lesly Karolina Flores Guzmán**, con numero de cedula **1004036859** soy responsable del contenido expuesto en el presente trabajo de investigación y el patrimonio intelectual pertenece a la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo.



Lesly Karolina Flores Guzman

1004036859

AGRADECIMIENTO

Al terminar una etapa más de vida académica, agradezco infinitamente a mis padres, y siete hermanos que con su ejemplo y apoyo he logrado una de mis metas. Especialmente a mis hermanas Gaby y Rodé que siempre me dieron ánimos y amor a la distancia. A cada docente que me motivó aprender. A mis queridas amigas Erika y Caro que me ayudaron a estudiar con cariño y paciencia, cuando más lo necesitaba; también a mi gran y estimada amiga Carmen que muchas veces me escuchaba y apoyaba como amiga y hermana; sin olvidar a la persona especial que siempre creyó en mí.

Finalmente, a mi tutor que, con responsabilidad guió y brindó su valioso tiempo en la realización y culminación de este proyecto.

Lesly Flores

DEDICATORIA

Con inmensa gratitud dedico este presente proyecto, a Dios, a mi ángel Pablo Flores mis padres que siempre me apoyaron. Además, a mi yo interior que no se dio por vencido.

Lesly Flores

ÍNDICE

Capítulo I. INTRODUCCIÓN	1
Origen.....	3
Genero <i>Streptococcus</i>	3
Características <i>Streptococcus agalactiae</i>	4
Patogenia e inmunidad	5
Fisiopatología.....	5
Epidemiología	6
Enfermedades clínicas	7
Enfermedad por EGB de Inicio Temprano	7
Enfermedad por EGB de Inicio Tardío	8
Enfermedad por EGB de Inicio Tardío-Tardío	8
Diagnóstico de EGB en el laboratorio	9
Prevención y tratamiento	14
Población.....	15
Muestra	15
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Procesamiento estadístico.....	17
Consideraciones éticas	19
Capítulo III. DESARROLLO	20
Resultados y Discusión.....	20
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a Enfermedad de Inicio Temprano (EOD) en la colonización por <i>Streptococcus agalactiae</i> en RN.	20
Tabla 2. Factores de riesgo asociados a Enfermedad de Inicio Tardío (LOD) por colonización por <i>streptococcus agalactiae</i> en RN.	22
Tabla 3. Secuelas en el recién nacido posterior a una infección por <i>streptococcus agalactiae</i>	24
Tabla 4. Pruebas microbiológicas, serológicas y moleculares para la detección EGB	27

RESUMEN

La presente investigación bibliográfica tendrá como objetivo recopilar información actualizada de las infecciones por *Streptococcus agalactiae* en recién nacidos mediante la búsqueda de información científica. Ese tipo de bacteria grampositiva, sigue siendo una de las principales causas de sepsis neonatal, que tiende a habitar en la microflora intestinal y vaginal de manera normal, pero en situaciones vulnerables puede conllevar a consecuencias severas en el neonato si no existe detección oportuna en la madre, ya sea por medio de factores de riesgo o pruebas de laboratorio. Esta investigación es de índole descriptiva al ser de carácter bibliográfico se compilo información actualizada, de diseño documental ya que se realizó una revisión y análisis de artículos científicos publicados en páginas web indexadas como: PubMed, Scielo, NCBI, BMC, Scopus, Google Academic. De tipo transversal-retrospectivo ya que sigue una línea temporal y cronológica, la misma que se realizó en el periodo mayo-octubre de 2021. La población estuvo conformada por 109 registros científicos que abordan la temática de estudio publicados entre 2011-2021 y libros médicos de microbiología básica. Con una muestra de 42 artículos científicos. En conclusión, la colonización materna por *Streptococcus agalactiae* se relaciona como principal factor de riesgo en la transmisión al recién nacido que puede conllevar a enfermedad de inicio temprano y tardío, pudiendo desencadenar problemas en el neurodesarrollo, por cual su diagnóstico oportuno por medio del cultivo, como prueba estándar de laboratorio es de gran importancia para evitar complicaciones madre-hijo además de disminuir significativamente la cantidad de tratamientos antimicrobianos inapropiados e innecesarios.

Palabras clave:

Streptococcus agalactiae, Recién nacido, embarazo, infección, diagnóstico

ABSTRACT

This bibliographic research will aim to collect updated information on Streptococcus infections agalactiae in newborns through the search for scientific information. This type of gram-positive bacteria continues to be one of the main causes of neonatal sepsis, which tends to inhabit the intestinal and vaginal microflora normally, but in vulnerable situations it can lead to severe consequences in the newborn if there is no timely detection in the mother, either through risk factors or laboratory tests. This research is of a descriptive nature, being of a bibliographic nature, updated information was compiled, of documentary design, since a review and analysis of scientific articles published in indexed web pages such as: PubMed, Scielo, NCBI, BMC, Scopus, Google Academic was carried out. Cross-sectional-retrospective type since it follows a time and chronological line, the same one that was carried out in the period May-October 2021. The population was made up of 109 scientific records that address the subject of study published between 2011- 2021 and medical books of basic microbiology. With a sample of 42 scientific articles. As conclusion, maternal colonization by Streptococcus agalactiae is related as the main risk factor in transmission to the newborn that can lead to early and late-onset disease, and can trigger neurodevelopmental problems, for which its timely diagnosis through culture, as a standard laboratory test, is of great importance to avoid mother-child complications in addition to significantly reducing the number of inappropriate and unnecessary antimicrobial treatments.

Keywords: Streptococcus agalactiae, newborn, pregnancy, infection, diagnosis.



Reviewed by:

Lcdo. Jhon Inca Guerrero.

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604136572

Capítulo I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial según un estudio de metaanálisis, sistemático, publicado en 2017, más de 300 000 casos de enfermedad invasiva por *Streptococcus agalactiae* causaron 90 000 muertes en lactantes <90 días de edad y deterioro del desarrollo neurológico en más de 10 000 niños ¹. Pero la Organización Mundial de la Salud en un informe reciente en 2021, revela un alarmante impacto mundial del estreptococo del grupo B (EGB), durante el parto o en las primeras semanas de vida del recién nacido ya que provoca unas 150 000 muertes de bebés al año, más de medio millón de partos prematuros y una importante discapacidad a largo plazo.

La tasa de colonización vagino-rectal por *Streptococcus agalactiae* es muy variable. En Europa se ha señalado un predominio de cifras que van aproximadas al 20% de *Streptococcus agalactiae* (EGB)². En España se han publicado tasas de colonización en embarazadas del 12 al 20% ². A pesar del uso de PAI en los EE.UU. y otros países desarrollados, el *Streptococcus agalactiae* sigue siendo la causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatal, con cerca de 50,000 infecciones maternas por año y tasas de transmisión vertical al (RN) del 29-72% ³.

Actualmente sigue siendo una de las principales causas de infecciones graves en recién nacidos, con una incidencia actual de 0,5/1.000 recién nacidos vivos (RNV) en diversas latitudes ⁴, aunque existen diferencias geográficas en la epidemiología de la enfermedad, 7-38/1.000 RNV en África y Asia a 0,5-3,5/1.000 RNV en Estados Unidos ⁵.

En América Latina, del 10 al 20% del total de mujeres embarazadas son portadoras de *Streptococcus agalactiae* en el tracto genital inferior, región ano rectal y vías urinarias. La tasa de colonización al feto durante el parto es del 40 al 72% cuando la madre presenta cultivos positivos. La colonización por *Streptococcus agalactiae* se diferencia de acuerdo con la zona geográfica del individuo ^{3,6}

La mayor parte de la información sobre la infección causada por Streptococcus beta hemolítico de grupo B, pertenece a estudios de países avanzados. Aunque existen estudios sobre la infección perinatal por EGB publicados en México, Colombia, Argentina, Perú y

Brasil, la información sobre la epidemiología y el comportamiento de la infección por EGB en América Latina es un tanto escasa y limitada ^{3,36}.

En Ecuador no existe algún reporte actualizado de una tasa específica de incidencia, consecuencias o mortalidad por infección de *Streptococcus agalactiae*, pero en estudios pequeños, revelan que su prevalencia bordea entre el 11 a 13 % que indican que el número de pacientes con resultados positivos por esta bacteria es considerable y las complicaciones que produce esta enfermedad afecta mucho a los recién nacidos⁷. Como se mencionó, la información es escasa, pero no obstante se encontró estudios en: Pujilí, Guayaquil y Loja en los cuáles se visualiza la afectación de esta bacteria al dúo materno - fetal ^{6,7,8}.

De acuerdo con la deficiente información estadística sobre las infecciones producidas por *S. agalactiae*, en Ecuador, es importante que se realicen más seguimientos de estudios acerca del tema, ya que al ser un tema de salud pública será de gran utilidad para la concienciación de las consecuencias que puede desarrollar este tipo de bacteria en los recién nacidos. En el caso de Riobamba no existe ningún estudio que aporte o conlleve a obtener datos que ayuden a identificar estadísticas de

La infección estreptocócica del grupo B durante las cuatro primeras semanas del RN puede presentarse como septicemia fulminante, meningitis o síndrome de dificultad respiratoria ⁹. Su transmisión infecciosa se efectúa de forma vertical y también de forma nosocomial según sea el caso. Aproximadamente la mitad de los RN de mujeres que son portadoras de *Streptococcus agalactiae*, serán colonizados, pero sólo el 1-2% de ellos desarrollará una infección invasiva por *Streptococcus agalactiae* ^{10,11}. Las infecciones por *Streptococcus agalactiae* en el pasado se mencionaba que existe una tasa alta de mortalidad global que avanzaba a llegar hasta el 50%, pero con el pasar del tiempo y los avances médicos esta cifra ha disminuido en un 4-6% en los últimos años ¹².

En la actualidad toda mujer embarazada debería ser sometida a una pesquisa de *Streptococcus agalactiae*, al ser el principal microorganismo patógeno causante de infección en el recién nacido, puede llegar a desencadenar cuadros desfavorables como problemas auditivos, visuales, intelectuales, incluso hasta la muerte, de tal forma es fundamental crear conciencia en la identificación adecuada de esta bacteria, mediante los

diferentes métodos de diagnóstico, logrando así un tratamiento adecuado frente a una posible infección^{13,14}

El uso habitual y recomendado por el organismo internacional (ASM), Sociedad Estadunidense de Microbiología es la responsable de mantener y actualizar las pautas de los estándares de las prácticas de laboratorio relacionadas con la detección e identificación de *S. agalactiae*, en coordinación con el CDC, establece que el uso de cultivo para *Streptococcus agalactiae* recto-vaginal preparto en toda mujer embarazada se realice al cursar entre la semana 36-37 de gestación, para poder identificar de manera oportuna al patógeno en la madre infectada y posteriormente proceder a la profilaxis intraparto y reducir el riesgo de transmisión^{13,14}.

Origen

En el año 1887 es identificado por primera vez como patógeno en animales, produciendo la conocida mastitis bovina. El *Streptococcus agalactiae* con el paso de los años fue reconocido como patógeno humano, que provoca sepsis puerperal durante la década de 1938 en Londres, Reino Unido. Posteriormente, el EGB surgió como una causa importante de septicemia y meningitis neonatal en los EE. UU. con un incremento de casos a partir la década de 1960, además surgieron aumentos en otros países, en la década de 1980¹⁵. El origen de EBG no es claro, pero existen teorías entre ellas la mecanización de la producción lechera ha ido aumentando la propagación de EGB, un rebote de especies de bovinos y la trasmisión de un clon virulento de *Streptococcus agalactiae*, este probablemente relacionado con el desarrollo de resistencia a la tetraciclina¹.

Genero *Streptococcus*

El género *Streptococcus* es un grupo que está conformado por numerosos cocos grampositivos que normalmente se disponen en parejas o en cadenas^{2,10} Una variedad de especies estreptocócicas son importantes para el estudio patógeno humano, uno de los más frecuentes e importante es *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B, *Streptococcus agalactiae* o en sus siglas (EGB)¹⁶.

Existen más de 100 especies de *Streptococcus*, muchos de los cuales son comensales de la cavidad oral y nasofaringe; estos microorganismos son bacterias grampositivas y anaerobias facultativas o estrictas, con forma esférica u ovoide y que suelen estar

dispuestas en cadenas. El género *Streptococcus* incluye algunos de los microorganismos perjudiciales más importantes que pueden dividirse en diferentes grupos^{9,10,17}.

Características *Streptococcus agalactiae*

En su morfología se presenta en forma esférica o cocos, con un tamaño aproximado de 0,6 a 1,2 μm , en disposición en cadenas cortas en las muestras clínicas y en cadenas un tanto más prolongadas en los cultivos microbiológicos^{10,17}. En su estructura presenta una cápsula constituida por un polisacárido que le permite evitar la fagocitosis realizado por el sistema inmune además es capaz de producir hemolisina dando como resultado visible en el cultivo, un pigmento rojo característico¹⁸.

Este tipo de bacteria es considerada como germen comensal de la microflora intestinal y vaginal en condiciones normales^{2,9}. Pero con el transcurso del tiempo puede colonizar el aparato genitourinario de manera asintomática en personas adultas en edad avanzada, embarazadas, en post parto y sobre todo en recién nacidos (RN), a causa de una infestación estreptocócica abundante en la madre por medio del canal de parto o de forma intrauterina tras la rotura temprana de membranas^{18,19}.

Microbiológicamente caracterizada por ser grampositiva, beta-hemolítica, catalasa negativo y anaerobio facultativo, caracterizado por presentar en su pared el grupo B de antígenos del sistema de Lancefield^{9,20,21}. Este tipo de bacterias son de cultivo exigente, crecen bien en medios enriquecidos con nutrientes y, se diferencian de las colonias de *S. pyogenes*, ya que las colonias de *S. agalactiae* tienen un aspecto mantecoso y una estrecha zona de beta-hemólisis^{9,18}. Las cepas de EGB se pueden subdividir en función de la presencia de tres marcadores serológicos:

- 1.El antígeno B o el antígeno polisacárido de la pared celular específico de grupo (antígeno de agrupación de Lancefield).
- 2.Nueve polisacáridos de la cápsula específica (Ia, Ib y II a VIII).
3. La proteína de superficial conocida como antígeno⁹.

Los profesionales médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield. Los estreptococos β hemolíticos que forman colonias grandes (≥ 0.5 mm) en

agar sangre se clasifican según el sistema de Lancefield. Su identificación más sigilosa a posteriori se basa en pruebas bioquímicas ²².

Patogenia e inmunidad

Este tipo de bacteria tiende a colonizar el tracto gastrointestinal y genital en 10% a 30% de mujeres en estado gestacional ²³. Varios investigadores internacionales señalan que, los RN de madres que son positivas para el EGB tienen 25 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad por EGB de aparición temprana ²⁴. La colonización por este patógeno en el tracto vaginal durante el embarazo puede ser de naturaleza constante, intermitente o temporal en mujeres individuales. Se menciona que una edad materna mayor a los 36 años se relaciona con una colonización persistente ²⁵.

Esta bacteria puede causar en los RN, enfermedad de aparición temprana dentro de la primera semana de vida y enfermedad de aparición tardía. Además, puede infectar a niños, adultos mayores, mujeres embarazadas y posparto, y puede resultar en muerte fetal y parto prematuro²⁴.

Fisiopatología

En mujeres embarazadas colonizadas por *S. agalactiae*, las bacterias pueden remontar por el tracto genitourinario hacia el útero o vejiga. Una vez alcanzado y colonizado el útero, las bacterias pueden afectar las membranas fetales y causar corioamnionitis, lo que puede provocar un parto prematuro, aborto espontáneo o la muerte fetal intrauterina si la bacteria llega invadir de manera descontrolada al RN. Por consiguiente, la bacteria puede invadir el tracto respiratorio del recién nacido a través del líquido amniótico o el contacto con la colonización materna durante el parto vaginal, produciendo inflamación del tejido pulmonar o neumonía por EGB. Anexo1 Ocasionalmente, *S. agalactiae* puede destruir el revestimiento alveolar del bebé con beta-hemolisina y llegar al torrente sanguíneo desencadenando bacteriemia y sepsis neonatal. Además, las bacterias del torrente sanguíneo pueden cruzar la barrera hematoencefálica y migrar al líquido cefalorraquídeo (LCR), causando algo mas agresivo, meningitis neonatal. Finalmente, aunque menos común, la bacteria también puede viajar a través del torrente sanguíneo a las articulaciones y causar artritis séptica²⁵. Anexo 2

Factores de riesgo

La colonización materna es el principal factor de riesgo para desarrollar una infección neonatal por EGB ²⁴. Existe otros factores de riesgo importantes como; parto prematuro

antes de completar 37 semanas de gestación, rotura prematura de membranas (RPM) mayor a 18 horas, fiebre intraparto con una temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, haber tenido más hijos con infecciones por EGB, nivel bajo de anticuerpos capsulares anti-EGB y bacteriuria de la madre durante el embarazo con un recuento de bacterias en orina $> 100\ 000$ UFC/ml ^{8,26}.

Además, se han descrito varios factores de riesgo socioeconómicos, raciales y biológicos en la colonización vaginal por EGB. En los biológicos incluye colonización gastrointestinal al ser el reservorio principal de EGB además de la ausencia en el intestino de *Lactobacillus*. La inadecuada higiene local o las prácticas sexuales pueden aumentar el riesgo de colonización vaginal ²⁴.

Epidemiología

El EGB, ha adquirido gran importancia epidemiológica, ya que en varios estudios han demostrado que alrededor del 30 a 70% de los neonatos son colonizados por esta bacteria durante el parto; de estos, 1 a 2% desarrollan una infección de inicio temprano que, en ausencia de intervención, alcanzan una tasa de mortalidad del 50% ^{15,17}.

Virulencia

Los estreptococos beta hemolíticos del grupo B se caracterizan por sus cápsulas de polisacáridos de superficie inmunológicamente diferentes en los que se definen en 10 serotipos (tipos I, Ia y II-IX). A nivel global, los serotipos I-V representan el 98% de los portadores y el 97% de las cepas invasoras infantiles¹⁸. El polisacárido capsular de todos los serotipos de EGB resiste la destitución del complemento e inhibe la opsonofagocitosis. El anticuerpo específico del serotipo derivado de la madre contra los aislados de EGB colonizadores, se protege contra la infección en el RN. Este tipo de estreptococos manifiestan múltiples factores de virulencia adicionales, incluidas proteínas de superficie como las proteínas C α y β que procura la adherencia y la evasión inmunitaria, toxinas formadoras de poros como la β -hemolisina y el factor CAMP, y proteasas secretadas como la peptidasa C5a que divide al complemento ¹⁸.

En un estudio en el 2017, establece que en un total de 6500 cepas bacterianas en el metaanálisis de la prevalencia de serotipos. Se evidenció cinco serotipos (Ia, Ib, II, III y V) los cuales figuraron el 97% de los aislamientos invasivos en todas las regiones con datos de serotipo.

El serotipo III fue el más predominante en las subregiones de las Naciones Unidas, por el contrario fue menor en Sudamérica. Casi la mitad es decir el 47% de los casos en enfermedad de inicio temprano y el 73,0% de los casos en enfermedad de inicio tardío fueron causados por el serotipo III. Los serotipos Ia, Ib y V fueron aislados en ambas ¹.

Enfermedades clínicas

Enfermedad por EGB de Inicio Temprano

Se la define como el aislamiento confirmado de la bacteria *estreptococos* el grupo B en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otra zona normalmente estéril ¹⁸. Esta enfermedad ocurre de 0- 6 días a través de la transmisión vertical durante el parto, el cribado bacteriano y la profilaxis antimicrobiana intraparto (PAI) en mujeres embarazadas de 35 a 37 semanas se han desarrollado como prácticas de rutina, lo que ha reducido significativamente la incidencia de infección neonatal por EGB¹⁴.

Al desarrollarse en los primeros días de vida, tiende a colonizar con facilidad en casos prematuros, que muestran bajo peso al nacer, y deficiente sistema inmune ²¹. El 80% de los que adquieren la infección presentan síntomas dentro de las primeras 12-24 horas después del nacimiento¹⁸.

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos con este tipo de infección pueden tener o no signos y síntomas. En ocasiones, sobre todo en el prematuro, la sepsis vertical puede ser inicialmente asintomática y la duda diagnóstica puede basarse con la presencia de factores riesgo de transmisión vertical²⁶.

Si llega a desarrollar síntomas el neonato puede llegar a presentar, disminución de la actividad espontánea, temperaturas altas mayores a 38°C, dificultades en su alimentación, sintomatología cardiorrespiratoria, irritabilidad, falla respiratoria ^{22,25}. Las manifestaciones clínicas al no ser específicas, se menciona por diferentes autores la relevancia e importancia de detectar factores de riesgo maternos y la aplicación de pruebas de laboratorio²⁷.

Las infecciones de inicio temprano por *S. agalactiae* (EOD) en sus siglas en inglés, conllevan a padecer en el recién nacido retraso en el desarrollo y crecimiento, discapacidad intelectual, pérdida de la visión y audición, enfermedades pulmonares crónicas y parálisis cerebral ^{27,28}.

Enfermedad por EGB de Inicio Tardío

Se la define como el aislamiento de EGB de un sitio debidamente estéril desde los 7 a los 89 días del nacimiento. En raras ocasiones, la enfermedad por EGB de aparición muy tardía puede ocurrir después de los 3 meses de edad, principalmente entre bebés nacidos muy prematuros o bebés con síndromes de inmunodeficiencia²⁹.

La incidencia de *S. agalactiae* LOD en sus siglas en inglés, está relacionado principalmente a los factores de virulencia del EGB y que pueden llevar a secuelas neurológicas en 30% de los sobrevivientes ²⁹.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad tardía se manifiesta generalmente como una sepsis o bacteriemia; fiebre, irritabilidad son los signos más comunes. Se conoce que puede conllevar a complicaciones severas desde un edema cerebral con hipertensión intracraneal, lesión del parénquima cerebral, hasta un higroma subdural es decir acumulación de líquido LCR en el espacio subdural, normalmente producido por la ruptura de vasos que irán produciendo lentamente hematomas³⁰.

Las infecciones de inicio tardío de manera general son adquiridas de forma nosocomial y tienen un período de incubación corto. Pueden manifestarse como meningitis y suelen ser de mal pronóstico, ya que se presentan con una tasa de mortalidad del 10% y secuelas neurológicas permanentes en 25 a 35% de los sobrevivientes ²³.

En algunos reportes de caso se ha indicado a la lactancia como factor de riesgo para la infección de comienzo tardío. Sin embargo, no se ha demostrado con certeza cómo se desarrolla este mecanismo. Aunque suele ser raro, se presenta más en los casos donde la madre desarrolla mastitis o abscesos mamarios, los cuales tienen gran potencial de contaminar la leche materna de microorganismos patógenos³¹.

Enfermedad por EGB de Inicio Tardío-Tardío

Se presenta después de los primeros tres meses de vida 90-180 días. La enfermedad invasiva, puede causar; sepsis, neumonía, meningitis, y con menor frecuencia, infecciones focales como osteomielitis, artritis séptica, o celulitis ³⁰. Ocurre en especial en lactantes que fueron prematuros <32 semanas de gestación, en aquellos que tuvieron una estancia hospitalaria prologada y en los que tienen alguna inmunodeficiencia, como madres portadoras de VIH³⁰.

La presentación clínica es similar a la de la enfermedad de inicio tardío. Su letalidad es menor al 5% ³. Los estudios de cohorte han demostrado que la enfermedad de inicio tardío y la de inicio tardío-tardío son situaciones clínicas y bacteriológicas idénticas, exclusivamente por la prematuridad, que se asocia más comúnmente con enfermedad de inicio tardío-tardío⁴².

Diagnóstico de EGB en el laboratorio

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos en el 2019 recomendó la detección preparto de EGB durante las semanas 36 0/7 a 37 6/7 de gestación, anteriormente se sugería en la semana 35 a 37 semanas. La principal estrategia de tamizaje universal desde décadas atrás es el cultivo microbiológico recto-vaginal, en 36 a 37 semanas de gestación y la segunda, el manejo de las mujeres embarazadas según factores de riesgo clínicos de ser portadoras de EGB³³. Una detección puntual ya sea por medio de test rápidos, pruebas moleculares o el más común, el cultivo microbiológico, son fundamentales para el diagnóstico médico en la administración de antibióticos que permiten reducir significativamente inconvenientes una transmisión vertical ³³.

Cultivo

Según CDC, 2010 y ASM 2019, para la detección de EGB el cultivo es el método estándar de oro. La incubación recto-vaginal de la muestra en un medio de caldo selectivo seguido de un subcultivo en una placa de agar sangre. Sin embargo, se han observado resultados falsos negativos de cultivo en algunas mujeres cuyos bebés desarrollaron posteriormente la infección por EGB. En esta técnica de laboratorio en el área microbiológica se observa desventajas en el tiempo de la prueba (36 a 72 h) y su sensibilidad, que es limitada hacen del procedimiento un tanto deficiente situaciones emergentes donde es imposible contribuir al diagnóstico materno-fetal ⁴¹.

Procedimiento bacteriológico de EGB

Obtención de muestra

A quién: Todas las embarazadas.

Cuando: Semana 35 -37 de gestación.

Dónde. Tercio externo de la vagina y el recto.

Con qué: Uno o dos escobillones que después de la toma se introducirán en medio de transporte (AMIES O Stuart)

Transporte: Envió al laboratorio el mismo día de la obtención, de lo contrario puede conservarse hasta 24 horas en frigorífico.

Conservación de la muestra en el laboratorio: 24 horas en frigorífico. Un tiempo de conservación mayor puede disminuir el inóculo de EGB presente en la muestra, este hecho en pacientes con bajos inóculos puede dar lugar a resultados falsos negativos de cultivo.

Solicitud de laboratorio:

Indicar claramente Cribado de EGB, indicar posible alergia a penicilina².

Procesamiento de muestras

Hisopos vaginales, ano-rectales.

Método 1: Sembrar en medio líquido de enriquecimiento selectivo para EGB (Todd Hewitt) con colistina y ácido nalidíxico o con gentamicina y nalidíxico y tras 18-24 horas de incubación consiguiente subcultivo a una placa de medio Granada, a una placa de agar sangre, o a una placa de agar sangre selectivo o a una placa de medio cromogénico para EGB.

Método 2: Sembrar en caldo Granada y proceder a incubar en aerobiosis 18 horas. Los tubos que resulten negativos se reincuban como mínimo un día más antes de desecharlos.

Método 3: Sembrar en medio líquido de enriquecimiento selectivo y en una placa de agar Granada. Si existe un resultado negativo de la placa de Granada a las 18 horas subcultivar en un medio adecuado como en el método 1.

Método 4: Sembrar en una placa de medio Granada e incubar en anaerobiosis durante 48 horas antes de confirmar como negativa. Este procedimiento necesita un riguroso control de calidad para comprobar su sensibilidad

Todas las incubaciones se realizan a 35-37 °C, con un 5% de CO₂, si es agar sangre o en aerobiosis si es medio Granada o cromogénico. Si a las 24 horas el cultivo es negativo se re incubará otras 24 horas antes de dar el resultado como negativo ². (Anexo 3)

Consideraciones:

- Cuando el cultivo del exudado vaginal-rectal, realizar de manera rápida, eficaz y oportuna en atención obstétrica a un parto prematuro.
- Si se usa solo una placa Granada se debe realizar un riguroso control de calidad, ya que mediante este procedimiento se exceptúa la etapa de enriquecimiento.

- Si no se observa claramente color naranja o rojo, el tubo no debe agitarse y debe observarse cuidadosamente para apreciar cualquier colonia naranja o roja de EGB.

Los caldos selectivos están compuestos por elementos para inhibir el crecimiento de microorganismos entéricos y algunas bacterias grampositivas como *Staphylococcus*, de manera contraria, estos microorganismos pueden desarrollarse, inhibiendo el crecimiento de EGB.

Entre los caldos de enriquecimiento selectivo se encuentran:

- Caldo Todd-Hewitt con gentamicina (8µg / ml) y ácido nalidíxico (15 µg / ml) (conocido como Caldo Trans-Vaginal).
- Caldo Todd-Hewitt con colistina (10 µg / ml) y ácido nalidíxico (15 µg / ml) (conocido como caldo Lim)^{2,33}.

Medios aceptables para cultivo EGB y el aislamiento incluye:

- Agar Columbia con 5% de sangre de oveja
- Agar Columbia con 5% de sangre de oveja, colistina y ácido nalidíxico
- ChromID StrepB
- ChroMagar
- StrepBSelect
- otros

Una ventaja importante en el uso de medios tubulares diferenciales es la inoculación de la muestra, ya que tienen la capacidad de informar la detección positiva de EGB directamente de los resultados del caldo en un tiempo reducido de solo 10 horas, en comparación la mayoría de las muestras se notifican dentro de las 24 horas⁴².

Identificación

Dependiendo del medio de cultivo utilizado, la identificación del EGB se realiza como se describe a continuación:

Medio Granada: las colonias de color anaranjado o rojo se identifican directamente como EGB. Hay que tener en cuenta que en el medio Granada no se detectan los EGB no hemolíticos, se menciona que aproximadamente son menos del 4%.

Agar sangre con o sin antibióticos: las colonias que sean beta-hemolíticas se identifican por medios de otras pruebas adicionales, esto va a depender de cada laboratorio de microbiología.

Medio cromogénico: aportan la ventaja de la rápida identificación visual y la recuperación de los EGB no hemolíticos. Por tanto, el resultado depende del medio que se emplee y el

color de las colonias será diferente. Estas colonias deben ser posteriormente identificadas por pruebas adicionales⁴².

Pruebas de susceptibilidad antimicrobianas

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos es necesario realizar en todos los aislados de EGB de mujeres embarazadas con alergia grave a la penicilina. Este medicamento sigue siendo el fármaco preferido para la profilaxis intraparto^{25,31,32,41} y se recomienda para mujeres no alérgicas a esta y que cumplan con los criterios para la profilaxis intraparto. Adicionalmente, las pautas de ACOG 2019 recomiendan que, las mujeres con alergias no graves a la penicilina puedan ser tratadas con cefalosporinas de primera generación, incluida la cefazolina³³.

Pruebas Rápida

Entre las posibles opciones de pruebas rápidas, y de bajo costo puede mencionarse la aglutinación en látex y la inmunocromatográfica, caracterizados por ser ensayos de bajo costo y de fácil uso, además que no demandan de personal ni equipos especializados para su realización³⁴.

Inmunocromatográfica

Las pruebas inmunocromatográficas son ampliamente utilizadas y han alcanzado gran desarrollo en las dos últimas décadas. El revelado de la reacción antígeno-anticuerpo ocurre por la concentración del conjugado a oro coloidal en zonas de la tira de nitrocelulosa donde previamente se han fijado anticuerpos de captura del analito a determinar³⁵.

Aglutinación de látex

En la prueba de aglutinación de látex por medio del fundamento de Lancefield demuestra que la mayor parte de los *estreptococos* perjudiciales poseen antígenos carbohidratos específicos. Estos tipos de antígenos se pueden extraer de las células y demostrar su presencia con las partículas de látex previamente recubiertas con anticuerpos específicos del grupo. Dichas partículas de látex se aglutinarán en presencia del antígeno equivalente, pero permanecerán en suspensión en ausencia de dicho antígeno³⁵.

Las primeras técnicas empleadas estaban encaminadas a la detección de antígenos de EGB directamente sobre la muestra, pero no se recomiendan por la baja sensibilidad 33- 65% y la consiguiente elevada tasa de resultados falsos negativos².

Pruebas Moleculares

MALDI-TOF

Los métodos para la identificación de aislamientos de EGB candidatos a partir de cultivos se han expandido y mejorado durante la última década. La confirmación basada en proteínas es excelente para laboratorios como MALDI-TOF³⁸, este tipo de técnica de hace más de 30 años, la cual permite la identificación de microorganismos mediante el análisis de proteínas, principalmente ribosómicas, a través de la creación de un espectro de masas que es específico para cada caso.

Un microorganismo al ser sometido a esta técnica presentará siempre una serie de picos característicos en el espectro, y esto permite la creación de bases de datos con los espectros de masas que presentan los distintos microorganismos. El espectro resultante es para determinado microorganismo, continuamente se compara automáticamente con la base de datos, y el resultado se emite junto a un puntaje o score³².

La espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización / desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) es un método específico para identificar *S. agalactiae*. Este método también permite diferenciar entre *S. agalactiae* y *S. halichoeri* o *S. pseudoporcinu*³².

NAAT

A partir del año 2000, se empezaron a realizar técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) llegando en la última década los avances en las técnicas PCR en tiempo real que logran alcanzar una sensibilidad y especificidad del 62,5-100% y 84,6-100%, respectivamente. Estas cifras hacen que estas técnicas sean muy prometedoras en su uso².

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se pueden realizar alternativamente desde cultivos en caldo de enriquecimiento si lo aprueba el fabricante. De manera similar, cuando se realiza las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST) en aislamientos a partir de muestras positivas, se requiere un subcultivo a partir de caldo³⁴.

Los ensayos moleculares basados en detección de ADN/ARN prometen herramientas competentes más sensibles, específicas y rápidas para detección de *S. agalactiae*. Se han encontrado en su genoma varios blancos moleculares específicos, como el gen *cfb*, que codifican el factor CAMP, el gen *scpB* la peptidasa C5a7 y el gen *sip*, una proteína inmunogénica de superficie³⁶.

Además, en la revisión del CDC, 2010 y Sociedad Americana de microbiología (ASM) 2019, mencionó que las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), como la PCR, podría aplicarse en la evaluación en la colonización intraparto de EGB con la ventaja de mostrar sus resultados en un tiempo rápido. Pero una desventaja es la sensibilidad de la prueba directa de la muestra ya que no es adecuada en comparación con el cultivo³⁷. Además, en la guía española SEIMC menciona que según los datos existentes en la actualidad estas técnicas moleculares se reservan para casos de parto pretérmino, antes de la semana 37, y/o rotura prematura de membranas además de aquellos casos en los que no esté disponible, en el parto a término, el resultado antenatal del despistaje⁴¹.

En la actualidad, se han desarrollado cada vez más ensayos de PCR en tiempo real para la detección de EGB como: Xpert GBS , Xpert GBS LB ambos americanosmXpert GBS y Xpert GBS LB se basan en el sistema Gene Xpert para la detección preparto e intraparto de EGB. Se diferencian fundamentalmente en que la muestra de Xpert EGB LB requiere enriquecimiento antes de la detección, mientras que Xpert GBS se realiza a partir de la muestra primaria sin enriquecimiento³⁸.

El sistema Gene Xpert de Cepheid puede extraer, amplificar y detectar ADN automáticamente. Este sistema trabaja dirigiendo al gen que codifica el factor CAMP presente en casi todos los EGB³⁸.

Prevención y tratamiento

Las Guías del 2010 CDC y la ACOG 2019, con respecto a la infección neonatal por EGB, recomiendan realizar un cribado universal a todas las pacientes gestantes entre semana 36 y 37 de edad gestacional, con el fin de detectar pacientes candidatas a recibir tratamiento antibiótico intraparto adecuado³².

Actualmente, no existe una vacuna que pueda ayudar a mujeres embarazadas a salvaguardar a sus bebés contra EGB. Sin embargo, los científicos no descartan la posibilidad pronta de fabricación de una vacuna eficaz en los próximos años⁵. Mientras tanto la penicilina sigue siendo el antibiótico más usado, tiene un espectro más estrecho y es menos probable que provoque resistencia bacteriana, aunque la ampicilina es aceptable también en la IAP^{31,32,41}.

Capítulo II. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación es de tipo bibliográfico y se desarrolló de acuerdo con los criterios que se mencionan a continuación:

- **Enfoque:** de tipo cualitativo debido a que parte de los datos descritos sobre el tema de investigación son necesarios conocerlos para analizar cuidadosamente a través de las publicaciones científicas.
- **Corte:** es un estudio de carácter transversal - retrospectivo el cual se trata de una investigación realizada en el año 2021 y la información fue recolectada desde el año 2011 en las diferentes bases de datos científicas. con un bloque de resultados. La investigación bibliográfica permitió consultar diferentes fuentes de información: primarias y secundarias para ampliar el conocimiento sobre el problema que fue objeto de esta investigación.
- **Nivel:** de tipo descriptivo porque se elaboró a partir de la recolección de información de diferentes documentos científicos publicados en fuentes principales y bases de datos reconocidas, extrayendo datos importantes, los cuales fueron organizados para la elaboración de este trabajo
- **Diseño:** El tipo de diseño es documental por ser un proyecto de revisión bibliográfica no hubo manipulación de las variables, por ende, no afectó ni alteró las condiciones existentes y establecidas.

Población

Para este tipo de proyecto la población que se utilizó fueron fuentes primarias y secundarias. Quedando conformada por 109 documentos científicos en los que se aborda la temática Infecciones por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en recién, publicados en revistas indexadas entre las que se ubican en PudMed, NCBI, Scielo, Redalyc, Scopus, BMC, páginas web como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y libros básicos del área

Muestra

Para la selección de la muestra se siguió un muestreo no probabilístico por conveniencia basado en diferentes fuentes de información mediante el cual se escogieron 42 publicaciones que se ubican PubMed (25); NCBI (5); BMC (4); SciELO (4); ScienceDirect (1);

Dianlet (1); Google academic (1); ELSEVIER (1); seleccionados tras cumplir criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

Se incluyó aquellos artículos de abordaje metodológico diverso que en su contenido posean datos de las investigaciones y teoría necesaria, publicados en los últimos 10 años, tanto para artículos científicos e investigaciones como también para libros, disponibles en el formato de texto completo, con acceso libre, limitados a humanos y sin restricciones de idioma.

Criterios de exclusión

Se excluyó los documentos sin relación con la temática a desarrollar, publicados con más de 10 años atrás o artículos incompletos.

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda de información se emplearon términos en idioma inglés y en español como: “*Streptococcus agalactiae*” infección recién nacidos “lab results”, “Infección temprana”, “infección tardía”, “sepsis neonatal”, “mortalidad por *Streptococcus agalactiae*”, “embarazo”, “detección” “cultivo”, “NAAT”.

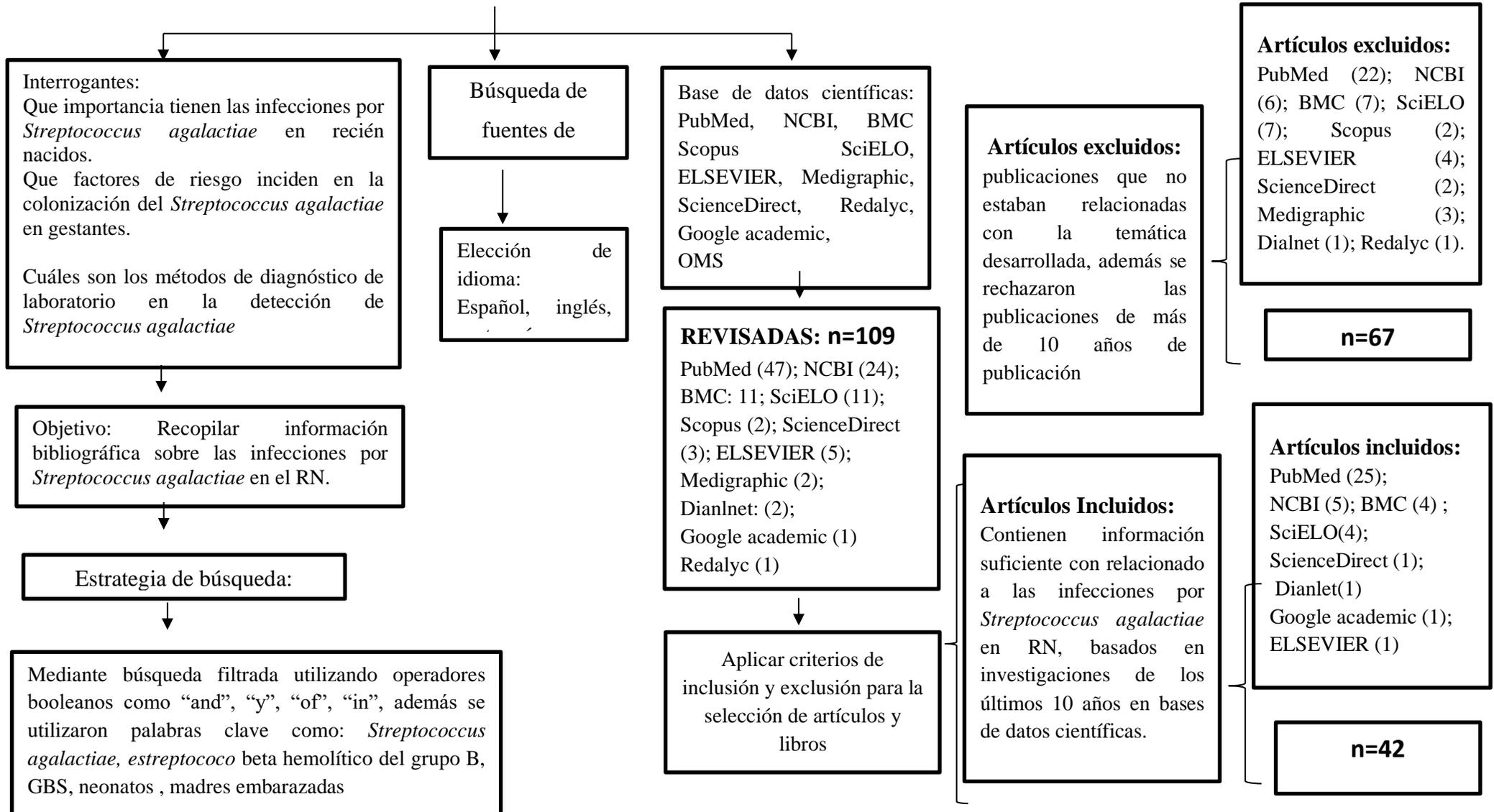
Se realizaron búsquedas en las bases de datos utilizando los términos relevantes de Medical Subject Headings (MeSH), incluidos todos los subtítulos y sinónimos, y esto se combinó con una búsqueda de palabras clave. Los términos de búsqueda incluyeron 'estreptococo del grupo B', 'Streptococcus agalactiae', 'Estreptococo del grupo B y embarazo ', 'Infecciones estreptocócicas 'y' Bacteriuria por EGB '. La búsqueda se limitó a estudios en humanos.

Después de revisar los resúmenes, los textos completos fueron extraídos para su análisis, además se realizaron búsquedas manuales en la lista de referencias de estudios relevantes para determinar artículos adicionales para la elaboración del proyecto. Los artículos elegidos fueron de gran relevancia ya que se enunciaron y citaron en varios estudios investigativos sobre *Streptococcus agalactiae* en recién nacidos.

Procesamiento estadístico

El presente proyecto recolecto datos cualitativos donde se elaboró a través del análisis de información e interpretación de resultados obtenidos de las diferentes revistas mediante la triangulación de información.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



Consideraciones éticas

Al ser un proyecto de investigación bibliográfica no afectará ni pondrá en peligro la integridad de personas, animales o el medio ambiente.

Esta investigación bibliográfica se realizó por medio del empleo de herramientas y materiales tales como: una computadora de escritorio integrada con Microsoft Office 365 necesario para la organización y almacenamiento de datos, de igual manera fue indispensable el acceso a la red de internet para realizar la investigación y para obtener comunicación con la tutora.

Capítulo III. DESARROLLO

Resultados y Discusión

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a Enfermedad de Inicio Temprano (EOD) en la colonización por *Streptococcus agalactiae* en RN.

Factores	Pruebas de Laboratorio
Colonización materna por EGB	Recuento materno de bacterias en orina > 100 000 UFC/ml
Fiebre intraparto ≥ 38 °C	Cultivo vaginal rectal positivo
Rotura prolongada de membranas de (≥ 24 h)	Bajos títulos de anticuerpos anti-EGB maternos
Prematuridad antes de la semana 37 del parto	
Haber tenido un niño previamente con infección neonatal por EGB	
Corioamnionitis	

Análisis e interpretación

En la tabla 1 se presenta los principales factores de riesgo encontrados y asociados a EOD por *streptococcus agalactiae*. El principal factor de riesgo que se encontró y tiende a presentar en la EOD es la colonización vaginal rectal de la madre y la fiebre intraparto ≥ 38 °C. Otros con alta frecuencia que se encuentran, la rotura prolongada de membranas de (≥ 24 h), prematuridad antes de la semana 37 del parto, haber tenido hijo previamente con infección EGB, corioamnionitis. Además, las pruebas de laboratorio asociados a los factores de riesgo en las infecciones por EGB como son; recuento materno de bacterias mayores o igual de 100 000 UFC/ml, cultivo vaginal rectal positivo, recuento materno de bacterias en orina > 100 000 UFC/ml, detección de bajos títulos de anticuerpos anti-EGB maternos.

Discusión

Existen dos enfoques para la administración de IAP a mujeres embarazadas: el primero la estrategia selectiva basada en la identificación de factores de riesgos y el principal

hasta la actualidad el cribado preparto universal entre la semana 36 0/7 y las 36 6/7 de gestación ⁴¹. Los factores de riesgo más frecuentes en las mujeres con sospecha de EGB se encuentran, bacteriuria por EGB durante cualquier trimestre del embarazo, fiebre > 38 ° C, parto prematuro <37 semanas de gestación, ruptura prematura o prolongada de membranas 18 h, y antecedentes de hijo anterior con enfermedad invasiva por EGB la cual coincide con las investigaciones de Money *et al* ⁴³, Liakopoulou *et al* ⁴⁴, Khalil *et al* ⁴⁵, Salano *et al* ⁴⁶.

En un estudio de cohorte de 604 mujeres por Berikopoulou *et al* ⁴⁷, menciona que todos los factores de riesgo analizados individualmente en las madres embarazadas, la bacteriuria estaba presente en un 77,8 % por EGB durante cualquier trimestre de gestación fue el único asociado con un resultado de cultivo positivo. Aproximadamente el 50% de las mujeres colonizadas con EGB transmitirán la bacteria a sus RN.

Según los autores Allen *et al* ⁴⁸, recomienda que el tratamiento de cualquier bacteriuria con recuentos de colonias $\geq 100\ 000$ UFC / ml durante el embarazo es una estrategia aceptada y recomendada como factor de riesgo. En un estudio por Zhu *et al* ⁴⁹ de 49,908 mujeres embarazadas en china determino a la bacteriuria gestacional, EGB en embarazos anteriores y la corioamnionitis fueron factores de riesgo para EOD. Los factores de riesgo son distintos en cada situación. Berardi *et al* ⁵⁰ y Kumar *et al* ⁵¹, evidencian que el bajo peso al nacer, raza negra, la relación socio económica como factores de riesgos importantes, relacionados a desarrollar la enfermedad. Seale *et al* ¹⁴, con los factores mencionados se muestra la influencia que existe en el desarrollo de EOD. La prueba rápida y sencilla que puede ayudar en los exámenes de identificación se asocia a los bajos títulos de anticuerpos anti-EGB maternos⁹.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a Enfermedad de Inicio Tardío (LOD) por colonización por *Streptococcus agalactiae* en RN.

Factores de riesgo	Pruebas de Laboratorio
Colonización materna por EGB	Bacteriuria $\geq 100\ 000$ UFC / ml.
Fiebre ≥ 38 °C	Cultivo vaginal rectal positivo
Prematuridad	
Raza negra	
Exposición al VIH	
Leche materna	
Parto gemelar	

Análisis e interpretación

En la tabla 2 se presenta los resultados de los factores de riesgo asociados LOD, entre los más frecuentes encontrados, al igual que EOD son, la colonización materna por *streptococcus agalactiae*, y fiebre mayor a los 38°C, los signos en esta enfermedad hasta la actualidad no son específicos. Pero varios estudios lo asocian con la prematuridad es decir antes de la semana 37 del nacimiento, edad materna joven, exposición materna de VIH, en algunos estudios se ha encontrado la transmisión por medio de la leche materna en la lactancia y el parto gemelar. Además, la asociación con resultados de laboratorio como; bacteriuria, positividad del cultivo vaginal rectal.

Discusión

EOD y LOD son similares con respecto a la adhesión bacteriana a la superficie epitelial, la invasión, la bacteriuria $\geq 100\ 000$ UFC / ml, cultivo vaginal rectal positivo y solo difieren con respecto al momento y el modo de exposición. La ruta de transmisión de EGB en EOD es vertical, mientras que LOD puede resultar de la colonización mucosa de EGB en el momento del parto o comúnmente de forma nosocomial.

En un estudio realizado por Pintye *et al*⁵², se encontró que el riesgo de la enfermedad de inicio tardío, aumentaba por cada semana de gestación descendente y entre el 40% y el 50% de todos los enfermedad de inicio tardío ocurren entre bebés nacidos <37 semanas de gestación⁴⁸.

Conforme a la literatura investigada respecto al factor de riesgo étnico se relaciona con la raza afrodescendiente, Nanduri *et al*³⁰ investigó a 1387 pacientes con LOD; en donde (42,4%) eran negros, (50,9%) eran blancos y (6,8%) restante fueron de otras razas. Evidenciando que las tasas de incidencia anual de LOD fueron más altas en los niños de raza negra que en los de raza blanca. Por el contrario, Hamdan *et al*⁵³, informó una tendencia reducida en LOD en Tennessee 2009 y 2018 en el estudio investigó a 359 bebés con infección de EGB donde se informó que 214 fueron diagnosticados con Enfermedad de Inicio Tardío. Las tasas de LOD entre los lactantes de raza negra han mostrado una tendencia temporal reducida. De 56 niños negros 47 tenían enfermedad de inicio tardío y en los niños blancos 55 de 63 tenían enfermedad de inicio tardío.

En un estudio italiano por Berardi *et al*⁵⁰ informó que los RN prematuros representaron aproximadamente el 33% de todos los casos de LOD, y se observó un aumento de aproximadamente 16 veces en las tasas de incidencia en los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación que en los recién nacidos a término. Además, en el estudio americano Nanduri *et al*²⁹ et observó que aproximadamente el 40% de los casos de LOD ocurrieron en bebés nacidos antes de las 37 semanas de gestación. Un estudio de cohorte francés Joubrel *et al*⁵⁴, informó 438 infecciones invasivas neonatales por EGB, 264 fueron diagnosticadas con enfermedad de inicio tardío.

En el estudio por Dangor *et al*⁵⁵ evidencia un mayor riesgo de LOD en recién nacidos con exposición o infección por VIH, en el estudio de casos y controles en Sudáfrica en 122 recién nacidos con enfermedad invasiva por EGB, 56 fueron diagnosticados con LOD. Sin embargo, el riesgo de LOD fue 4,7 veces mayor en los lactantes expuestos al VIH que en los no expuestos al VIH.

Se describe también que los casos de LOD asociados con la leche materna se basa casi exclusivamente en los hallazgos de informes de casos clínicos o serie de casos pequeños, en un estudio por Nicolini *et al*⁵⁶, en 3 casos de enfermedad de inicio tardío por EGB en recién nacidos a término. Los cultivos de leche materna fresca produjeron EGB, pero las madres de los recién nacidos no tenían signos de mastitis y permanecieron persistentemente negativas para EGB en el sitio vaginal rectal, es por eso por lo que se aclaró que no está determinado si una carga bacteriana baja puede representar solo contaminación en lugar de una verdadera infección de la leche.

La asociación entre LOD y gemelos no está determinada¹⁰, pero en un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Bizarro *et al*⁵⁷, compararon que las tasas de concordancia de sepsis entre 170 pares de gemelos monocigóticos y 665 dicigóticos, donde los autores observaron una susceptibilidad genética significativa a la sepsis de inicio tardío de todos los patógenos, de hecho, el 49,0% relaciono la susceptibilidad a la sepsis de aparición tardía, se atribuyó exclusivamente a factores genéticos y el 51,0% a factores ambientales secundarios.

Tabla 3. Secuelas en el recién nacido posterior a una infección por *streptococcus agalactiae*

Año de estudio	Tiempo de Seguimiento a neonatos con infección por EGB	#Neonatos afectados por infección EGB	#Neonatos afectados presentaron secuelas, posterior a una infección EGB	Secuelas en el neurodesarrollo, posterior a una infección por EGB
2018	1 semana	8	4	parálisis cerebral, lesiones focales subcorticales o periventriculares en la sustancia blanca.
2019	12 meses	44	5	retraso neuronal leve
2020	3 meses	11	3	retraso neuronal moderado a grave
2020	18 meses	581	91	parálisis cerebral, retraso neuronal moderada, leve
2021	24 meses	969	45	retraso neuronal moderada a grave
2021	10 años	380	27	retraso neuronal moderada a grave

Análisis e interpretación

En la tabla 3, se observa los diferentes estudios internacionales de Corea, Australia, Sudáfrica, Noruega, Dinamarca y Países Bajos realizados durante los recientes últimos años en pacientes infectados que fueron analizados posterior a una infección por *S. agalactiae* en un determinado tiempo de seguimiento; el menor tiempo fue la primera semana de haber sobrevivido a la infección y el estudio a largo plazo fue a los 10 años

de la infección. En esta tabla se muestra que, en todos los estudios existen datos sobre secuelas en el neurodesarrollo del individuo que son realizados por países de altos ingresos económicos. En los países en vías de desarrollo no existe o es nula la aportación investigativa a la temática.

Discusión

Los supervivientes por infección a causa de EGB en bebés están en riesgo en el deterioro del desarrollo neurológico, se observan problemas en aproximadamente el 22-50% de los bebés que sobreviven a la meningitis por EGB Libster *et al*⁵⁸, de acuerdo con nuestra investigación, se evidencia cierto porcentaje de afectación neurológica en todos los estudios revisados, por tanto la información coincide con el estudio de Mynarek *et al*⁵⁹ que menciona que se estima que el 30% y 50% de los supervivientes de meningitis por EGB sufren de alteraciones deficiencias en el neurodesarrollo.

Libster *et al*⁵⁸, establece la importancia de conocer los problemas posteriores a una infección por EGB en el recién nacido ya que se relaciona a varios factores que pueden provocar la muerte o deficiencias en el neurodesarrollo de los supervivientes. Estos factores incluyen citocinas inflamatorias, coagulación intravascular diseminada e hipotensión, y un efecto sensibilizante debido a una infección del torrente sanguíneo, que conduce a desarrollo de encefalopatía hipóxico-isquémica. Cuando estos mecanismos conducen a daños en la corteza motora o ganglios basales del cerebro inmaduro, pueden causar parálisis cerebral^{49,43}. En otro estudio por Choi *et al*⁶¹, no se pudo identificar la asociación entre patrones específicos de lesión isquémica en la resonancia magnética cerebral y los resultados del desarrollo neurológico, pero se llegó a suponer que las principales arterias cerebrales que entran a través del espacio subaracnoideo están involucradas en el patrón de lesión profunda en los ganglios basales y, en consecuencia, se supone que la sustancia gris y la sustancia blanca están atrofiadas⁵³.

En Sudáfrica se llevó a cabo un estudio de casos y controles en lactantes en Johannesburgo, realizado por Nakwa *et al*⁶². Las evaluaciones del desarrollo neurológico se realizaron al año utilizando la herramienta de evaluación del desarrollo Denver II. En donde de los 11 pacientes, 3 padecieron deterioro de moderado a grave. Los bebés sobrevivientes de sepsis invasiva por EGB en comparación con los controles tenían 3.5 veces más probabilidades de deterioro neurológico al año de edad.

Mynarek *et al*⁵⁹, menciona que entre los 91 niños que sobrevivieron a la meningitis, se diagnosticó parálisis cerebral en 8. Ninguno de los niños con neumonía u otro diagnóstico invasivo fueron diagnosticados con parálisis cerebral. Entre los niños prematuros con parálisis cerebral, se diagnosticó al 1,5% con infección invasiva por EGB durante la infancia, mientras que, entre niños nacidos con parálisis cerebral, el 1,1% tenía antecedentes de infección por EGB en infancia. Para Puhó *et al*⁶², informa que el 18% de los sobrevivientes de meningitis, tenía déficit en el neurodesarrollo, de moderadas a graves a los 18 meses de seguimiento, dado que se trata de un riesgo de discapacidad de por vida, los años vividos con discapacidad y los años de vida ajustados por discapacidad podrían ser considerables. Por lo tanto, es importante considerar el efecto potencial y la rentabilidad de las intervenciones, en la profilaxis antibiótica intraparto y la vacunación materna^{63,65}.

Para Dangor *et al*⁵⁵ y Moon *et al*⁶³, concluye que el riesgo global relativamente bajo de secuelas neurológicas en nuestro medio también puede estar relacionado en parte con la alta mortalidad en estos lactantes. El recién nacido al haber logrado superar una infección por EGB, está expuesto principalmente un déficit motor; en niños de mayor edad, en quienes las complicaciones tardías pueden ser trastornos de aprendizaje, conducta y lenguaje.

Tabla 4. Pruebas microbiológicas, serológicas y moleculares para la detección EGB

Métodos	Duración de técnica	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
Microbiológicas			
Cultivo	48-72 horas	96	100
Pruebas rápidas			
Aglutinación en látex	3-5 minutos	35 -65	-
Moleculares			
MALDI-TOF MS	5-6 minutos	96	98
NAAT (PCR)	1-6 horas	62-100	84 -100

Análisis e interpretación

En esta tabla 4, se analiza los diferentes métodos microbiológicos, serológicos y moleculares que son utilizados en la identificación de EGB. El cultivo, como examen de oro recomendado para todas las mujeres en estado de gestación, también está el método rápido y fácil de realizar la aglutinación en látex, pero no es confiable si se lo realiza como base en la detección. Y finalmente los métodos moleculares caracterizados por su rapidez, sensibilidad y fuerte inversión de equipamiento.

Discusión

Los métodos de laboratorio para el cribado de EGB no han cambiado sustancialmente durante la última década y el cultivo sigue siendo el método de oro para identificación de EGB, a pesar del prologando tiempo de 48-72 horas en su desarrollo, esta es la principal desventaja de este método. Al ser establecido como método de laboratorio base, no significa que sea 100% específico, algunos estudios informan altos niveles de falsos negativos, ya que hasta dos tercios de los recién nacidos son recién nacidos de madres con pruebas prenatales negativas de EGB⁴¹.

Duque *et al*³⁶ en su investigación, evaluaba la sensibilidad de dos métodos por tanto de las 139 muestras analizadas por cultivo de estas 29 fueron positivas y 110 negativas para cultivo mientras que para PCR de 139 muestras 50 fueron positivas y 89 negativas.

obteniendo así una sensibilidad para el cultivo 79,31%; especificidad 75,45% y para PCR 83,78% sensibilidad y especificidad 78,3%, los resultados positivos por PCR con resultado negativo en cultivo pueden explicarse por la presencia de cepas de *S. agalactiae* no viables o con un número de unidades de colonia muy bajo que no crecen, incluso si están en un medio adecuado. Estas cepas pueden detectarse utilizando PCR debido a la mayor sensibilidad del ensayo. También en un estudio publicado hace un año por Nielsen *et al*⁶⁵, se evidencia una especificidad superior entre el cultivo y dos ensayos PCR las sensibilidades para la detección de EGB por GenomEra y GeneXpert fueron: 91,8% y 91,7%, respectivamente. La sensibilidad del cultivo fue 96,1%.

La prueba de aglutinación en látex basado en el fundamento de Lancefield³⁵. Al ser caracterizadas por ser ensayos de bajo costo y de fácil ejecución, además que no demandan de personal ni equipos especializados para su realización. En un estudio por Fontanals *et al*³⁴, la prueba EGG se realizó en 199 (82%) de los 243 hemocultivos positivos, y presentó para *S. agalactiae* una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,4%. En las directrices de la AMS, recomiendan que la aglutinación de látex se realice del caldo de enriquecimiento y no directamente de la muestra, los inmunoensayos son métodos inaceptables para la detección base de EGB³².

A pesar de la introducción de la MALDI-TOF MS y las NAAT, como técnicas rápidas y de alta eficacia en la actualidad, muestran resultados con alta sensibilidad de 96% y 98% de especificidad, pero existen factores importantes en este método, la experticia y su alta inversión limitan su aplicación en la mayoría de los laboratorios⁶⁹. Ge *et al*⁶⁸, en un estudio prospectivo que evaluó específicamente los aspectos de tiempo para detección y costo efectividad del uso de MALDI-TOF MS en un laboratorio hospitalario en 952 aislamientos clínicos, determinó que el MALDI-TO realizó la identificación de microorganismos en un tiempo mínimo, más temprano que la metodología estándar del laboratorio^{70,72}. Pero para Maldonado *et al*⁶⁷, esta tecnología a pesar de demostrar varias ventajas sobre todo en la rapidez de sus resultados, a la fecha, MALDI TOF MS no reemplaza el resultado del antibiograma tradicional además de su fuerte inversión para su adquisición en el laboratorio.

El empleo de la qPCR método que permite aumentar la sensibilidad y la oportunidad diagnóstica ya que el tiempo empleando en el cultivo es aproximado de 24-72 horas y

por qPCR 1-6 horas⁷². Se reportan valores que oscilan 62,5% y 100% para sensibilidad y 84,6 a 100%⁷².

Andreasen *et al*⁷³, en su estudio realizado hace dos años atrás, expuso, que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ensayos de PCR de cultivo, BD MAX y GenomEra con sensibilidades de 82,7%, 87,3% y 79,1%, respectivamente. En el estudio de Shin *et al*³³, comparo tres NAAT; ensayos Panther Fusion, Aries y Xpert aprobadas por la FDA en el que se obtuvo como resultado; sensibilidad 95,9% especificidad 99,4% sensibilidad 96,6% especificidad 96,3%, Sensibilidad 95,9% especificidad 98,3% respetivamente. En otro estudio reciente por Nielsen *et al*⁶⁵, evalúa la precisión de los ensayos GeneXpert y GenomEra GBS en comparación con el cultivo estándar, las sensibilidades para la detección de GBS por GenomEra y GeneXpert fueron muy similares: 91,8% y 91,7%, respectivamente. La sensibilidad del cultivo fue 96,1%.

En otro estudio realizado por Carrillo *et al*⁴⁰. El método PCR evaluó 78 muestras de las cuales 75 fueron detectadas, lo que representa una sensibilidad del 93,58% y una especificidad del 94,62%. Sin embargo, se realizó un análisis adicional para los verdaderos positivos que incluyó no solo muestras que mostraban positivos por cultivo, sino muestras que mostraban positivos para ambos ensayos de PCR. La sensibilidad y especificidad se recalcularon incluyendo estas muestras discrepantes y un total de 89 muestras se consideraron positivas. Con el nuevo análisis, la PCR dirigida al *genCfb* mostró una sensibilidad del 95,5% y una especificidad del 99,13%.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la detección cualitativa de EGB recomienda métodos NAAT, basadas en PCR en tiempo real, estas técnicas son mejoradas en comparación con el cultivo, sin embargo, se debe seguir trabajando en buscar blancos moleculares complementarios para aumentar la sensibilidad diagnóstica y aplicación en los análisis de laboratorio sin olvidar la ausencia del análisis de la susceptibilidad antibiótica, además las pautas de los CDC de 2010 y la actualización del 2019 por AMS, aceptan el uso de NAAT, pero para su uso en la detección de EGB es necesario caldo de enriquecimiento, ya que esto ayuda a potenciar la sensibilidad de detección, también es importante evitar el uso de NAAT directos de la muestra ya que se ha evidenciado una alta tasa de falsos negativos³².

CONCLUSIONES.

- Conforme a la investigación la colonización genital-urinaria por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B en madres, es el principal factor de riesgo, el cual es de fundamental detectar de manera oportuna, ya que su presencia va a predisponer al recién nacido a adquirir y favorecer su transmisión, aproximadamente el 50% de las mujeres colonizadas con *S. agalactiae* transmitirán la bacteria a su bebe.
- *Streptococcus agalactiae* sigue siendo el principal patógeno causante de infecciones en los RN a nivel global, por lo cual es de gran importancia realizar mayor seguimiento, estudio y concientización en la detección adecuada y eficaz en el país ya que los recién nacidos afectados por una infección severa como meningitis, pueden mostrar secuelas en su neurodesarrollo, es decir un déficit motor, trastornos de aprendizaje, conducta y lenguaje de forma seguida o con el transcurso del tiempo.
- Hasta la actualidad el medio de cultivo sigue siendo la prueba de oro en la detección de *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B , el cual está indicado a todas las embarazadas, independientemente de su riesgo obstétrico, se sugiere que el tiempo óptimo de este examen se realice entre la semana 36 y 37, mediante técnicas de detección de laboratorio, el cultivo y las NAAT no son excluyentes, sino más bien complementarias, esta estrategia ayuda a disminuir significativamente la cantidad de tratamientos antimicrobianos inapropiados e innecesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Incidencia y serotipos de la enfermedad estreptocócica del grupo B del lactante en todo el mundo: revisión sistemática y metanálisis. *Rev. Clin Infect Dis* [Internet] 2017 consultado 15 Ago 2021]; 65(2):160-172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5850457/>
2. Cortés A, Domingo AA, Lorenzo AM, Cabero L, et al. "Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC *Rev. Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* [Internet] 2013 [consultado 15 Ago del 2021]; 31(3): 159-172 . Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prevencion-infeccion-perinatal-por-estreptococo-S0213005X12001668>
3. Palacios-Saucedo GC, Hernández-Hernández TI, Rivera-Morales LG, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América Latina y en México. *Gac Med* [Internet] Mex. 2017[consultado 10 Ago 2021];153(3):361-370. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7057423>
4. Reinheimer C, Kempf VA, Wittekindt BE, Allendorf A, Wichelhaus TA, Hogardt M, Schlößer RL, Fischer D. Infecciones por estreptococo del grupo B en recién nacidos ingresados en una UCIN alemana: énfasis en la detección y el cumplimiento de las recomendaciones preanalíticas. *Rev. Desarrollo temprano Hum Dev.* [Internet] 2016 [consultado 26 Julio 2021];16 (221): 37-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479521/>
5. Sandoval A, Cofré F, Delpiano L, Izquierdo G, Labraña Y, Reyes A et al . Infección neonatal y tamizaje universal para *Streptococcus agalactiae* (β -hemolítico del grupo B) a la mujer embarazada: Recomendación técnica. *Rev. Chil. infectol.* [Internet]. 2017 Jun [consultado 10 Ago 2021] ; 34(3): 259-262. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300009>.

6. Guisha-Vergara, D F. Identificación de estreptococo beta hemolítico del grupo B y su relación con infecciones vaginales en embarazadas de 35 a 37 semanas de gestación 24 que asisten al control prenatal al Centro de Salud tipo a Pujilí. [Tesis, Internet] [Universidad Técnica de Ambato]2015 [citado 26 de julio del 2021]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/10784/1/GUISHA%20VERGARA%20DANIELA%20FERNANDA.pdf>
7. Ocampo-Córdova AG. Prueba de Estreptococo Beta Hemolítico del Grupo “B” (Agalactiae) en embarazadas de 35- 37 semanas del Centro Médico “Loja Salud”.Loja . [Tesis, Internet] [Universidad nacional de Loja] 2020. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/23395/1/Tesis%20AnaGabriela%20OcampoCordova.pdf.pdf>
8. López-Poveda KV, Zambrano-Macías EA. Prevalencia de Sepsis Neonatal en el servicio de la unidad de cuidados intensivos neonatales en un Hospital de Segundo nivel de la ciudad de Guayaquil [Tesis, Internet] [Universidad de Guayaquil] 2018. [citado 12 de julio del 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/11202/1/T-UCSG-PRE-MED-ENF-479.pdf>
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. "Microbiología médica [Internet]. España: Elsevier; 2014 [consultado 23 Julio 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/32691727/Microbiologia_Medica_de_Murray_7ma_Edicion
10. Serrano ES, Ruiz I, Alfonso DJ, Muñoz GA, Simeón GE. Infección tardía por estreptococo grupo B en gemelos nacidos mediante cesárea. Rev. Ana PD [Internet] 2015 [consultado 23 Julio 2021]; 82(1): 95-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.015>
11. Clarke C, O'Connor L, Carré-Skinner H et al. Desarrollo y evaluación del rendimiento de un ensayo de amplificación de la polimerasa recombinasa para la detección rápida de estreptococos del grupo B. Rev.BMC Microbiol [Internet] 2016 [consultado 24 Julio 2021];16:221. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0836-y>

12. De Luca C, Buono N, Santillo V, Licameli A, Straface G, Scambia G, De Santis M. Detección y manejo de la colonización materna con *Streptococcus agalactiae*: un estudio de cohorte italiano. Rev. J Matern Fetal Neonatal Med. [Internet] 2016 [consultado 24 Julio 2021];16 (221). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758622/>
13. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M., Caddy S, Castillo E y Senikas, V. Manejo de la bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo. Rev de obstetricia y ginecología de Canadá [Internet] 2012 [consultado 15 Ago 2021]; 34 (5):482-486. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S170121631635246X>
14. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Estimaciones de la carga de la enfermedad por estreptococos del grupo B en todo el mundo para mujeres embarazadas, mortinatos y niños. Rev Clin Infect Dis [Internet] 2017 [consultado 15 Ago 2021]; 34(5):65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5849940/>
15. Lawn JE, Bianchi JF, Russell NJ, et al. Enfermedad por estreptococos del grupo B en todo el mundo para mujeres embarazadas, mortinatos y niños: ¿por qué, qué y cómo realizar estimaciones?. Clin Infect Dis [Internet] 2017 [consultado 30 Ago 2021]; 34(5):65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5850012/>
16. Carro KC, Morse SA, Mietzner T, Miller S. "Microbiología médica" [Internet]. México: MC Graw Hill Interamericana; 2017 [consultado 23 Julio 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/43146188/Microbiolog%C3%ADa_m%C3%A9dica_27a_edici%C3%B3n_Traducci%C3%B3n
17. Nobbs AH, Jenkinson HF, Everett DB. Determinantes genéricos de la colonización e infección por *Streptococcus*. Rev. Infect Genet Evol. [Internet] 2015 [consultado 15 de Ag 2021]; 70:33-361. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246075/>

18. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Manejo de lactantes en riesgo de enfermedad por estreptococos del grupo B. Rev. Peds [Internet] 2019 [consultado 23 Julio 2021]; 144(2):1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1881>
19. Chinchilla-Calvo NM. *Streptococcus agalactiae*, detección y manejo intraparto. Rev Med Cos Cen. [Internet] 2016[consultado 23 Julio 2021];73(618):161-164. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/618/art32.pdf>
20. Roura LC. Obstetricia y medicina materno-fetal [Internet]. .2” Ed. Médica Panamericana, 2017 [consultado 30 de Ago 2021]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=AGh8rK1MmOsC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false pag 1213>
21. Larry Jameson AS, Fauci DL, Kasper SL, Hauser DL, Longo JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna, 20ed [consultado 30 Ago 2021] . Disponible: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2461>
22. Paz YL, Kailer D, Maor GS, Regev R, Fejgin MD, Shental TB. Resultados obstétricos y neonatales después de la rotura prematura de membranas en mujeres portadoras de estreptococos del grupo B. Rev. International journal of ginecología and Obst. [Internet] 2015 [consultado 05 de Sep 2021]; 129:13-16. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.024>
23. Elling R, Hufnagel M, de Zoysa A, Lander F, Zumstein K, Krueger M, Henneke P. Recurrencia sincrónica de la sepsis de aparición tardía por estreptococos del grupo B en gemelos. Academia Estadounidense de Pediatría. [Internet] 2014 [consultado 05 de Sep 2021]; 133 (5): 1388-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24709927/>
24. Le Doare K, Heath PT. Una descripción general de la epidemiología mundial del GBS. Rev. Vaccine [Internet] 2013 [consultado 05 de Sep. 2021]; 31(4):7-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973349/>

25. Hanna M, Noor A. Streptococcus Group B. StatPearls [Internet]. 2021[citado 10 Sep 2021]; 24-28. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985936/>
26. Ferrer-MR, Jiménez-NA, Vázquez A, Cedeño EM. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretérmino. MEDISAN [Internet]. 2020 Oct [consultado 2021 Sep 22]; 24(5): 962-981. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500962&lng=es.
27. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Draper D. Estratificación del riesgo de sepsis de inicio temprano en recién nacidos ≥ 34 semanas de gestación. Pediatrics.[Internet] 2014 [consultado 05 de Sep. 2021]; 133 (1): 30-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366992/>
28. Whidbey C, Harrell MI, Burnside K, Ngo L, Becraft AK, Iyer LM, Aravind L, Hitti J, Adams KM, Rajagopal L. Un pigmento hemolítico del estreptococo del grupo B permite la penetración bacteriana de la placenta humana. Rev. J. Exp. Med [Internet] [citado 19 Ago. 2021]; 210 (6): 1265-1281. Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.20122753>
29. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. Pediatrics. 2019[Internet] [citado 19 Ago. 2021];144(2):2019-1881. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285392/>
30. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiología de la enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B de inicio temprano y de inicio tardío en los Estados Unidos, 2006 a 2015 : vigilancia multiestatal de laboratorio y basada en la población . *JAMA Pediatr* [Internet] 2019 [citado 19 Ago. 2021]; 173 (3): 224–233. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2721003>

31. Toro-Moreno AC, Martínez-Sánchez LM, Restrepo-Arango M, Jaramillo-Jaramillo LI. *Streptococcus* spp. en el embarazo, patología y avances en su detección temprana. Rev. Peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2016 Abr [citado 20 Ago 2021]; 62(2):209-217 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200009&lng=es.
32. Comité de Microbiología de Salud Pública y Clínica de la Sociedad Estadounidense de Microbiología 2020. *Directrices para la detección y la identificación de Streptococcus del grupo B*. Sociedad Americana de Microbiología, Washington, DC. [Internet] 2021 [citado 08 Sep 2021]. Disponible: <https://asm.org/Guideline/Guidelines-for-the-Detection-and-Identification-of>
33. Shin JH, Pride DT. Comparación de tres pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y cultivo para la detección de *estreptococos* del grupo B en caldo de enriquecimiento. Revista AMS [Internet] 2019 [citado 05 Sep 2021]; 57 (6) . Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.01958-18>
34. Fontanals D, Cebollero A, Lloret M, Pons M. Detección rápida por dos técnicas de aglutinación de látex de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus* spp. directamente de la botella del hemocultivo positivo. Rev. Enfermedades infecciosas y microbiología clin. [Internet] 2011 [citado 05 Sep 2021]; 29(3):234-235. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-deteccion-rapida-por-dos-tecnicas-S0213005X10004398>
35. Iglesias Tamara, Cáceres Susana, Rey Gustavo, Rinsky Geraldine, Varela Gustavo, Mota María Inés et al . Desarrollo y ensayo de dos procedimientos para la detección rápida de *Streptococcus agalactiae* en exudados vaginorrectales. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2011 Jun [citado 2021 Sep 22] ; 27(2): 73-81. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902011000200003&lng=es.

36. Duque C, Marcela D, Gómez M, Carmona J, Cifuentes D, Gaviria A ,Hernández O. Evaluación de una técnica de PCR en tiempo real para determinar colonización por *Streptococcus agalactiae* en mujeres gestantes de Medellín que consultan en Dinámica . Rev.Infectio. [Internet]. 2019 [citado 2021 Sep 10] ; 22(1): 26-29. Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v22n1/0123-9392-inf-22-01-00026.pdf>
37. Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton BL, Revell P. La Sociedad Americana de Microbiología Proporciona 2020 Directrices para la detección e identificación de Grupo B *Streptococcus* . *J Clin Microbiol* . 2020; 59 (1): e01230-20. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7771461/>
38. Han MY, Xie C, Huang QQ, Wu QH, Deng QY, Xie TA, Liu YL, Li ZL, Zhong JH, Wang YC, Guo XGEvaluación del ensayo Xpert GBS y el ensayo Xpert GBS LB para la detección de *Streptococcus agalactiae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* . [Internet] 2021 Sep 6 [citado 10 A Sep 2021];;20(1):62. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34488790/>
39. Porta K, Rizzolo D. Prevención de infecciones por estreptococos del grupo B en recién nacidos. *Rev. JAAPA* [Internet] 2015 [citado 20 Ago 2021];28(3):24-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675327>
40. Carrillo-Ávila JA, Gutiérrez-Fernández J, González-Espín AI, García-Triviño E, Giménez-Lirola LG. Comparison of qPCR and culture methods for group B *Streptococcus* colonization detection in pregnant women: evaluation of a new qPCR assay. *BMC Infect Dis*. [Internet] 2018 [citado 10 Sep 2021];18(1):305. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976153/>
41. Delgado S, García F, Padilla B, Rodríguez JM, Romero B. Diagnóstico microbiológico de la infección bacteriana asociada al parto y al puerperio 2015. [Internet] .2” Ed. SEIMC, 2015 [consultado 20 de Sep 2021]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia54.pdf>

42. Cantey JB, Baldrige C, Jamison R, Shanley LA. Sepsis por Streptococcus del grupo B de aparición tardía y muy tardía: ¿lo mismo? *World J Pediatr* . [Internet] 2014 [citado 10 Sep 2021]; **10** (1): 24-28. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464660/>
43. Money D, Allen VM. INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can.* [Internet] 2013 [citado 10 Sep 2021]; 35(10):939-948. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165063/>
44. Liakopoulou-Tsitsipi T, Vlahos NF, Papaevangelou V, Soldatou A. Poor Adherence to the Screening-Based Strategy of Group B Streptococcus Despite Colonization of Pregnant Women in Greece. *Pathogens*. [Internet] 2021 [citado 10 Sep 2021]; 1;10(4):418. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915970/>
45. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Moller JK. Risk-based approach versus culture-based screening for identification of group B streptococci among women in labor. *Int J Gynaecol Obstet.* [Internet] 2019 [citado 10 Sep 2021]; 144(2):187-191. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467848/>
46. Salano CL, Osoti A, Njeri MA. Prevalencia, patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos, serotipos y factores de riesgo para aislamientos rectovaginales de estreptococo del grupo B entre mujeres embarazadas en el Hosp Nacional Kenyatta, Kenia; un estudio transversal. *BMC Infect Dis* [Internet] 2020 [citado 10 Sep 2021]; **20**: 471-2334 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05035-1>
47. Berikopoulou MM, Pana A, Vlahos NF, Papaevangelou V. Screening-Based Strategy of Group B Streptococcus Despite Colonization of Pregnant Women .*May Cli.* . [Internet] 2021 [citado 10 Sep 2021]; 1;10(4):418. Disponible en: [10.3390/pathogens1004418](https://doi.org/10.3390/pathogens1004418).
48. Allen VM, Yudin MH. No. 276-Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* [Internet] 2018 [citado 10 Sep 2021]; 40(2):181-186. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447722/>

49. Zhu Y, Huang J, Lin XZ, Chen C. Group B Streptococcus Colonization in Late Pregnancy and Invasive Infection in Neonates in China: A Population-Based 3-Year Study. *Neonatology*. [Internet] 2019 [citado 10 Sep 2021];115(4):301-309. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808831/>
50. Berardi A., Rossi C., Creti R., China M., Gherardi G., Venturelli C. Colonización por estreptococos del grupo B en 160 parejas madre-bebé: un estudio de cohorte prospectivo. *J Pediatr*. [Internet] 2013 [citado 10 Sep 2021];163 (4) : 1099–1104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866714/>
51. Kumar R., Kumari A, Kumari A, Verma, N. (2017. Evaluación de factores perinatales en sepsis neonatal en centro terciario. *Revista internacional de reproducción, anticoncepción, obstetricia y ginecología*. [Internet] 2017 [citado 10 Sep 2021]; 6 (11): 4981-4986. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA534839019&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=23201770&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E298d3940>
52. Pintye J, Saltzman B, Lobo E , Crowell CS. Factores de riesgo para la enfermedad por estreptococos del grupo B de aparición tardía antes y después de la implementación del cribado universal y la profilaxis antibiótica intraparto. *J Pediatric Infect Dis Soc*. [Internet] 2016 [citado 10 Sep 2021]; 5 (4): 431 – 438. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501472/>
53. Hamdan L, Vandekar S, Spieker AJ, Rahman H, Ndi D, Shekarabi E et al. Tendencias epidemiológicas de las diferencias raciales en la enfermedad por estreptococo del grupo B de inicio temprano y tardío en Tennessee.. *Clin Infect Dis*. [Internet] 2020 [citado 10 Sep 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031511/>
54. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P. et al. Infecciones invasivas neonatales por estreptococo del grupo B, Francia 2007-2012. *Clin Microbiol Infect*. [Internet] 2015 [citado 10 Sep 2021]; 21 (10): 910-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055414/>

55. Dangor Z, Lala SG, Cutland CL, Koen A, Jose L, Nakwa F, Ramdin T, Fredericks J, Wadula J, Madhi SA. Carga de la enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B y secuelas neurológicas tempranas en lactantes sudafricanos. *Plos one*. [Internet] 2015 [citado 19 Ago 2021]; 10 (4): 0123014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4388823/>
56. Nicolini G, Borellini M, Loizzo V, Creti R, Memo L, Berardi A. Enfermedad de aparición tardía por estreptococos del grupo B, leche materna contaminada y madres persistentemente negativas para GBS: informe de 3 casos. *BMC Pediatr*. [Internet] 2018 [citado 10 Sep 2021]; 18 (1): 214. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1192-x>
57. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. El impacto de los factores ambientales y genéticos en la sepsis neonatal de inicio tardío. *J Pediatr* . . [Internet] 2011 [citado 19 Ago 2021]; **158** : 234–238. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850766/>
58. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, Cooper T, Sparks RC, Baker CJ, Shah PE. Resultados a largo plazo de la meningitis estreptocócica del grupo B. *Pediatrics* [Internet] 2012 [citado 20 Ago 2021]; 30 (1): 8-15 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689869/>
59. Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, Afset JE, Andersen GL, Vik T. Incidence of invasive Group B Streptococcal infection and the risk of infant death and cerebral palsy: a Norwegian Cohort Study. *Pediatr Res*. [Internet] 2021 [citado 19 Ago. 2021];89(6):1541-1548. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726797/>
60. Choi SY, Kim JW, Ko JW, Lee YS, Chang YP. Patrones de lesión isquémica en imágenes cerebrales en meningitis por estreptococo del grupo B neonatal. *Korean J Pediatr*. [Internet] 2016 [citado 19 Ago 2021]; 61 (8): 245-252. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6107402/>
61. Nakwa-Firdose L, Lala-Sanjay G, Madhi-Shabir A, Dangor-Ziyaad M, Neurodevelopmental Impairment at 1 Year of Age in Infants With Previous Invasive

Group B Streptococcal Sepsis and Meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. [Internet] 2020 [citado 19 Ago 2021]; 39(9): 794-798 Disponible: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/09000/Neurodevelopmental_Impairment_at_1_Year_of_Age_in.6.aspx%20Nakwa%20et%20al

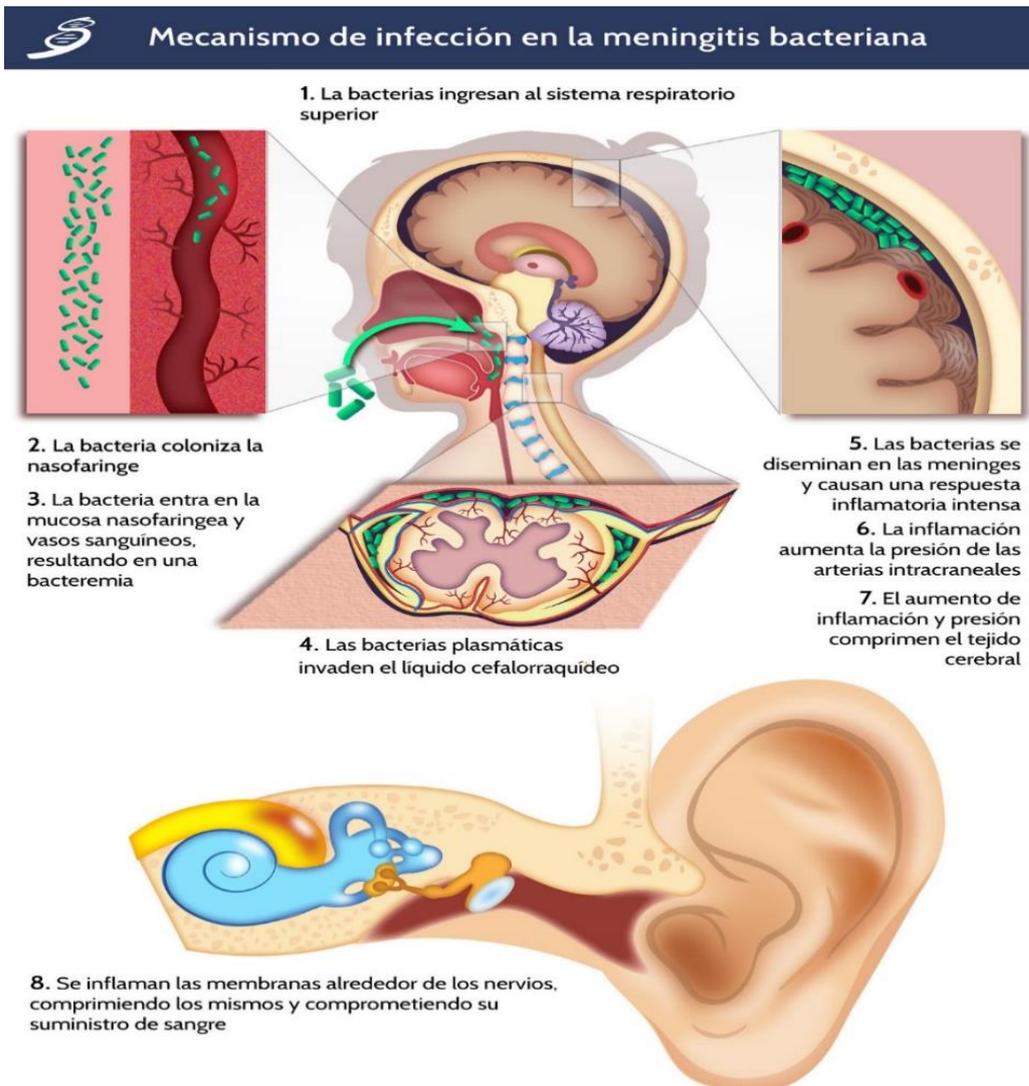
- 62.** Puhó E, Van Kassel MN, Gonçalves BP, de Gier B, Procter SR, Paul P et al. Mortalidad, alteraciones del desarrollo neurológico y resultados económicos después de la enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B en la primera infancia en Dinamarca y los Países Bajos: un estudio de cohorte nacional emparejado. *Lancet Child Adolesc Health*. [Internet] 2021 [citado 19 Ago 2021]; 5 (6): 398-407. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8131199/>
- 63.** Moon CJ, Kwon TH, Lee KS, Lee HS. Sepsis neonatal recurrente y lesión progresiva de la sustancia blanca en un recién nacido prematuro con cultivo positivo para estreptococo del grupo B: reporte de un caso. *Medicina (Baltimore)*. [Internet] 2021 [citado 19 Ago 2021]; 100 (25): e26387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8238304/>
- 64.** Kohli-Lynch M, Russell NJ, Seale AC, Dangor Z, Tann CJ, Baker CJ et al. Deterioro del neurodesarrollo en niños después del grupo B enfermedad estreptocócica en todo el mundo: revisión sistemática y metaanálisis. *Clin. Infectar*. [Internet] 2017 [citado 19 Ago. 2021]; 6(65):190-199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117331/>
- 65.** Nielsen SY, Moller JK, Khalil MR. A comparison of GenomEra® GBS PCR and GeneXpert® GBS PCR assays with culture of GBS performed with and without broth pre-enrichment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [Internet] 2020 [citado 19 Ago 2021]; 39(10):1945-1950. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535806/>
- 66.** Aila N, Tency I, Claeys G, Saelens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparación de diferentes técnicas de muestreo y de diferentes métodos de cultivo para la detección de portadores de estreptococos del grupo B en mujeres embarazadas. *BMC Infect Dis*

- [Internet] 2016 [citado 19 Ago 2021];10 (1): 285. Disponible en: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-285>
67. Maldonado N, Robledoa C, Robledoa R, La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infectio*. [Internet] 2018 [citado 19 Ago 2021]; ; 22(1): 35-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v22n1/0123-9392-inf-22-01-00035.pdf>
68. Ge MC, Kuo AJ, Liu KL, Wen YH, Chia JH, Chang PY, et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. [Internet] 2016 [citado 19 Ago 2021]; S1684-1182(16)30063-9. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27426930/>
69. Legarraga P, Moraga M, Lam M. Impacto de la espectrometría de masas por MALDI-TOF MS en la identificación rápida de bacterias aeróbicas y anaeróbicas de importancia clínica. *Rev. Chil infectología*. [Internet] 2013 [citado 19 Ago. 2021];30(2):140–6 Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200004
70. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC. Prospective Evaluation of a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry System in a Hospital Clinical Microbiology Laboratory for Identification of Bacteria and Yeasts: a Bench-by-Bench Study for Assessing the Impact on Ti. *J Clin Microbiol* [Internet] 2012[citado 19 Ago. 2021];50(10):3301– 8. Disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.01405-12>
71. Miller SA, Deak E, Humphries R. 2015. Comparison of the AmpliVue, BD Max System, and *illumigene* molecular assays for detection of group B *Streptococcus* in antenatal screening specimens. *J Clin Microbiol*[Internet] 2021 [citado 19 Ago 2021]; 53:1938–1941: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7497322/>

72. García P, Allende F, Legarraga P, Huilcaman M, Solari S. Identificación bacteriana basada en el espectro de masas de proteínas: Una nueva mirada a la microbiología del siglo XXI. *Rev. Lab e Inf.* [Internet] 2012 [citado 19 Ago 2021]; 29 (3): 263-272. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v29n3/art03.pdf>
73. Andreassen T, Kjolseth Moller J, Rohi Khalil M. Comparación de los ensayos BD MAX GBS y GenomEra GBS para la detección rápida por PCR intraparto del transporte vaginal de estreptococos del grupo B. *Plos one.* [Internet] 2019 [citado 19 Ago 2021]; 14 (4): 215-314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6467400/>
74. OMS. Necesidad urgente de vacunas para prevenir la infección letal por estreptococo del grupo B. [Internet] 2021 [citado 19 Noviembre 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/02-11-2021-urgent-need-for-vaccine-to-prevent-deadly-group-b-streptococcus>

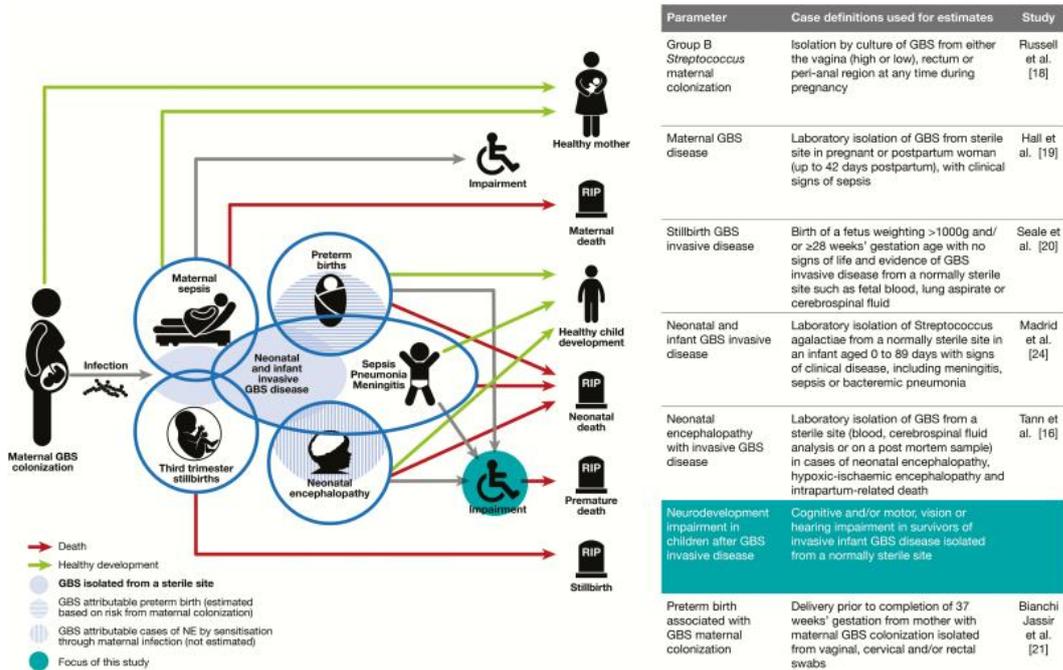
ANEXOS

Anexo 1. Fisiología de EGB neonatal.



Adaptado de: Med-Legal Exhibits editors. Bacterial Meningitis Item # O8039_03X. Golgeon Group Inc-Med-Legal Exhibits [2008] disponible en: http://www.medicalexhibits.com/details.php?return=exhibits&exhibit=O8039_03X&type=exhibit&searchfor= [revisado enero 2019]

Anexo 2. Deterioro del neurodesarrollo después de la enfermedad por estreptococos del grupo B (GBS) en el esquema de la enfermedad del EGB.



Anexo 3. Algoritmo de las pruebas microbiológicas para cribado de estreptococos del grupo B en embarazadas.

