

ORIGINAL BREVE

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE GENES DE VIRULENCIA (*lmb*, *bca* y *rib*) Y DE RESISTENCIA A MACRÓLIDOS (*ermB*, *ermTR* Y *mefA*) EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *Streptococcus agalactiae*

Angie Pulido-Colina^{1,2,a}, Javier Soto Pastrana^{3,a}, Esther Valencia-Bazalar^{4,a}, Milagros Zavaleta Apestegui^{5,b}

¹ Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

⁴ Instituto de Medicina Tropical «Daniel A. Carrión», Departamento Académico de Microbiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁵ Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

^a Tecnólogo médico; ^b biólogo molecular.

El artículo es parte de las tesis de la autora Angie Pulido Colina para optar al grado académico de magister en Microbiología por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y de segunda especialidad en Microbiología por la Universidad Nacional Federico Villarreal, 2020.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue identificar molecularmente los genes de virulencia y resistencia a macrólidos en aislamientos clínicos de *Streptococcus agalactiae* (EGB), recuperados en 2019 a partir de secreción vaginal (n=9) y orina (n=22), en dos establecimientos de salud de Lima. La identificación y susceptibilidad antimicrobiana se determinaron por el sistema automatizado Vitek® 2, se confirmó la identificación fenotípicamente; la resistencia a macrólidos por el método D-test; la identificación de genes de virulencia (*lmb*, *bca* y *rib*) y de resistencia a macrólidos (*ermB*, *ermTR* y *mefA*) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El fenotipo y genotipo de resistencia a macrólidos predominante fue cMLSb (12/31) y *ermB* (11/31), y el gen de virulencia más frecuente fue *lmb* (23/31). Todos fueron sensibles a penicilina, ampicilina y vancomicina. Estos hallazgos muestran la necesidad de implementar estudios de epidemiología molecular que permitan un adecuado conocimiento y seguimiento de EGB en el Perú.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*; PCR; Genes; Virulencia; Farmacorresistencia; Macrólidos; Pruebas de Sensibilidad Microbiana (fuente: DeCS BIREME).

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF VIRULENCE (*lmb*, *bca* and *rib*) AND MACROLID RESISTANCE GENES (*ermB*, *ermTR* and *mefA*) IN CLINICAL ISOLATES OF *Streptococcus agalactiae*

ABSTRACT

The aim of the study was to molecularly identify virulence and macrolide resistance genes in clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* (GBS), recovered in 2019 from vaginal discharge (n=9) and urine (n=22), from two health facilities in Lima. Identification and antimicrobial susceptibility were determined by the Vitek® 2 automated system, identification was confirmed phenotypically; macrolide resistance was determined by the D-test method. Identification of virulence genes (*lmb*, *bca* and *rib*) and macrolide resistance genes (*ermB*, *ermTR* and *mefA*) was carried out by polymerase chain reaction (PCR). The predominant macrolide resistance phenotype and genotype were cMLSb (12/31) and *ermB* (11/31); the most frequent virulence gene was *lmb* (23/31). All were sensitive to penicillin, ampicillin and vancomycin. These findings show the need to implement molecular epidemiology studies that allow adequate knowledge and follow-up of GBS in Peru.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*; PCR; Genes; Virulence; Drug Resistance; Macrolides; Microbial Sensitivity Test (source: MeSH NLM).

Citar como: Pulido-Colina A, Soto Pastrana J, Valencia-Bazalar E, Zavaleta Apestegui M. Caracterización molecular de genes de virulencia (*lmb*, *bca* y *rib*) y de resistencia a macrólidos (*ermB*, *ermTR* y *mefA*) en aislamientos clínicos de *Streptococcus agalactiae*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):615-20. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.8726>.

Correspondencia: Angie Pulido Colina; angielu8926@gmail.com

Recibido: 30/06/2021

Aprobado: 17/11/2021

En Línea: 13/12/2021

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB), es una bacteria grampositiva, beta-hemolítica, anaerobia facultativa, catalasa negativa, positiva a prueba de Christie, Atkins y Munch-Petersen (CAMP) y resistente a la bacitracina 0,04U (BA)⁽¹⁾. Es un microorganismo comensal de la microbiota gastrointestinal que suele colonizar el tracto genitourinario. Es causa importante de infecciones graves en recién nacidos, embarazadas y adultos mayores de 60 años con enfermedades preexistentes⁽²⁾. Además, posee una amplia variedad de factores de virulencia que son importantes para la adherencia e invasión celular; y la evasión de la inmunidad del huésped, lo que facilita su capacidad de causar enfermedad⁽³⁾.

Entre los principales factores de virulencia de EGB se encuentran las adhesinas (FbsA, Lmb)⁽⁴⁾, invasinas (hylB, SodA, cfb, Bca y Rib)⁽³⁾ y las evasinas (Bac, ScpB y CPS)⁽⁴⁾.

La penicilina es el tratamiento de elección frente a la infección causada por EGB o para la profilaxis antibiótica intraparto⁽²⁾. En el caso de pacientes alérgicos a este antibiótico, se administra comúnmente agentes antimicrobianos alternativos como clindamicina, eritromicina o vancomicina⁽²⁾.

La resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B se conoce como MLSb y puede estar mediada por varios mecanismos, como la metilación de la diana ARNr 23S, codificada por genes *erm* (*ermB*, *ermTR*, etc.), que puede presentar un fenotipo constitutivo (cMLSb) y se expresa tanto en presencia como en ausencia de macrólidos o un fenotipo inducible (iMLSb) en presencia de eritromicina, y presenta únicamente resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos y sensibilidad *in vitro* a macrólidos de 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas B⁽⁵⁾.

Otro mecanismo de resistencia es la bomba de eflujo mediada por genes *mefA/E* que expresa resistencia de bajo nivel a eritromicina y sensibilidad a lincosamidas (fenotipo M)⁽⁵⁾. Además, la resistencia a las lincosamidas (fenotipo L) es menos frecuente, resulta de la modificación e inactivación por las enzimas lincosamida nucleotidiltransferasa codificadas por genes *lnu*⁽⁵⁾.

En el Perú, las investigaciones relacionadas con EGB están centradas en la colonización vaginal de gestantes⁽⁶⁾. Tamariz *et al.* en 2004⁽⁷⁾ describieron la presencia de resistencia a eritromicina. Sin embargo, existen limitados estudios sobre los genes de virulencia y resistencia asociados con este tipo de infecciones.

Las infecciones invasivas por EGB son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos, gestantes y adultos mayores. Además, el incremento de EGB resistentes a eritromicina y clindamicina representa una preocupación importante en el tratamiento de infecciones. Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue identificar molecularmente los genes de virulencia y de resistencia a macrólidos en aislamientos clínicos de EGB.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: el *Streptococcus agalactiae* (EGB) es causa de infecciones y posee varios factores de virulencia. El tratamiento de elección es la penicilina; sin embargo, en pacientes alérgicos, se administra clindamicina o eritromicina, pero se ha observado un aumento en la resistencia.

Principales hallazgos: el fenotipo cMLSb, los genes *ermB* y *lmb* fueron los más frecuentes. Todos fueron sensibles a penicilina y la resistencia a eritromicina y clindamicina fue cercana al 50%.

Implicancias: los resultados muestran la presencia de genes de virulencia y resistencia a macrólidos. Los estudios de epidemiología molecular permitirán conocer la realidad de EGB en el Perú.

EL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron todos los aislamientos clínicos (n=31) de EGB entre enero y abril de 2019, provenientes del Hospital San Bartolomé (n=19) y la Clínica Centenario Peruano Japonesa (n=12), recuperados de muestras de secreciones vaginales (SV) (n=9) y orina (n=22). Todos procedentes de pacientes de sexo femenino.

La identificación y susceptibilidad antimicrobiana se realizó con el sistema automatizado Vitek® 2 (BioMérieux, Francia). En el Laboratorio de Bacteriología del Instituto de Medicina Tropical «Daniel A. Carrión» de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), se confirmó la identificación evaluando la hemólisis, tinción de Gram, la prueba de catalasa, CAMP y la resistencia a BA. Además, se realizó el método fenotípico D-test y la interpretación según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para determinar los fenotipos cMLSb, iMLSb, M y L⁽⁸⁾.

La detección molecular se llevó a cabo en el Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética del Instituto de Medicina Tropical «Daniel A. Carrión» del Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales (CITBM) de la UNMSM. Para la identificación de los genes de virulencia (*lmb*, *bca* y *rib*) y de resistencia a macrólidos (*ermB*, *ermTR* y *mefA*) se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) convencional empleando como molde ADN total, tal como se ha descrito anteriormente⁽⁹⁾.

Los reactivos fueron de Invitrogen (EE. UU.). Se empleó un termociclador VERITI Applied Biosystem (EE. UU.) y la siguiente reacción de amplificación: desnaturalización 95 °C, 5 min; seguida de 30 ciclos (*lmb* y *rib*), 32 ciclos (*bca*, *mefA* y

ermTR) y 40 ciclos (*mefA*) (desnaturalización 95 °C, 30 s; hibridación 55 °C, 30 s; amplificación 72 °C, 45 s) y un período final de elongación 72 °C, 5 min. Los fragmentos esperados fueron *bca* (184pb), *lmb* (300pb), *rib* (369pb), *mefA* (345pb), *ermTR* (385pb) y *ermB* (639pb).

Se elaboró una base de datos en Excel de Windows XP. El análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes del perfil de susceptibilidad antimicrobiana y la presencia de genes de virulencia y resistencia a macrólidos.

Este estudio se encuentra en el marco de las tesis de investigación de segunda especialidad y maestría en Microbiología que fue aprobado por la Unidad de Posgrado de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Nacional Federico Villarreal y la Facultad de Farmacia de la UNMSM, respectivamente. El estudio sigue los lineamientos de las buenas prácticas y de ética en investigación biomédica, se trabajó con aislamientos almacenados en el banco de cepas de los dos establecimientos de salud, por lo que la información personal de las pacientes estuvo protegida.

HALLAZGOS

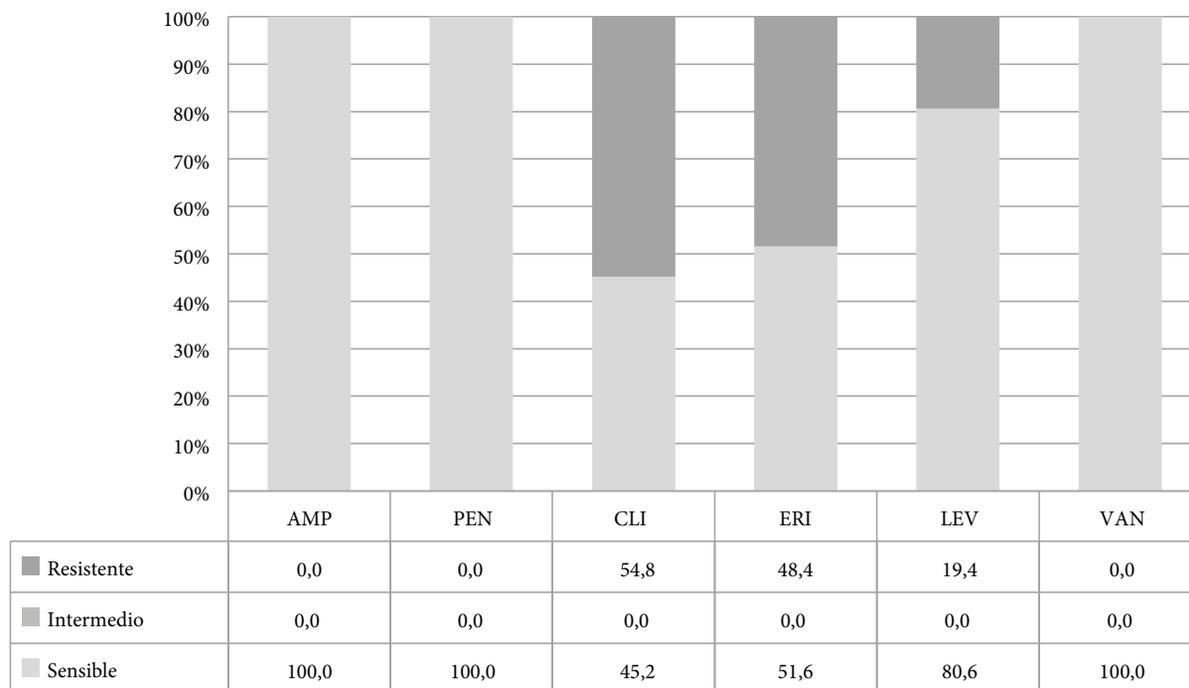
Los 31 aislamientos fueron confirmados como EGB, todos fueron betahemolíticos, cocos Gram positivos, catalasa negativa; además, resistentes a BA y positivos a la prueba de CAMP. El perfil de susceptibilidad mostró que fueron sensibles a penicilina, ampicilina y vancomicina, la resistencia a eritromicina,

clindamicina y levofloxacino fue de 48,4%, 54,8% y 19,4%, respectivamente (Figura 1). La prueba fenotípica D-test mostró la presencia del fenotipo sensible (13/31), cMLSb (12/31), iMLSb 2/31, L (3/31) y M (1/31) (Tabla 1) (Figura 2). De los 18 aislamientos resistentes a eritromicina y/o clindamicina, el análisis por PCR mostró que 11/18 presentaban el gen *ermB*, 6/18 el gen *ermTR* y 2/18 el gen *mefA*. Cuatro aislamientos fueron positivos para más de un gen; tres para *ermB - ermTR* y uno para *ermTR - mefA* (Tabla 1).

El análisis molecular reveló que el gen de virulencia *lmb* fue el más frecuente (23/31), seguido del gen *bca* (19/31) y el gen *rib* (8/31). En dos de los aislamientos no se evidenció la presencia de ninguno de los genes estudiados. Se detectó que 21/31 de los aislamientos tuvieron más de un gen de virulencia: 14/31 presentaron los genes *lmb-bca* y 7/31 los genes *rib-lmb* (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran, que el fenotipo y genotipo de resistencia a macrólidos predominante fue cMLSb (38,7%) y el gen *ermB* (33,3%), respectivamente. El gen de virulencia *lmb* (74,2%) fue detectado con más frecuencia entre los EGB. Todos los aislamientos fueron sensibles a penicilina y la resistencia a eritromicina y clindamicina fue de casi el 50%. Estas observaciones refuerzan la importancia del EGB como un problema de salud pública y la necesidad de estrategias



AMP: ampicilina; PEN: penicilina; CLI: clindamicina; ERI: eritromicina; LEV: levofloxacino; VAN: vancomicina.

Figura 1. Perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos de los aislamientos de *Streptococcus agalactiae* (n = 31).

Tabla 1. Distribución de los fenotipos y genotipos de resistencia a macrólidos y lincosamidas en los aislamientos de *Streptococcus agalactiae* (n=31).

Fenotipo	ERI	CLI	D-test	n	Genotipo	n
Sensible	S	S	-	13	Ninguno	13
					Solo <i>ermB</i>	8
cMLSb (constitutivo)	R	R	-	12	Solo <i>ermTR</i>	1
					<i>ermB-ermTR</i>	3
					Solo <i>ermTR</i>	1
iMLSb (inducible)	R	S	+	2	<i>ermTR-mefA</i>	1
M	R	S	-	1	Solo <i>mefA</i>	1
L	S	R	-	3	Ninguno	3

ERI: eritromicina, CLI: clindamicina, R: resistente, S: sensible, (+): positivo; (-): negativo.

terapéuticas y de prevención alternativas contra estas infecciones, esto se logrará con una oportuna identificación de los marcadores moleculares y una mejor comprensión de los mecanismos de la patogénesis y resistencia ⁽²⁾.

Con relación al perfil de susceptibilidad, todos los aislamientos fueron sensibles a penicilina como es común encontrar en EGB ^(6,10,11). En cuanto a la resistencia a macrólidos y lincosamidas en EGB, esta fue cercana al 50% (eritromicina:15/31; clindamicina:17/31). Estos resultados fueron mayores que los observados en otros países de Latinoamérica como Chile (eritromicina: 17% y clindamicina:13%) ⁽¹¹⁾; Colombia (eritromicina y clindamicina: 28%) ⁽¹²⁾; Brasil (eritromicina: 4,1% y clindamicina: 3%) ⁽¹³⁾ y Argentina donde se vio un aumento con los años (2013, eritromicina: 11,6% y clindamicina: 1,8%; 2019, eritromicina: 25% y clindamicina: 13,2%) ^(10,14). En Estados Unidos ⁽¹⁵⁾ se reportaron valores de resistencia a eritromicina de 50,7% y de clindamicina de 38,4%, resultados más cercanos a estos hallazgos. En Perú, un estudio publicado en 2004 mostró una resistencia a eritromicina de 11,5% ⁽⁷⁾ lo que indica una evolución en la resistencia a este fármaco a través de los años.

El fenotipo predominante fue cMLSb (12/15; 80%), que es también el fenotipo descrito con más frecuencia entre los

aislamientos resistentes a macrólidos y lincosamidas reportados en España, Colombia, Brasil y Estados Unidos ^(5,12,13,15).

El análisis genotípico mostró al gen *ermB* como el más habitual (11/15; 73,3%), estos resultados son similares a lo reportado en Francia (76%) ⁽¹⁶⁾ y España (82%) ⁽⁵⁾. Sin embargo, un estudio en Brasil muestra al gen *ermA* como el más frecuente seguido del gen *ermB*, aunque con una frecuencia menor, 39 y 28%, respectivamente ⁽¹³⁾.

Se detectaron tres aislamientos con el fenotipo L (de resistencia solo a lincosamidas) que no presentaron ninguno de los genes de resistencia estudiados. Sin embargo, este fenotipo es altamente asociado al gen *lnu* que no fue investigado en este trabajo debido a su baja frecuencia ⁽⁵⁾.

Dentro de los genes de virulencia, el gen *lmb* fue el más frecuente (74,2%; 23/31), especialmente en aislamientos de SV (88,9%; 8/9), lo que sugiere que este factor es crucial para la colonización del tracto genital inferior ^(4,9). Estos hallazgos son similares a los reportados por Oviedo *et al.*, Udo *et al.*, Dutra *et al.*, Eskandarian *et al.*, Wu *et al.* y Bobadilla *et al.*, con frecuencias de 94,3% en aislamientos de SV de gestantes, 88,3% en SV y orina, 100% y 97,1% en colonizados; y 94,9 y 94% en adultos asintomáticos, respectivamente ^(4,10,13,17-19).

Con relación al gen *bca*, que se asocia a la adherencia a las células epiteliales y diseminación intracelular, se encontró en el 61,3% (19/31) de los aislamientos, siendo menor a lo reportado por Oviedo *et al.* y Bobadilla *et al.* con 88,6 y 87,8% en aislamientos de SV de gestantes, respectivamente ^(10,19). Sin embargo, fue mayor que lo informado por Dutra *et al.*, Jalalifar *et al.*, Eskandarian *et al.* y Wu *et al.* con 54,4%, 22%, 14,6% y 6% en aislamientos de infecciones y colonizaciones, respectivamente ^(13,17,18,20).

La frecuencia del gen *rib* fue de 25,8% (8/31), similar a lo reportado por Eskandarian *et al.* (29,1%) ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, fue menor a lo que informaron Bobadilla *et al.* ⁽¹⁹⁾ con 82,5%, Laczski *et al.* ⁽⁹⁾ con 54,5% y Jalalifar *et al.* ⁽²⁰⁾ con 40% en aislamientos de infecciones y colonizaciones. Probablemente estas diferencias observadas en la frecuencia de los genes *bca* y *rib* podrían atribuirse a diversos factores como variaciones geográficas, diferencias temporales en la distribución de

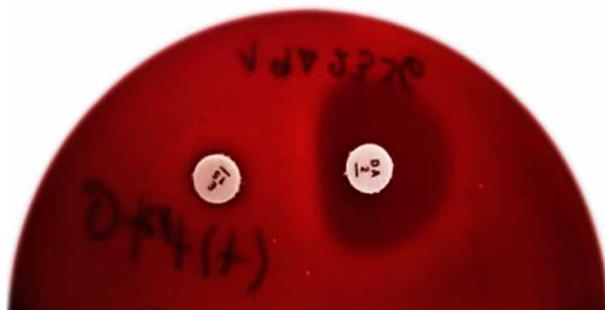


Figura 2. Imagen de D- test positivo en aislamiento de *Streptococcus agalactiae*. Se observa un achatamiento del halo de inhibición de clindamicina (DA: 2µg) por acción de la inducción de eritromicina (E: 15 µg), esto es indicativo de un fenotipo iMLSb.

Tabla 2. Presencia de genes de virulencia en los aislamientos de *Streptococcus agalactiae*.

Genes de virulencia	Orina	Secreción vaginal	Total
	(n= 22)	(n=9)	(n=31)
	n (%)	n (%)	n (%)
No detectado	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (6,5)
Solo <i>lmb</i>	1 (4,5)	1 (11,1)	2 (6,5)
Solo <i>rib</i>	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (3,2)
Solo <i>bca</i>	4 (18,2)	1 (11,1)	5 (16,1)
<i>lmb-bca</i>	10 (45,5)	4 (44,4)	14 (45,1)
<i>rib-lmb</i>	4 (18,2)	3 (33,3)	7 (22,6)

las cepas de EGB, origen de los aislamientos, tiempo de investigación y población, como ha sido manifestado por otros investigadores^(10,13). Solo en dos de los aislamientos analizados no se detectó ningún gen de virulencia, probablemente podrían portar otros genes no evaluados, ya que la virulencia del EGB es atribuible a múltiples genes⁽⁴⁾.

Este trabajo presenta algunas limitaciones que se deben mencionar; los aislamientos incluidos en el estudio se obtuvieron de dos establecimientos de salud durante un periodo específico, por lo que no pueden extrapolarse a todos los establecimientos de salud; asimismo, solo se evaluaron algunos genes de virulencia y de resistencia a macrólidos, falta conocer la frecuencia de otros genes.

En conclusión, se observó la presencia de, por lo menos, un gen de virulencia en casi todos los aislamientos y una resistencia discretamente elevada a macrólidos de 48,4%, siendo el mecanismo de resistencia más frecuente la producción de metilasa, mayoritariamente por el gen *ermB*, hecho que constituye el primer reporte de genes de virulencia y resistencia a macrólidos en el Perú. Estos hallazgos muestran la necesidad

de implementar estudios de epidemiología molecular con un mayor número de aislamientos en establecimientos de salud para poder conocer la realidad de EGB en el Perú.

Contribuciones de los autores: APC y JSP han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, material de estudio y redacción del artículo. MZA y EVB participaron en la idea de la investigación, la redacción y la asesoría técnica y administrativa. Todos los autores realizaron la revisión crítica del artículo, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad de los contenidos del manuscrito.

Agradecimientos: al personal de los Laboratorios de Microbiología del Hospital Nacional Docente Madre-Niño «San Bartolomé» y la Clínica Centenario Peruano Japonesa por su colaboración en el proceso de recolección de los aislamientos; al equipo de investigación de Biotecnología y Salud del Centro de Investigaciones Tecnológicas, Biomédicas y Medioambientales por su contribución en biología molecular y al personal del Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su continuo apoyo.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 7.º ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Raabe VN, Shane AL. Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*). Microbiol Spectr. 2019; 7(2). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018.
- Shabayek S, Spellerberg B. Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. Front Microbiol. 2018; 9:437. doi: 10.3389/fmicb.2018.00437.
- Udo EE, Boswih SS, Al-Sweih N. Genotypes and virulence genes in group B *Streptococcus* isolated in the maternity hospital, Kuwait. Med Princ Pract. 2013; 22(5): 453-7. doi: 10.1159/000349932.
- López Y, Parra E, Cepas V, Sanfeliú I, Juncosa T, Andreu A, *et al.* Serotype, virulence profile, antimicrobial resistance and macrolide-resistance determinants in *Streptococcus agalactiae* isolates in pregnant women and neonates in Catalonia, Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017. doi: 10.1016/j.eimc.2017.08.006.
- Nauto EJ. *Streptococcus agalactiae* en gestantes de 35 a 37 semanas que acuden a control prenatal en el instituto nacional materno perinatal. Rev Peru Invest Matern Perinat. 2019; 8(4): 25-9. doi: 10.33421/inmp.2019170.
- Tamariz J, Obregon M, Jara J, Diaz J, Jefferson L, Guerra H. Colonización vaginal y anorrectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza. Rev Med Hered. 2004; 15(3): 144-150.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, 35, M100-S29, 2019.
- Laczeski M, Pegels E, Oviedo P, Quiroga M, Vergara M. Molecular Profiles and Antimicrobial Susceptibility of First Isolates of *Streptococcus agalactiae* Serotype IX in Argentina. Adv in Microbiol. 2014; 4: 474-483.
- Oviedo P, Pegels E, Laczeski M, Quiroga M, Vergara M. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women. First study in a province of Argentina. Braz J Microbiol. 2013; 44(1): 253-258. doi: 10.1590/S1517- 83822013005000030.
- Abarzúa F, Arias A, García P, Ralph C, Cerda J, Riedel I, *et al.* Aumento de resistencia de *Streptococcus agalactiae* vaginal-anal en el tercer trimestre de gestación a eritromicina y clindamicina al cabo de una década de tamizaje universal. Rev chil infectol. 2011; 28(4): 334-337. doi: 10.4067/S0716-10182011000500005.

12. Duque C, Gómez B, Sánchez D, Uribe O. Perfil de sensibilidad de *S. agalactiae* obtenido a partir de muestras de introito vaginal y región perineal de mujeres gestantes de Medellín (Colombia). NOVA. 2011; 9(15): 31-34. doi: 10.22490/24629448.486.
13. Dutra VG, Alves VM, Olendzki AN, Dias CA, de Bastos AF, Santos GO, et al. *Streptococcus agalactiae* in Brazil: serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility. BMC Infect Dis. 2014; 14(1): 323-330. doi:10.1186/1471-2334-14-323.
14. Vigliarolo L, Arias B, Suárez M, Van Haute E, Kovacec V, Bonofiglio L, et al. Argentinian multicenter study on urinary tract infections due to *Streptococcus agalactiae* in adult patients. J Infect Dev Ctries. 2019; 13(1): 77-82. doi: 10.3855/jidc.10503.
15. Back EE, O'Grady EJ, Back JD. High Rates of Perinatal Group B *Streptococcus* Clindamycin and Erythromycin Resistance in an Upstate New York Hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(2): 739-742. doi: 10.1128/AAC.05794-11.
16. Bergal A, Loucif L, Benouareth DE, Bentorki AA, Abat C, Rolain JM. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, genotypes, and antibiotic resistance genes of *Streptococcus agalactiae* clinical isolates from Guelma, Algeria and Marseille, France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34(12): 2339-2348. doi: 10.1007/s10096-015-2487-6.
17. Eskandarian N, Ismail Z, Neela V, Van Belkum A, Desa M, Amin Nordin S. Antimicrobial susceptibility profiles, serotype distribution and virulence determinants among invasive, non-invasive and colonizing *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*) from Malaysian patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34(3): 579-584. doi: 10.1007/s10096-014-2265-x.
18. Wu B, Su J, Li L, Wu W, Wu J, Lu Y, et al. Phenotypic and genetic differences among group B *Streptococcus* recovered from neonates and pregnant women in Shenzhen, China: 8-year study. BMC Microbiol. 2019; 19(1): 185. doi: 10.1186/s12866-019-1551-2.
19. Bobadilla FJ, Novosak MG, Cortese IJ, Delgado OD, Laczkeski ME. Prevalence, serotypes and virulence genes of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women with 35-37 weeks of gestation. BMC Infect Dis. 2021; 21(1): 73. doi: 10.1186/s12879-020-05603-5.
20. Jalalifar S, Havaei SA, Motallebirad T, Moghim S, Fazeli H, Esfahani BN. Determination of surface proteins profile, capsular genotyping, and antibiotic susceptibility patterns of Group B *Streptococcus* isolated from urinary tract infection of Iranian patients. BMC Res Notes. 2019; 12(1): 437. doi: 10.1186/s13104-019-4428-4.