

Vargas Mosso, María Elena¹
 Fraga Pérez, Javier¹
 Reyes Gómez, Ulises²
 Reyes Hernández, Katy Lizeth³
 Reyes Hernández, Manuel Ulises²
 Virgen Ortega, César²

Estreptococo del grupo b, hacia una nueva vacuna en el embarazo y su protección a los neonatos

Group b streptococcus, towards a new vaccine in pregnancy and its protection of neonates

Fecha de aceptación: julio 2024

Resumen

En todo el mundo, alrededor de 15% de las embarazadas, casi 20 millones al año, son portadoras en la vagina (normalmente sin síntomas) de la bacteria estreptococo del grupo b (EGB) o *Streptococcus agalactiae*. Se puede transmitir de la madre al feto en el útero, o al recién nacido durante el parto. Actualmente la profilaxis antibiótica administrada a la mujer durante el parto es el principal medio para prevenir la enfermedad en los recién nacidos, si se detecta la bacteria durante el embarazo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho un llamado a trabajar en una vacuna específica que se aplique a la madre, dicha vacuna evitaría la mayoría de las muertes prenatales, partos prematuros o enfermedad asociados a este agente infeccioso.

Palabras clave: efecto capullo, estreptococo del grupo b (EGB), vacuna GBS6, prevención.

Abstract

About 15% of pregnant women worldwide, almost 20 million a year, carry the bacteria group b streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* in their vagina, usually without symptoms. It can be transmitted from the pregnant woman to the fetus in the womb, or to the newborn during delivery. Currently, antibiotic prophylaxis given to the woman during delivery is the main means of preventing disease in newborns, if the bacteria is detected during pregnancy. The World Health Organization (WHO) has called for work on a specific vaccine, applicable to the mother, which would prevent most prenatal deaths, premature births or diseases associated with this infectious agent.

Keywords: cocoon effect, group b streptococcus (GBS), GBS6 vaccine, prevention.

Introducción

La carga mundial de la infección por estreptococo del grupo b es mucho mayor de lo que se había reconocido hasta ahora, ya que está relacionada con más de medio millón de nacimientos prematuros al año, además de que provoca casi 100 mil muertes de recién nacidos, al menos 46 mil muertes prenatales y una importante discapacidad a largo plazo.¹ Aunque la bacteria es inofensiva para la mayoría de las mujeres embarazadas que la portan, puede ser extremadamente grave cuando pasa a los bebés durante el embarazo, el parto o las primeras semanas de vida de éstos.¹ El estreptococo del grupo b (EGB), también conocido como *Streptococcus agalactiae*, es una de las principales causas de infección posparto y sepsis neonatal. El EGB se asocia a infección posparto y como la causa más común de sepsis

neonatal. Más recientemente, numerosas series lo han descrito como causa de infección en adultos no embarazadas.²

Los organismos del EGB colonizan la vagina, el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio superior en personas sanas (no sólo mujeres) en 15 a 45%; en los ancianos frágiles la infección por EGB está fuertemente relacionada con la insuficiencia cardíaca congestiva; en mujeres jóvenes de mediana edad se asocia con diabetes;³ los recién nacidos pueden adquirir el organismo verticalmente en el útero o desde el tracto genital materno durante el parto. Aunque la tasa de transmisión de madres colonizadas a recién nacidos por vía vaginal es aproximadamente de 50%, la enfermedad invasiva por EGB se desarrolla sólo en 1 a 2% de los recién nacidos colonizados.³ Por esta razón, en muchos países se

¹ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital de Alta Especialidad, Issste, Morelia, Michoacán

² Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

³ Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí

Correspondencia: Dra María Elena Vargas Mosso
 Hospital de Alta Especialidad, Servicio de Infectología Pediátrica, Issste, Morelia, Michoacán.

Dirección electrónica: elena_mosso98@outlook.com y/o reyes_gu@yahoo.com

realiza de forma sistemática un cribado de EGB en el tercer trimestre, y en los casos positivos se administra profilaxis antibiótica. Esta profilaxis tiene una eficacia superior a 80% en la prevención de la enfermedad invasora de inicio precoz, en la primera semana de vida, pero no es tan eficaz para prevenir la enfermedad de comienzo tardío (de siete a 89 días).⁴

Es importante destacar que la mayor carga de EGB se encuentra en los países de ingresos bajos y medios, donde el cribado y la administración intraparto de antibióticos son más difíciles de aplicar, por lo que es de máxima urgencia contar con una vacuna.⁵⁻⁷

Epidemiología

En diversos estudios se estima que la carga anual mundial de enfermedad atribuible a EGB es de 46·200 muertes fetales, 40·500 casos de enfermedad invasora materna, 231·800 casos de enfermedad por EGB de inicio neonatal precoz y 162·200 casos de enfermedad de comienzo tardío.⁴

En 2020 se calculó que había 20 millones de mujeres embarazadas con colonización rectovaginal por estreptococo del grupo B en todo el mundo, y que 500 mil casos de enfermedad EGB ocurrieron en recién nacidos dentro de los tres meses posteriores al nacimiento. Si bien la mayoría de los subgrupos con EGB tenían un riesgo elevado de epilepsia en la niñez avanzada, la asociación fue mayor entre los niños, los bebés prematuros y los bebés nacidos de madres de bajos ingresos. El papel de los estreptococos del grupo B en el mundo en desarrollo no está bien definido. Sin embargo, en un metaanálisis de la enfermedad en 53 países publicado en 2017 mostró una incidencia combinada de enfermedad por EGB invasiva de 0.49 por mil nacidos vivos.³ En dicho metaanálisis también se cuantificó que la incidencia de la enfermedad por EGB de aparición temprana era de 0.41 por mil nacimientos, y la incidencia de la enfermedad por EGB de aparición tardía era de 0.26 por mil nacimientos.⁵ Las tasas de embarazo y los serotipos en las mujeres de los países subdesarrollados son similares a los observados en el mundo industrial.

Las infecciones más comunes por estreptococo del grupo B entre personas adultas no embarazadas incluyen infecciones del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones de la piel y los huesos. La tasa de casos graves de enfermedad por estreptococo del grupo B aumenta con la edad. En promedio, morirá uno de cada 20 personas adultas no embarazadas que tengan una infección grave por estreptococo del grupo B. La edad media de los pacientes adultos con infección por EGB es de 64 años.^{5,6}

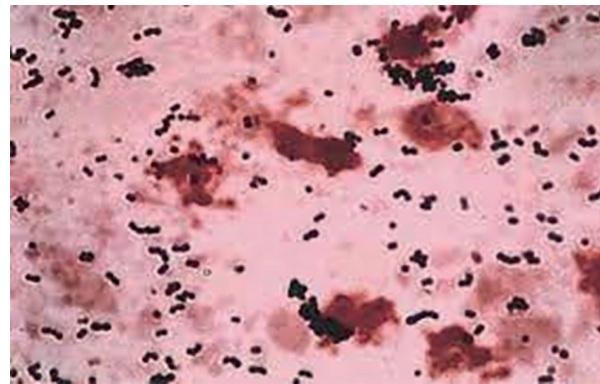
Agente etiológico

Streptococcus agalactiae, o estreptococo β -hemolítico del grupo B (EGB), es un coco gram positivo, catalasa y oxidasa negativo, anaerobio facultativo, que se presenta formando cadenas de longitud variable. El EGB puede crecer en medios simples, aunque los medios suplementados con sangre o suero favorecen su crecimiento. Tras 18 a 24 horas de incubación en agar sangre, las colonias son de unos 2 mm de diámetro, lisas y rodeadas por un halo de β -hemólisis,

aunque existen algunas cepas no hemolíticas (figura 1). El empleo de medios selectivos favorece la recuperación del EGB. Como agentes selectivos se emplean gentamicina, ácido nalidíxico, colistina o cristal violeta. Además del antígeno polisacárido común que le caracteriza como perteneciente al grupo B de Lancefield, el EGB presenta antígenos polisacáridos específicos y antígenos proteicos, que permiten su clasificación en serotipos.²

Los estreptococos del grupo B contienen en su cápsula polisacáridos (CPS), que son determinantes importantes de virulencia. Se han identificado 10 polisacáridos capsulares, seis de los cuales están asociados a cepas que causan 98% de los casos de enfermedad invasora en lactantes. Diversos estudios seroepidemiológicos han demostrado que la presencia de anticuerpos específicos frente a estos polisacáridos, transferidos a través de la placenta, reducen el riesgo de enfermedad invasora por EGB de serotipo homotípico en las primeras semanas de vida.^{4,7-12}

Figura 1.
Estreptococo del grupo B (tinción de gram)



Cuadro clínico

La enfermedad neonatal por EGB se divide en enfermedad temprana y tardía. La sepsis neonatal temprana por EGB a menudo se presenta dentro de las 24 horas posteriores al parto, pero puede manifestarse hasta siete días después.¹⁰ No hay características clínicas específicas que diferencien la enfermedad temprana por EGB de las infecciones causadas por otros patógenos. La neumonía con bacteriemia es común, mientras que la meningitis es menos probable. La sepsis neonatal tardía por EGB se define como una infección que se presenta entre una semana después del parto y los tres meses de edad. La enfermedad tardía con frecuencia involucra EGB serotipo III, típicamente caracterizado por bacteriemia y meningitis.⁷ La neumonía por EGB es poco habitual. En adultos mayores con diabetes o con una variedad de déficits neurológicos, su presentación es la misma que la de cualquier neumonía bacteriana (fiebre, dificultad para respirar, dolor torácico, dolor pleurítico, tos).^{7,8}

La meningitis por EGB suele estar restringida a los recién nacidos. En los adultos la meningitis por EGB se asocia con una variedad de anomalías anatómicas que son complicaciones de la neurocirugía. Las manifestaciones comunes incluyen fiebre, dolor de cabeza, rigidez de nuca

y confusión. En pacientes con bacteriemia por EGB, normalmente no se puede identificar la fuente de la infección del torrente sanguíneo. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, malestar general, confusión, dolor torácico, dificultad para respirar, mialgia y artralgia. La infección por EGB también puede provocar infecciones de la piel y de los tejidos blandos, úlceras de decúbito y colonización de los pies en pacientes con diabetes. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, malestar general, dolor localizado y celulitis, también pueden ocurrir osteomielitis, artritis y discitis. En las manifestaciones comunes se observan fiebre, malestar general, dolor localizado, celulitis, artralgia, artritis y debilidad; la corioamnionitis, la endometritis y las infecciones del tracto urinario (que van desde bacteriuria asintomática hasta cistitis y pielonefritis con bacteriemia) pueden causar fiebre, disuria, dolor en el flanco y dolor pélvico.^{3,5,8}

Diagnóstico

La ausencia de anticuerpos contra el EGB en los lactantes es un factor de riesgo de infección. Dado que los anticuerpos contra el EGB brindan protección contra enfermedades en modelos animales, existe un interés constante en la vacunación como método para reducir la incidencia de la colonización por EGB en mujeres sanas.⁹ Para las mujeres embarazadas, los hisopos vaginales y rectales deben obtenerse a las 36 y 37 semanas de gestación.⁸ Se utiliza un solo hisopo para el cultivo. La tinción de gram de una muestra apropiada es una primera prueba útil porque puede revelar una infección estreptocócica temprana. El aislamiento de los estreptococos del grupo B de la sangre, el líquido cefalorraquídeo y/o un sitio de supuración local es el único método para diagnosticar la infección invasiva por EGB. El antígeno EGB se puede detectar en la sangre, el líquido cefalorraquídeo y/o la orina y puede ayudar en el diagnóstico en determinadas circunstancias y de acuerdo con el cuadro clínico del paciente.⁸⁻¹⁰

Prevención

El enfoque actual para prevenir la infección por EGB durante el embarazo requiere profilaxis antimicrobiana intraparto en mujeres a término que tienen evidencia de cultivo de infección reciente por EGB vaginal o rectal. Mujeres sin un estado conocido de EGB que dan a luz antes de las 37 semanas de gestación con ruptura prematura de las membranas o la fiebre intraparto también son candidatas para la profilaxis antimicrobiana intraparto.¹¹ La administración de penicilina o ampicilina es la primera forma de abordar estos casos. La clindamicina y la eritromicina solían ser el estándar en personas con alergia a la penicilina, pero los estreptococos del grupo B ya no siempre son sensibles a estos dos fármacos. Debido a la creciente resistencia a la clindamicina y la eritromicina,⁹ la vancomicina ahora es el agente de elección para las mujeres embarazadas con alergia de alto riesgo a la penicilina.¹¹

La vacuna capsular conjugada de polisacárido GBS6 se diseñó en 2019 utilizando datos de vigilancia obtenidos

mediante la secuenciación del genoma completo de una colección global de aislados de EGB recientemente recuperados, responsables de la enfermedad neonatal invasiva por EGB. Se aislaron polisacáridos capsulares, se oxidaron usando peryodato de sodio y se conjugaron con CRM197 mediante aminación reductora en dimetilsulfóxido.^{12,13} El 20 de julio de 2023 se publicaron los resultados de un ensayo clínico con una vacuna frente al estreptococo del grupo B (EGB) en mujeres embarazadas.^{4,13,15} Este estudio presentó los resultados obtenidos con la administración a mujeres embarazadas de una vacuna conjugada hexavalente (GBS6) y el paso transplacentario de anticuerpos anti-CPS (capsula) a sus recién nacidos. Se trata de un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado, controlado con placebo, en el que se incluyó a embarazadas sanas de 18 a 40 años, que fueron asignadas para recibir una única dosis de 5 µg, 10 µg o 20 µg por serotipo de la vacuna hexavalente GBS6 con o sin fosfato de aluminio (ALPO4) o placebo. Además, de forma paralela, se realizó un estudio seroepidemiológico para determinar los niveles protectores de IgG anti-CPS asociados a una reducción del riesgo de enfermedad invasora por EGB en lactantes durante los primeros 89 días de vida.¹³⁻¹⁵ La incidencia de eventos adversos y de eventos adversos graves fue similar en todos los grupos del ensayo, tanto para las madres como para los bebés. Se observaron más reacciones locales en los grupos que recibieron GBS6 que contenía fosfato de aluminio. Entre los neonatos, los eventos adversos graves más comunes fueron anomalías congénitas menores (hernia umbilical y melanocitosis dérmica congénita).

La vacuna GBS6 indujo respuestas de anticuerpos maternos a todos los serotipos, con proporciones de anticuerpos materno-infantiles de aproximadamente 0.4 a 1.3, según la dosis. El porcentaje de lactantes con concentraciones de IgG anti-CPS superiores a 0.184 µg por mililitro varió según el serotipo y la formulación, y entre 57 y 97% de los lactantes tuvieron una serorrespuesta a la formulación más inmunogénica. Los investigadores concluyen que la vacuna GBS6 administrada a mujeres embarazadas induce una respuesta de anticuerpos que son transferidos a los recién nacidos, en quienes alcanzan niveles protectores frente al riesgo de desarrollar enfermedad invasora por estreptococo del grupo B.¹⁵

La vacunación materna contra EGB podría tener un gran efecto en la morbilidad y mortalidad infantil. En todo el mundo, es probable que una vacuna materna contra el EGB a precios razonables sea una intervención rentable.¹⁵

Las estimaciones sugieren que si la vacunación contra el EGB llegara a más del 70% de las mujeres embarazadas, se podrían evitar más de 50 mil muertes cada año relacionadas con el EGB, se podría prevenir la enfermedad neonatal, especialmente la infección de inicio tardío, así como más de 170 mil nacimientos prematuros.

La aplicación de la vacuna evitaría la necesidad de realizar el cribado microbiológico durante el embarazo y la administración de antibióticos durante el parto, situaciones ambas no siempre disponibles, especialmente en países de bajo índice de desarrollo.

Aunque están en proceso varias vacunas contra la enfermedad invasora por EGB, es necesario contar con más estudios nacionales e internacionales que permitan adecuar las decisiones de financiación y aplicación de esta vacuna en México y otros países del mundo.

Referencias

1. "Necesidad urgente de vacunas para prevenir la infección letal por estreptococo del grupo B". Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/02-11-2021-urgent-need-for-vaccine-to-prevent-deadly-group-b-streptococcus>.
2. Woods, J., "Infecciones por estreptococo del grupo B", 21 de abril de 2021. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/229091-overview#a4>.
3. Edwards, M.S. y Baker, C.J., "*Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus)". En Mandell GL, Bennett JE y Dolin R (eds.), *Principles and practice of infectious diseases*, 4ª ed., Nueva York, Churchill Livingstone, 1995, pp. 1835-1845.
4. Comité Asesor de Vacunas, "Avanza la investigación de una vacuna frente a estreptococo B en embarazadas", 27 de agosto de 2023. Disponible en: <https://vacuna-saep.org/profesionales/noticias/estreptococo-B-vacuna-investigacion>.
5. CDC, "Estreptococo del grupo B", 18 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/groupbstrep/about/fast-facts-sp.html#:~:text=La%20tasa%20de%20casos%20graves,por%20estreptococo%20del%20grupo%20B>.
6. François Watkins, L.K., McGee, L., Schrag, S.J., Beall, B., Jain, J.H., Pondo, T. *et al.*, "Epidemiología de las infecciones estreptocócicas invasivas del grupo B entre adultos no embarazadas en los Estados Unidos, 2008-2016", *Médico Interno de JAMA*, 1 de abril de 2019, 179 (4):479-488. Disponible en: QxMD MEDLINE.
7. Madrid, L., Seale, A.C., Kohli-Lynch, M., Edmond, K.M., Lawn, J.E., Heath, P.T. *et al.*, "Incidencia y serotipos de la enfermedad estreptocócica del grupo B infantil en todo el mundo: revisión sistemática y metanálisis", *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (suplemento 2): S160-S172. Disponible en: QxMD MEDLINE.
8. Raabe, V.N. y Shane, A.L., "Estreptococos del grupo B (*Streptococcus agalactiae*)", *Espectro de Microbiol*, 7 de marzo de 2019. Disponible en: QxMD MEDLINE.
9. Schrag, S.J. y Verani, J.R., "Profilaxis antibiótica intra-parto para la prevención de la enfermedad perinatal por estreptococos del grupo B: experiencia en los Estados Unidos e implicaciones para una posible vacuna contra los estreptococos del grupo B", *Vacuna*, 28 de agosto de 2013, 31 (suplemento 4): D20-26. Disponible en: QxMD MEDLINE.
10. Virranniemi, M., Raudaskoski, T., Haapsamo, M., Kaupila, J., Renko, M., Peltola, J. *et al.*, "El efecto del intervalo entre la detección y el parto sobre la sensibilidad del cultivo al final del embarazo en la predicción de la colonización por estreptococos del grupo B en el parto: un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 18 de abril de 2019, 4: 494-499. Disponible en: QxMD MEDLINE.
11. "Prevención de la enfermedad de aparición temprana por estreptococos del grupo B en recién nacidos: opinión del Comité ACOG, número 797", *Obstet Gynecol*, 2020, 2: e51-e72. Disponible en: QxMD MEDLINE.
12. Paul, P. *et al.*, "20 million pregnant women with group B streptococcus carriage: consequences, challenges, and opportunities for prevention", *Curr Opin Pediatr*, 2023, 35: 223-230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36749143/>.
13. Buurman, E. y Timofeyeva, Y., "Una nueva vacuna conjugada de polisacárido capsular hexavalente (GBS6) para la prevención de infecciones estreptocócicas neonatales del grupo B mediante inmunización materna". Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778554/>.
14. Procter, S.R., "Maternal immunisation against group B streptococcus: a global analysis of health impact and cost-effectiveness". Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917564/>.
15. Madhi, S.A., "Potential for maternally administered vaccine for infant group B streptococcus", *N Engl J Med*, 2023, 389: 215-227. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116045>.