

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE EN ADULTOS NO GESTANTES. ANÁLISIS DE 10 AÑOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE IN NON-PREGNANT ADULTS. ANALYSIS OF 10 YEARS IN A UNIVERSITY HOSPITAL.

María Aldana Cometto^{1,4}, Ana María Gasparotto², Mercedes Navarro², Marta Rocchí², Aida Monterisi³,
María Itati Soliani¹, Sheila Arce Romero¹, Ana Valeria Ocaña Carrizo².

1 Bioquímica Concurrente, Dpto. Bacteriología, Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

2 Bioquímica Especialista en Bacteriología, Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

3 Jefa de Servicio, Bioquímica Especialista en Bacteriología, Dpto. Bacteriología, Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

4 Email de contacto: mac_aldana@hotmail.com

Resumen:

Introducción: Streptococcus agalactiae (SGB) es un reconocido patógeno asociado a infecciones en recién nacidos y lactantes pequeños, en mujeres gestantes y en puérperas. En los últimos años se ha observado un incremento de infecciones por este agente en pacientes adultos no gestantes, siendo más frecuentes en mayores de 65 años y con alguna comorbilidad. **Métodos:** estudio retrospectivo y observacional de muestras de pacientes adultos no gestantes analizadas en el laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba, desde enero de 2008 a diciembre de 2017. Se analizó edad y sexo de los pacientes, comorbilidades y tipo de muestra. **Resultados:** El total de muestras positivas fue de 187, 91 (49%) correspondieron a mujeres y 96 (51%) a varones. La edad media fue de 67 años. De las muestras, orina fue la prevalente con 90 aislamientos (48.1%), seguidas de sangre con 39 (20.8%) y piel y partes blandas con 38 (20.3%). De los 187 adultos, 177 (95%) presentaron al menos una comorbilidad, siendo la más frecuente diabetes, seguida de neoplasias. Sólo 10 (5%) no presentaron comorbilidades. **Conclusión:** Los hallazgos en nuestro trabajo, como así también los publicados por diversos autores, ponen en evidencia la necesidad de considerar a Streptococcus agalactiae no sólo un patógeno de neonatos y embarazadas, sino también de pacientes adultos mayores y con diferentes comorbilidades, en especial aquellos que padecen DBT o neoplasias.

Palabras clave: streptococcus agalactiae; infecciones estreptocócicas; inmunosupresión; bacteriemia; comorbilidad.

Abstract:

Introduction: Streptococcus agalactiae (GBS) is a recognized pathogen associated with infections in newborns and small infants, pregnant women, and puerperal women. In recent years there has been an increase in infections by this agent in non-pregnant adult patients, being more frequent in people over 65 years of age and with some comorbidity. **Methods:** retrospective and observational study of samples from non-pregnant adult patients analyzed in the Bacteriology Laboratory of the Hospital Nacional de Clínicas of the city of Córdoba, from January 2008 to December 2017. Age and sex of the patients, comorbidities, and type of sample were analyzed shows. **Results:** The total of positive samples was 187, 91 (49%) corresponded to women and 96 (51%) to men. The average age was 67 years. Of the samples, urine was the prevalent one with 90 isolates (48.1%), followed by blood with 39 (20.8%) and skin and soft tissues with 38 (20.3%). Of the 187 adults, 177 (95%) had at least one comorbidity, the most frequent being diabetes, followed by neoplasms. Only 10 (5%) did not present comorbidities. **Conclusion:** The findings in our work, as well as those published by various authors, show the need to consider Streptococcus agalactiae not only a pathogen of neonates and pregnant women, but also of elderly patients with different comorbidities, especially those who suffer from DBT or neoplasia.

Keywords: streptococcus agalactiae; streptococcal infections; immunosuppression; bacteremia; comorbidity.



Introducción

SGB es un coco gram positivo, catalasa y oxidasa negativo, anaerobio facultativo, que forma cadenas de longitud variable. Fue identificado como patógeno humano por primera vez por Fry en el año 1938, el cual describió tres casos de sepsis puerperal mortal. Forma parte de la microbiota intestinal colonizando de forma intermitente el área perineal y el tracto genitourinario¹. En mujeres jóvenes, la portación es más frecuente en la primera etapa del ciclo menstrual. Desde la década de 1970, es el patógeno predominante como causa de septicemia y meningitis en recién nacidos y lactantes pequeños², dado que el canal de parto es la principal vía de transmisión. Esto se debe a la colonización vaginal y anorrectal de las embarazadas, aunque también puede producirse por infección intrauterina o adquisición nosocomial post parto. En las madres, produce infecciones intrauterinas, endometritis, fiebre post parto e infecciones urinarias³. La virulencia de SGB depende tanto de las moléculas de la superficie capsular como del ácido siálico y de la expresión de la betahemolisina⁴, una potente citotoxina. Además del antígeno polisacárido común que lo caracteriza como perteneciente al grupo B de Lancefield, *S. agalactiae* presenta antígenos polisacáridos específicos y antígenos proteicos que permiten su clasificación en serotipos. Conocer los serotipos predominantes determina su epidemiología, ya que éstos tienen diferentes propiedades de virulencia y causan menor o mayor morbimortalidad⁵. Los factores de virulencia, la alteración de sus principales reservorios y la interacción con el sistema inmune del huésped, podrían ser las causas de enfermedades invasivas por parte de este microorganismo⁶. En los últimos años se ha observado un incremento de infecciones por SGB en pacientes adultos no gestantes. Éstas se presentan con mayor frecuencia en individuos mayores a 65 años o con alguna patología de base como diabetes (DBT), cáncer, alteraciones neurológicas y alcoholismo entre otras^{7,8}. Con respecto a los síndromes clínicos causados por SGB en adultos no gestantes, el espectro de infección es bastante amplio prevaleciendo bacteriemia primaria seguida de infecciones de piel y partes blandas, osteoarticulares, urosepsis, infecciones abdominales y del tracto genital⁹.

Objetivos

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la prevalencia de SGB en muestras de adultos no gestantes, analizar los datos demográficos del grupo en estudio, determinar la relación entre comorbilidad y aislamiento en distintos tipos de muestras y establecer los probables factores de riesgo asociados a las infecciones en estos pacientes y su sensibilidad antimicrobiana.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de las muestras de pacientes adultos no gestantes (ambulatorios y hospitalizados), procesadas en el laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba, en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2017 (10 años). Se analizó edad y sexo de los pacientes, comorbilidades y tipo de muestra. Los aislamientos fueron identificados por pruebas bioquímicas convencionales^{1,5}; se les realizó antibiograma por difusión según normas del CLSI¹⁰.

Resultados

El total de muestras positivas para SGB fue de 187, de las cuales 91 (49%) correspondieron a mujeres y 96 (51%) a varones.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 67 años (rango: 30-90 años), siendo el grupo etario más frecuente el comprendido entre los 61 y 70 años, con un total de 54 pacientes (31 mujeres y 23 varones), seguido por el grupo de 51-60 años con 45 pacientes (21 mujeres y 24 varones). **Tabla 1.**

Tabla 1: Aislamientos según edad y sexo

Aislamientos según edad y sexo			Total (n)
Edad (años)	Femenino (n)	Masculino (n)	
30-40	8	10	18
41-50	9	19	28
51-60	21	24	45
61-70	31	23	54
71-80	17	13	30
81-90	5	7	12
Total	91	96	187

De las muestras analizadas, orina fue la prevalente con 90 aislamientos (48.1%), seguida de sangre con 39 (20.8%) y piel y partes blandas con 38 (20.3%). El resto de los materiales correspondieron a: tejido óseo en 7 pacientes (3.7%), líquido abdominal en 6 (3.2%), absceso genital en 4 (2.1%) y líquido articular en 3 (1.6%).

De los 187 adultos no gestantes estudiados, 177 (95.0%) presentaron al menos una comorbilidad, siendo la más frecuente DBT en 110 pacientes (62.1%), seguida de neoplasias con 24 (13.5%), hepatopatía con 16 (9.0%), VIH y nefropatía con 8 pacientes (4.5%) respectivamente, HTA con 5 (2.8%), osteomielitis no DBT con 4 (2.2%) y tabaquismo con 2 (1.1%). Sólo 10 (5.0%) no presentaron comorbilidades conocidas.

El año de mayor aislamiento de SGB fue el 2008 con un total de 27 muestras, tendencia que descendió hasta el año 2012 para luego aumentar y mantenerse estable desde el 2013 al 2017, con un promedio de 18.7 aislamientos anuales (rango: 8-27). **Tabla 2.**

Tabla 2: Número de aislamientos por año

AÑO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
N° AISLAMIENTOS	27	15	15	8	10	24	17	25	22	24

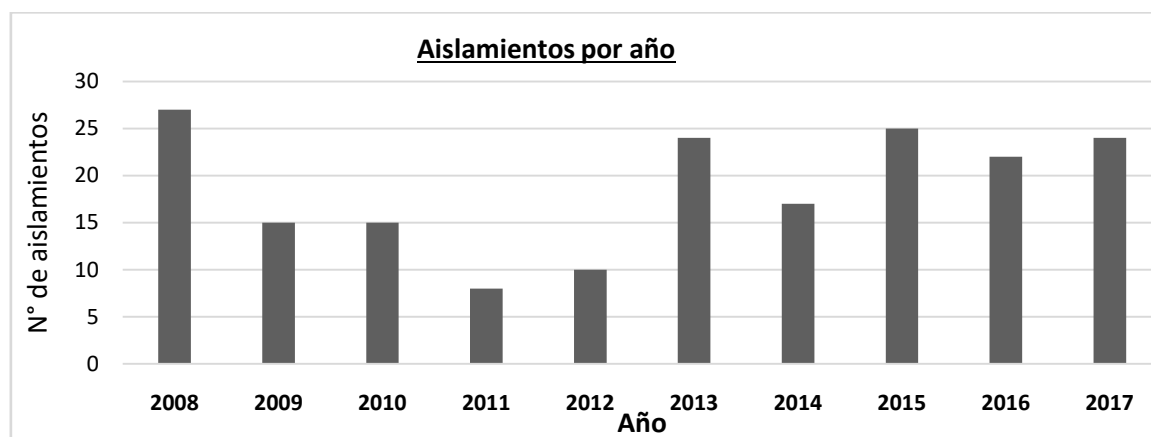


Gráfico 1: Número de aislamientos por año

Si analizamos la distribución de las muestras de acuerdo a cada comorbilidad, encontramos que en los pacientes diabéticos las más frecuentes fueron orina (n=27) y sangre (n=16). De los 24 pacientes que padecían alguna neoplasia (13.5%), el mayor número de aislamientos se realizó de muestras de sangre (n=16). En los 16 adultos con hepatopatía (9%), SGB prevaleció en muestras de orina (n=8), seguido de piel y partes blandas (n= 5). Ocho pacientes (4.5%) presentaron como comorbilidad algún tipo de nefropatía e igual cantidad padecían VIH, aislándose SGB en muestras de orina y de sangre en mayor proporción. Con respecto a los 5 pacientes hipertensos (2.8%), la mayor recuperación de SGB se produjo a partir de muestras de orina a diferencia de lo sucedido con los 4 pacientes con osteomielitis no DBT (2.2%) donde predominó en muestras de tejido óseo. Por último, en los 2 pacientes tabaquistas (1.1%), este microorganismo fue encontrado en piel y partes blandas y orina. En los 10 pacientes que no

presentaron comorbilidades (5.0%) el aislamiento se produjo de muestras de orina. La distribución de muestras y las comorbilidades se detallan en la **tabla 3**.

Tabla 3: Comorbilidades y tipo de muestra.

Tipo de muestra	Orina	Sangre	Piel y partes blandas	Tejido óseo	Líquido abdominal	Absceso genital	Líquido articular	Total Comorbilidad n (%)
Comorbilidad								
DBT*	59	16	27	4	1	3		110 (62,1)
Neoplasia	1	16	4		3			24 (13,5)
Hepatopatía	8	1	5		2			16 (9)
Nefropatía	4	3				1		8 (4,5)
VIH**	4	3	1					8 (4,5)
HTA***	3						2	5 (2,8)
Osteomielitis (no DBT)				3			1	4 (2,2)
Tabaquismo	1		1					2 (1,1)
Ausente o desconocida	10							–
Total muestras n (%)	90 (48,1)	39 (20,8)	38 (20,3)	7 (3,7)	6 (3,2)	4 (2,1)	3 (1,6)	177 (100)
								187 (100)

*DBT: diabetes mellitus.

**VIH: virus inmunodeficiencia humana

***HTA: hipertensión arterial

Discusión

A lo largo de los últimos 25 años ha sido notable el incremento de las infecciones invasivas por *S. agalactiae* en adultos¹¹. Este incremento podría estar relacionado con la mayor esperanza de vida de los adultos mayores con enfermedades crónicas debilitantes¹², siendo éstas un factor predisponente para adquirir una infección por SGB, en especial en aquellos que padecen DBT o algún tipo de neoplasia^{13,14}. Algunos autores sugieren además motivos epidemiológicos y ambientales de transmisión persona-persona o cambios en la distribución de serotipos^{9,15}.

En nuestro estudio y coincidiendo con otras publicaciones, el mayor número de aislamientos se produjo en pacientes con alguna comorbilidad (95%)^{9,11,12,14} y en concordancia con otros autores predominaron las muestras de orina (45.2%)¹⁶ y de pacientes diabéticos (62.1%)¹⁷. Si bien el hallazgo de SGB en este tipo de muestras en pacientes adultos no gestantes aún es difícil de valorar, hay estudios que lo relacionan con alteraciones del tracto urinario¹⁸, principalmente en adultos mayores y con una enfermedad de base como DBT. También en nuestro análisis registramos un elevado número de aislamientos en muestras de piel y partes blandas de pacientes con esta patología, tal como lo reportado en otros trabajos^{19,20}.

Entre los 187 casos, las muestras osteoarticulares ocuparon el cuarto lugar, con un porcentaje similar a lo descrito en otras series (5.4%)¹³. De igual manera, diversas publicaciones remarcan un aumento en la incidencia de infecciones en pacientes con alguna neoplasia grave¹⁶, situación que se vio reflejada en nuestro hospital en las bacteriemias, donde se registraron 16 casos en pacientes con cáncer, así como en pacientes diabéticos, representando para cada uno de estos grupos el 41.0% del total de casos de bacteriemias estudiados en este trabajo.

Con respecto a la sensibilidad, los porcentajes de resistencia fueron 12.8 y 10.7 para eritromicina y clindamicina respectivamente. De las cepas aisladas, 20 (10.7%) presentaron resistencia a eritromicina y clindamicina y 4 (2.1%) resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina con achatamiento en su halo de inhibición (fenotipo MLSB inducible). Estos porcentajes de resistencia, tanto a eritromicina como a clindamicina, son similares a los descritos en publicaciones recientes²¹. Hasta hace poco tiempo SGB era uniformemente sensible in vitro a la penicilina, sin embargo, en los últimos años se han informado casos

de cepas no sensibles a este antibiótico. En nuestro hospital, de las 187 muestras, sólo un aislamiento de piel y partes blandas presentó no sensibilidad a ampicilina.

Teniendo en cuenta los factores de virulencia de SGB^{22,23}, nuestros resultados y la bibliografía consultada, las personas adultas, mayores de 60 años con alteración en su inmunidad (como pacientes con DBT, neoplasias, VIH, insuficiencia renal y hepática) serán más susceptibles a adquirir infecciones por este microorganismo.

Si bien a fines epidemiológicos es importante establecer el serotipo que circula en la población²⁴, en nuestro hospital no se realiza la serotipificación. La vacunación de pacientes con factores de riesgo mediante antígenos de los polisacáridos capsulares estreptocócicos podría reducir la incidencia de infecciones invasivas por SGB³.

Conclusión

Los hallazgos en nuestro trabajo, como así también los publicados por diversos autores, ponen en evidencia la necesidad de considerar a *S. agalactiae* no sólo un patógeno de neonatos y embarazadas, sino también de pacientes adultos mayores y con diferentes comorbilidades que los predisponen a adquirir una infección por este microorganismo, problemática sanitaria que debe ser considerada teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida en este tipo de pacientes, en especial aquellos que padecen DBT o neoplasias. Por todo esto consideramos muy importante tener presente a SGB al realizar el diagnóstico clínico y microbiológico.

Limitaciones de responsabilidad: La institución de la cual se recabaron los datos no es responsable de la publicación de esta investigación, ni de los resultados obtenidos de ella.

Fuentes de apoyo: El presente trabajo descriptivo no fue financiado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas:

-Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

-Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

-Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Lopardo H, Predari SC, Vay A; Ed. *Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología. Volumen I. Bacterias de Importancia Clínica.* Asociación Argentina de Microbiología:2015;43-45.
2. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae (estreptococo del grupo B) En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica. 8th Ed. 2016:2467-2469.*
3. Caraffini A, Nobile C, Figueroa M, Costamagna R. *Streptococcus agalactiae como responsable de patologías distintas a las materno neonatales. Bioquímica y Patología Clínica. Asociación Bioquímica Argentina. 2007;71(1):31-35.*
4. Puliti M, Nizet V, von Hunolstein C, Bistoni F, Mosci P, Orefici G et al. *Severity of group B streptococcal arthritis is correlated with beta- hemolysin expression. J Infect Dis 2000; 182:824-832.*
5. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus. En: Jorgensen J, Pfaller MA, Carroll K, Funke G, Landy ML, Richter S, Warnock D. Manual of Clinical Microbiology 11th Edition. 2015:383-397.*
6. Saad EJ, Baenas DF, Boisseau CS, García MJ, Núñez SA, Sanchez PE, Balderramo DC, Hernández D, Caeiro JP. *Streptococcus agalactiae bacteremia in non-pregnant adult patients at two teaching hospitals. Rev Argent Microbiol. 2017 (in press).*
7. Eskandarian N, Neela V, Ismail Z, Puzi S, Hamat R, Desa M, Nordin S. *Group B streptococcal bacteremia in a major teaching hospital in Malaysia: a case series of eighteen patients. Int J Infect Dis 2013;17:777-780.*
8. Hidekatsu Y, Hidetaka H, Naonori T, Hiroki A, Reo Y, Sumie M, Yoshinori Mi, and Shuichi M. *Group B streptococcus infection and diabetes: A review. Journal of Microbiology and Antimicrobials 2012;4(1):1-5.*
9. Rivero Marcotegui M, Hidalgo Ovejero A, Cía Lecumberri M, Otermin Maya I, Pereda García A. *Osteomielitis vertebral por Streptococcus agalactiae en adultos sanos: descripción de 2 nuevos casos. Rev Clin Esp. 2009; 209(9):424-7.*
10. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S17-S27.*

11. Crespo-Ortiz M, Castañeda-Ramírez C, Recalde-Bolaños M, Vélez-Londoño JD. Emerging trends in invasive and noninvasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a Latin American hospital: a 17-year study. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:428.
12. Oyanguren B, Esteban L, Guillán M, de Felipe A, Alonso Cánovas A, Navas E, Quereda C, Corral I. Central nervous system involvement in adult patients with invasive infection caused by *Streptococcus agalactiae*. *Neurología*. 2015;30(3):158-62.
13. Chaiwarith R, Jullaket W, Bunchoo M, Nuntachit N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. *Streptococcus agalactiae* in adults at Chiang Mai university hospital: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:149.
14. Pedrosa Batista R, Rúbia Ferreira C. *Streptococcus agalactiae* septicemia in a patient with diabetes and hepatic cirrhosis. *Autopsy Case Rep*. 2015;5(4):35-43.
15. Vornhagen J, Adams Waldorf K, Rajagopa L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. Review. 2017;25(11):919-931.
16. Pimentel B, Martins C, Mendonça J, Miranda P, Sanches, G, Mattos-Guaraldi A, Nagao P. *Streptococcus agalactiae* infection in cancer patients: a five-year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016.
17. Sunkara B, Bheemreddy S, Lorber B, Lephart PR, Hayakawa K, Sobel JD, Kaye KS, Marchaim D. Group B *Streptococcus* infections in non-pregnant adults: the role of immunosuppression. *Int J Infect Dis*. 2012;16(3):182-6.
18. Hernáiz C, Anton N, Alós JI y col. Significado clínico del aislamiento de *Streptococcus agalactiae* de orina de pacientes de centro de salud. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(2):89-91.
19. Louthrenoo W, Kasitanon N, Wangkaew S, Hongsongkiat S, Sukitawut W, and Wichainun R. *Streptococcus agalactiae* An Emerging Cause of Septic Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2014;20(2):74-78.
20. Díaz-González E, Zarza B, Abreu P, Cobo J, Orte J y Dronda F. Espondilodiscitis y sacroileítis por *Streptococcus agalactiae* en adultos: caso clínico y revisión de la literatura. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(2):71-5.
21. Nakamura PA, Schuab RBB, Neves FP, Pereira CF, Paula GR, Barros RR: Antimicrobial resistance profiles and genetic characterisation of macrolid resistant isolates of *Streptococcus agalactiae*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106:119-122.
22. Rosini R and Margarit I. Biofilm formation by *Streptococcus agalactiae*: influence of environmental conditions and implicated virulence factors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015;5:1-4.
23. Laczeski M, Novosak M, Quiroga, M, Vergara M. Primer estudio molecular de *Streptococcus agalactiae* serotipo V en Misiones, Argentina. *Enf Inf Microbiol* 2014;34(4):132-139.
24. Fujita H, Nakamura I, Tsukimori A, Sato A, Ohkusu K, Matsumoto T. Severe infective endocarditis in a healthy adult due to *Streptococcus agalactiae*. *Int J Infect Dis* 2015;38:43-45.