

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.

UNAN León

Área de conocimiento de ciencias médicas



Tesis para optar al título de:

Pediatría

“Asociación entre las concentraciones de anticuerpos maternos y de sepsis neonatal causada por Streptococcus agalactiae en HEODRA Marzo-Agosto 2022”

Autor:

Dr. Alvaro Jose Gonzalez Matamoros.

Residente de III año de pediatría.

Tutor:

Dr. Carlos Romualdo Espinoza Orozco

- Médico General Integral.
- Especialista En Pediatría.
- Postgrado Investigación en salud
- Subespecialista en Medicina Crítica Pediátrica.

León, 7 de febrero 2025.

2025/ 45/19 ¡La patria, La Revolución!

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes.	3
III.	Justificación.	5
IV.	Planteamiento del problema.....	6
V.	Objetivos.....	7
	• General.....	7
	• Específicos	7
VI.	Marco teórico.....	8
	• Generalidades del <i>Streptococcus agalactiae</i> del grupo B.	8
	• Distribución de serotipos.	9
	• Patogenia e inmunidad.	9
	Adherencia	9
	Invasión	10
	Factores de virulencia	10
	Factores del huésped	11
	• Formas de Transmisión.	11
	• Síndromes clínicos.....	12
	Embarazadas	12
	Recién nacidos y lactantes.	12
	• Diagnóstico de SGB.	13
	• Tratamiento	14
	• Prevención.....	15
	Tamizaje prenatal.....	15
	Profilaxis antibiótica intraparto.	16
	Vacunas para prevenir la enfermedad por SGB	17
	• Sepsis neonatal.....	18
	Definición y clasificación.	18
	Incidencia.....	19
	• Enfermedad neonatal de comienzo precoz por SGB	19
	• Enfermedad neonatal de comienzo tardío por SGB.....	21
	• Tratamiento de la Enfermedad neonatal de comienzo precoz y tardío.	22
	• Pronóstico	22
	• Complicaciones	23
VII.	Materiales y métodos	24
	• Tipo de estudio	24
	• Área de estudio	24
	• Criterios de inclusión y exclusión	24

• Fuente de información	24
• Instrumento de recolección de datos	24
• Proceso de recolección de la información.....	25
Procesamiento de las muestras para identificación de SGB	25
• Plan de análisis	29
• Aspectos éticos	30
• Operacionalización de variables.....	31
VIII. Resultados.....	38
IX. Discusión de resultados	44
X. Conclusión.....	46
XI. Recomendaciones	47
XII. Referencias bibliográficas	37
ANEXOS	56

Glosario de abreviaturas.

SGB: *Streptococo del grupo B*

ENCP: Enfermedad neonatal de comienzo precoz

ENCT: Enfermedad neonatal de comienzo tardío

PAI: Profilaxis antibiótica intraparto

IgG: Inmunoglobulina G

U/ mL: Unidades por mililitro

ug/ mL: microgramos por mililitro

LCR: Líquido cefalorraquídeo

ACOG: Colegio estadounidense de obstetras y ginecológicos.

NAAT: Prueba de amplificación de ácido nucleico

RN: Recién nacido

HEODRA: Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales

CAMP: Factor monofásico de adenina cíclica

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

FUR: Fecha de última regla

I. Introducción

El *estreptococo del grupo B* (SGB; *Streptococcus agalactiae*) a través de la colonización rectovaginal materna causa un espectro de enfermedades que incluyen infección materna, muerte fetal y sepsis de aparición temprana y tardía en los recién nacidos, y puede contribuir al parto prematuro y la encefalopatía isquémica hipóxica. El SGB es el principal causante de enfermedad invasiva neonatal, generando más de la mitad de los casos de esta enfermedad, la cuál tiene un gran peso en la morbilidad y mortalidad. ^(1, 2)

Una media del 15% de las embarazadas de todo el mundo (casi 20 millones al año) son portadoras de la bacteria del SGB en la vagina, normalmente sin síntomas. La mujer embarazada puede transmitirlo al feto en el útero, o al recién nacido durante el parto. 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. ⁽³⁾

La carga mundial de la infección por *estreptococo del grupo B* está relacionada con más de medio millón de nacimientos prematuros al año, además de provocar casi 100,000 muertes de recién nacidos, al menos 46,000 muertes prenatales y una discapacidad importante a largo plazo. ⁽³⁾

Si la bacteria se detecta a tiempo, la profilaxis antibiótica intraparto es un medio útil que previene la enfermedad por SGB en los recién nacidos. Está demostrado que altos títulos de anticuerpos maternos protegen a los recién nacidos de enfermedad por SGB de inicio temprano, así mismo, la vacunación materna podría salvar la vida de miles de bebés en los próximos años, y es la alternativa más prometedora y viable. ^(3, 4)

Por lo tanto, en este medio es fundamental determinar la prevalencia y la distribución de serotipos del SGB que coloniza los tractos rectovaginales de las mujeres embarazadas, además es necesario demostrar los títulos de anticuerpos que protegen contra la enfermedad neonatal, información que será

útil para demostrar los patrones inmunogénicos de la bacteria y como se comportaría una vacuna ante ésta.

II. Antecedentes.

Un metaanálisis publicado en el año 2017 que incluía 369 estudios y con una población de 299,924 embarazadas reportó una prevalencia global de colonización por SGB del 18%, con una variación regional del 11 y el 35%. La prevalencia más alta se encontró en las regiones del caribe (35%), en cambio en Centroamérica fue del 17%.⁽²⁾

El 98% de los serotipos que colonizan el tracto recto vaginal corresponden a los serotipos Ia, Ib, II, III y V, siendo el serotipo III el más prevalente a nivel global (25%).⁽²⁾ Otros estudios realizados en Sudáfrica, Reino Unido y Japón publicados entre el año 2017-2018 reportaron una mayor prevalencia del serotipo III con un 30, 30 y 36% respectivamente.⁽⁵⁻⁷⁾

Los estudios estimaron que más del 50% de los neonatos se colonizaron con SGB, pero solo el 6% de estos desarrollaron enfermedad invasiva.⁽²⁾ Los serotipos que colonizan con más frecuencia a los neonatos son serotipo III (29%), II (29%) y Ia (21%).⁽⁶⁾ El serotipo III aumenta la probabilidad un 48% al desarrollo de enfermedad neonatal de comienzo precoz y un 74% a la enfermedad neonatal de comienzo tardío.⁽⁸⁾

Un estudio realizado en 2018 en Reino Unido demostró anticuerpos serotipo específicos para SGB en suero materno y cordón umbilical, los anticuerpos disminuyeron desde el momento del parto hasta los 3 meses, pero no se evaluó si esto estaba relacionado con el desarrollo de enfermedad neonatal.⁽⁶⁾

En el 2017, en Sudáfrica se estudió la asociación entre los títulos de anticuerpos dirigidas a proteínas de superficie específicas del SGB y la posterior colonización en mujeres embarazadas, obteniendo que la probabilidad de estar colonizado con SGB durante el embarazo fue más baja en mujeres con títulos de IgG >200 U/ml contra un antígeno de superficie (gbs0233) y >85 U/ml para gbs1539. Los anticuerpos inducidos por gbs0233 y gbs1539 se asociaron con una probabilidad disminuida de adquisición rectovaginal del SGB.⁽⁵⁾

En el año 2019 un metaanálisis publicado reporta una prevalencia nacional del 14% para el periodo 2001-2015.⁽⁹⁾ En nuestro país no existen estudios sobre la

prevalencia de enfermedad invasiva neonatal por SGB, los serotipos más frecuentes que colonizan las embarazadas, ni de títulos de anticuerpos específicos contra este agente y la relación de estos con el desarrollo de enfermedad neonatal.

III. Justificación.

El presente trabajo de investigación se realiza debido a la importancia de la enfermedad neonatal (comienzo precoz y comienzo tardío), como una entidad patológica frecuente en nuestro medio con altos índices de morbilidad y mortalidad tanto en neonatos pretérmino, como a término.

Son múltiples los factores que se asocian a la aparición de ENCP y ENCT, por lo cual es necesario que el personal de salud y la población en general estén capacitados y concientizados sobre el impacto de esta enfermedad para fomentar la captación precoz de las embarazadas en los puestos de salud asistenciales y/o centros médicos de mayor resolución y de esta forma adoptar las medidas de prevención pertinentes.

A nivel global está bien caracterizada la prevalencia y la distribución de los serotipos del SGB, sin embargo existen pocos estudios que determinen la distribución de los serotipos en nuestra población y la relación de la colonización con diversos factores de riesgos presentes en los distintos embarazos de las gestantes, mediante este estudio se complementan los hallazgos encontrados en estudios previos realizados en nuestro medio, así mismo los resultados de este estudio generará un enfoque más específico y de gran utilidad en el posterior desarrollo de posibles vacunas contra el SGB, la cuál será más fácil de dirigir si se conoce la prevalencia de colonización y los serotipos específicos que en mayor medida afecta a nuestra población.

IV. Planteamiento del problema.

El *Streptococcus agalactiae* o *streptococcus del grupo B* (SGB) es uno de los principales patógenos responsables de infección bacteriana perinatal. La colonización del SGB en el tracto vaginal, rectal o uretral en mujeres embarazadas es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad neonatal de comienzo precoz (ENCP), y en menor medida enfermedad neonatal de comienzo tardío (ENCT). Además, afecta a mujeres embarazadas y púerperas provocando complicaciones tales como corioamnionitis, endometritis, infecciones del tracto urinario y bacteremia. ^(10, 11)

A nivel global, alrededor del 11 al 35% de las mujeres embarazadas son portadoras de *S. agalactiae* en vagina y/o recto al final del embarazo.⁽²⁾ En el año 2019 un metaanálisis publicado reporta una prevalencia nacional del 14% para el periodo 2001-2015. ⁽⁹⁾

Cuando existe colonización materna, si no se efectúa ninguna medida de prevención, 50-70% de los neonatos se colonizan durante el parto, y de éstos el 6% desarrolla enfermedad invasiva.^(2,11) Los serotipos encontrados con mayor frecuencia en embarazadas son III 30%, la 25%, II 16%, en cambio en recién nacidos predominan los serotipos III y II con un 29% cada uno. ⁽⁶⁾

Aunque la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) logra reducir eficazmente la morbilidad neonatal en países de ingresos altos. En un metaanálisis publicado en 2020 reportó aumento en la resistencia a los antibióticos de un 2.3% en 2005-2006 a un 14.7% para 2014 en Japón, siendo el 68.9% de estos aislados resistentes a múltiples fármacos incluidos macrólidos y fluoroquinolonas.⁽¹²⁾

Por las razones anteriores es más que evidente la necesidad de determinar la distribución de los serotipos para poder predecir el riesgo de desarrollo de enfermedades invasivas maternas y neonatales y en base a la carga de la enfermedad valorar el potencial uso vacunas profilácticas.

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta: **¿Cómo es el patrón de colonización por serotipos del *streptococcus del grupo B* en mujeres embarazadas?**

V. Objetivos.

- **General**

Determinar la colonización por *Streptococcus agalactiae* en mujeres embarazadas con más de 35 semanas de gestación, identificando los serotipos presentes y su prevalencia

- **Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de la población en relación a la colonización por SGB.
2. Identificar los serotipos de SGB que colonizan a la madre y al neonato.
3. Determinar si complicaciones en embarazos anteriores están asociados a las complicaciones en embarazos actuales.

VI. Marco teórico.

- **Generalidades del *Streptococcus agalactiae* del grupo B.**

Streptococcus agalactiae o estreptococo del grupo B (SGB) es un patobionte que a menudo forma parte de la microbiota normal, que se encuentra en los tractos gastrointestinal y genitourinario de mujeres sanas.⁽¹¹⁾ Los estreptococos del grupo B (SGB; *S. agalactiae*) fueron identificados como patógenos humanos por primera vez en 1938 por Fry, quien describió tres casos de sepsis puerperal mortal.⁽¹³⁾ En la década de 1970, los estreptococos del grupo B se habían convertido en el patógeno predominante como causa de septicemia y meningitis en recién nacidos y lactantes de corta edad, y en una de las principales causas de morbilidad relacionada con la gestación.^(14, 15)

- **Características morfológicas, metabólicas y estructuras antigénicas.**

S. agalactiae es la especie designada para los estreptococos del grupo B de Lancefield. Los estreptococos del grupo B son diplococos grampositivos (0,6 a 1,2 μm), catalasa y oxidasa negativo, anaerobio facultativo y encapsulado, que crecen en diversos medios de cultivo.⁽¹⁴⁾

El patógeno puede crecer en medios simples, aunque los medios suplementados con sangre o suero favorecen su crecimiento. Tras 18-24 h 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 (1-2%) no hemolíticas.^(14, 16)

Las cepas de *S. agalactiae* 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 agrupamiento Lancefield; compuesto de ramosa, N-acetilglucosamina y galactosa); 2) diez polisacáridos de la cápsula específicos de tipo (Ia, Ib y II a IX), y 3) la proteína de superficie conocida como antígeno c.^(16, 17)

El estreptococo del grupo B coloniza con frecuencia los tractos genital y gastrointestinal humanos. El tracto gastrointestinal se reconoce como un

reservorio de SGB y representa muy probablemente la fuente de colonización vaginal. ⁽¹⁸⁾

- **Distribución de serotipos.**

El serotipo de SGB corresponde al polisacárido capsular. Hay 10 serotipos de SGB: Ia, Ib y del II al IX. ^(19, 20)

Los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V representan > 95% de los casos de inicio temprano en Estados Unidos y >97% de los casos de inicio tardío. El serotipo III tiene propensión a causar meningitis y es responsable de una alta proporción de infecciones de aparición tardía. ⁽²¹⁾

- **Patogenia e inmunidad.**

Adherencia

Para causar enfermedad, los estreptococos del grupo B deben colonizar las mucosas y alterar su integridad a fin de entrar en lugares normalmente estériles, como el torrente sanguíneo. Los SGB tienen dos antígenos protectores expuestos en la superficie que son estructuras pseudopilosas, de alto peso molecular y unidas covalentemente. Estas estructuras contribuyen a la adherencia a las células del huésped y a su invasión. ^(22, 23)

Se ha propuesto que la proteína α puede intervenir en la interacción entre la bacteria y la célula del huésped. La proteína alfa es un prototipo de una familia de proteínas de superficie largas, que contienen repeticiones en tándem, comunes en los serotipos de SGB (Ia, Ib, II y V) que causan la mayor parte de las enfermedades invasivas. ⁽²⁴⁾ El receptor de fibrinógeno expuesto en la superficie y ampliamente conservado, FbsA, también favorece la adherencia de los estreptococos del grupo B a las células epiteliales humanas. ⁽²⁵⁾

Invasión

Los estreptococos del grupo B pueden atravesar la barrera epitelial por una vía paracelular y se ha propuesto que la translocación de las barreras epiteliales es la ruta predominante para la diseminación de los microorganismos en el huésped humano. (14, 26)

La invasión dependiente de la tasa de crecimiento se produce cuando los estreptococos del grupo B crecen en un cultivo continuo con limitación de glucosa, de tiamina y de nutrientes no definidos. Se ha propuesto que la proteína C alfa actúa de intermediaria en la translocación a través de las barreras epiteliales al facilitar la invasividad intracelular por medio de su unión al glucosaminoglucano en la superficie de la célula del huésped. Un anclaje adecuado del ácido lipoteicoico en la superficie del estreptococo B facilita la invasión, y la B-hemolisina/citolisina formadora de poros del estreptococo B también favorece la invasión de las células del epitelio pulmonar. La expresión de la B-hemolisina/citolisina también se correlaciona con la producción de lesiones en las células del epitelio pulmonar y favorece la lesión de las células del endotelio microvascular pulmonar, lo que aumenta la permeabilidad celular in vitro. (14, 27, 28)

Factores de virulencia

El factor de virulencia más importante de *S. agalactiae* es la cápsula de polisacáridos, que interfiere con la fagocitosis impidiendo la acción del complemento. El ácido siálico capsular contribuye a este proceso e inhibe la respuesta inmune debido al mimetismo molecular con proteínas del huésped, además que ayuda a evadir la respuesta antibacteriana innata mediada por las plaquetas. (29-33)

Otro factor de virulencia es la toxina B hemolisina/citolisina formadora de poros, que favorece la invasión y la lesión celular, en células epiteliales amnióticas humanas que representan la última barrera entre la cavidad amniótica y el feto lo que permite la infección ascendente perpetuando la colonización del

neonato.⁽³⁴⁾ Además este factor permite invasión del epitelio alveolar y posterior septicemia en los neonatos. ⁽²⁸⁾

Factores del huésped

La inmunoglobulina G sérica contra SGB derivada de la infección natural de la madre, protege al neonato de la infección por SGB, al ser transferidos vía transplacentaria.

Los anticuerpos que se desarrollan frente a los antígenos capsulares específicos de tipo de los estreptococos del grupo B son protectores, un hecho que explica en parte la predilección de este microorganismo por los neonatos. En ausencia de anticuerpos maternos, o con un título de anticuerpos bajo el neonato tiene mayor riesgo de contraer la infección en comparación con madres y neonatos colonizados y con títulos de anticuerpos altos. ⁽³⁵⁻³⁷⁾

- **Epidemiología.**

La colonización en recto y vagina por SGB de mujeres embarazadas en todo el mundo varía de un 11-35% con un promedio estimado del 18% a nivel mundial. teniendo las tasas de colonización más altas mujeres de las regiones del caribe latinoamericano y las menores las de razas asiáticas. ⁽²⁾

El principal reservorio de SGB se encuentra en el tracto gastrointestinal, y constituye un factor de riesgo para la colonización vaginal. ^(18, 38)

Los serotipos bacterianos I-V representan el 98% de los aislados de SGB colonizadores identificados en todo el mundo. ⁽²⁾

- **Formas de Transmisión.**

La infección neonatal por SGB de inicio temprano se adquiere en el útero a través de una infección intraamniótica clínicamente aparente o "silenciosa" o rotura de membranas, así como durante el paso a través de la vagina. La evidencia sugiere que la colonización vaginal con un alto inóculo ($> 10^5$ unidades formadoras de colonias / ml) de SGB durante el embarazo aumenta el riesgo de transmisión vertical ⁽³⁹⁾ y enfermedad de inicio temprano en los recién nacidos. Después del

alta hospitalaria, los recién nacidos y los lactantes pequeños pueden adquirir SGB horizontalmente de la madre o de los contactos domésticos colonizados y desarrollar bacteriemia de inicio tardío, meningitis u otras infecciones focales. ⁽⁴⁰⁾

- **Síndromes clínicos.**

La infección por *estreptococos del grupo B* (SGB), produce variedad de síndromes clínicos que afectan a varios grupos poblacionales siendo los más afectados las mujeres embarazadas y los recién nacidos.

Embarazadas

En mujeres embarazadas y posparto, el SGB es una causa frecuente de bacteriuria asintomática, infección del tracto urinario, infección del tracto genital superior (es decir, infección intraamniótica o corioamnionitis), endometritis posparto (8 por ciento), neumonía (2 por ciento), sepsis puerperal (2 por ciento) y bacteriemia sin foco (31 por ciento). También puede causar una infección focal como meningitis y endocarditis, aunque rara vez. La distribución de serotipos de la infección invasiva por SGB en mujeres embarazadas es similar a la de la enfermedad neonatal de inicio temprano. ⁽⁴¹⁾

La enfermedad materna por SGB se define como el aislamiento en laboratorio de SGB de un sitio estéril (sangre o líquido cefalorraquídeo [LCR] solamente) en una mujer embarazada o posparto (hasta 42 días posparto), con un mínimo de fiebre y sospecha médica de sepsis. ⁽⁴²⁾

SGB es responsable sólo del 1-2% de las infecciones del tracto urinario y del 3% de las infecciones después de una cesárea. ⁽⁴³⁾ Las infecciones maternas importantes se producen en 1 de cada 2600 embarazadas, con una tasa de mortalidad de 1 en 500. ⁽⁴²⁾

Recién nacidos y lactantes.

Enfermedad neonatal de inicio precoz.

La infección de comienzo precoz, en los 6 primeros días de vida, aparece por término medio a las 12 horas de vida. Las complicaciones obstétricas maternas son frecuentes y los lactantes nacidos antes de la 37va semana de gestación

tienen tasas de incidencia notablemente mayores que los nacidos a término. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de infección son bacteriemia o septicemia, neumonía y meningitis, cuyas frecuencias de aparición son del 85%, el 10% y el 5%, respectivamente ⁽⁴¹⁾

Enfermedad neonatal de inicio tardío.

La infección de comienzo tardío es la que aparece entre los días 7 y 89 de vida, con una mediana de 36 días.

La bacteriemia y la meningitis son manifestaciones frecuentes de infección, pero también pueden producirse otras infecciones focales, como osteomielitis, artritis séptica o celulitis. Los lactantes pueden debutar con una infección fulminante, caracterizada por una progresión rápida hasta un estado agonizante con shock séptico y convulsiones. ⁽⁴⁴⁾

- **Diagnóstico de SGB.**

El diagnóstico requiere la demostración del microorganismo en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otras muestras significativas, mediante cultivo. Las muestras de sangre pueden inocularse en cualquiera de los sistemas de hemocultivo habituales. En los recién nacidos, el aislamiento del agente en las mucosas, aspirado gástrico, orina o superficies cutáneas, por sí solo, no tiene significado diagnóstico, ya que no permite distinguir entre colonización e infección. La detección de antígeno en la sangre, LCR u orina, se ha empleado en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal pero, en general, con poca especificidad, lo que no permite su empleo como única prueba para el diagnóstico etiológico de este cuadro clínico. ⁽⁴⁵⁾

Para el estudio de las gestantes portadoras del *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B, se recomienda la toma conjunta de muestra vaginal y anorrectal en la 35- 37 semana de gestación, pero puede realizarse a partir de las 28 semanas de embarazo; se ha recomendado el empleo de caldos de enriquecimiento selectivos (por ejemplo, el caldo Todd-Hewitt con colistina y ácido nalidíxico, o Gentamicina y ácido nalidíxico), con posterior subcultivo en Agar sangre e

identificación del patógeno a partir de las colonias aisladas, mediante la detección de antígeno o por la prueba CAMP. ^(16, 45)

La liofilización y la criopreservación se emplean en la actualidad para la conservación de cultivos durante prolongados períodos de tiempo y son métodos de elección que aseguran la viabilidad, pureza y estabilidad de las cepas. ⁽⁴⁶⁾

El método de conservación a elegir, cualquiera que sea la cepa microbiana en cuestión, debe garantizar no solo la supervivencia en un buen porcentaje de esta, sino también que la población mantenga sus características fenotípicas y genotípicas.

Es de esperar que al menos las propiedades que los hacen importantes se mantengan inalterables, considerando las posibilidades técnicas y económicas disponibles y el tiempo necesario para el mantenimiento de las cepas para su transporte entre laboratorios o para ser utilizadas con fines educacionales. De todo esto surge la necesidad de mantener un registro sistematizado de los medios y métodos de preservación de *Streptococcus agalactiae*. ⁽⁴⁷⁾

- **Tratamiento**

Streptococcus agalactiae se considera de manera general susceptible in vitro a la penicilina, aunque se ha detectado una reducción de la susceptibilidad a la penicilina en algunos aislamientos. ^(48, 49)

Sin embargo, la penicilina G sigue siendo el pilar del tratamiento de la enfermedad invasiva. Generalmente, el SGB es susceptible a otros antibióticos betalactámicos, como ampicilina, cefalosporinas de primera, segunda y de tercera generación y carbapenémicos, aunque el nivel de actividad varía entre diferentes agentes. ^(12, 48)

En pacientes que demuestren anafilaxia o alergia grave a antimicrobianos betalactámicos, las terapias alternativas incluyen clindamicina, eritromicina, fluoroquinolonas y vancomicina. Sin embargo, los crecientes niveles de resistencia de SGB a clindamicina, eritromicina y fluoroquinolonas se han observado en una multitud de estudios y estos antibióticos sólo deben usarse

para el tratamiento si la administración de penicilina o cefalosporina no es apropiado y se ha determinado la susceptibilidad del organismo. ^(12, 49)

La penicilina G es el tratamiento de primera línea para la enfermedad invasiva por SGB en adultos. La duración de la terapia depende de la presentación clínica. ⁽¹⁹⁾

- Bacteriemia sin foco - 10 días
- Meningitis: 14 días son suficientes para la meningitis no complicada; las infecciones complicadas del sistema nervioso central (SNC) requieren un tratamiento más prolongado
- Celulitis-adenitis - 10 a 14 días
- Artritis séptica - 14 a 21 días
- Osteomielitis - 21 a 28 días
- Infección del tracto urinario - 10 días

- **Prevención**

Tamizaje antenatal.

Una estrategia de cribado universal basada en cultivo para identificar candidatos para la profilaxis con antibióticos intraparto de SGB es superior a los protocolos de detección basados en el riesgo para la prevención de enfermedad de inicio precoz por SGB.

Independientemente del modo de nacimiento planificado, todas las mujeres embarazadas deben someterse a exámenes de detección antes del parto para SGB a las 36 0 / 7-37 6/7 semanas de gestación, a menos que esté indicada la profilaxis antibiótica intraparto para el SGB debido a bacteriuria por SGB durante el embarazo o debido a antecedentes de un recién nacido infectado con SGB. ⁽⁵⁰⁾

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ahora recomienda realizar un cribado universal de SGB entre las 36 0/7 y las 37 6/7 semanas de gestación.

Para maximizar la probabilidad de obtención del SGB, se usa un solo hisopo para obtener la muestra de cultivo primero de la vagina inferior (cerca del introito) y luego del recto (a través del esfínter anal) sin el uso de un espéculo. Un cultivo de la parte inferior de la vagina y el recto. aumenta el rendimiento del cultivo sustancialmente en comparación con el muestreo del cuello uterino solo o el muestreo de la vagina sin un cultivo rectal. ^(50, 51)

Profilaxis antibiótica intraparto.

Los antibióticos se administran durante el parto y no en el momento del resultado de un cultivo positivo porque la administración de antibióticos lejos del parto no erradica la colonización por SGB en el momento del parto, que es cuando el lactante está en riesgo de transmisión vertical. ⁽¹⁸⁾

La vía intravenosa es necesaria para lograr altas concentraciones de antibióticos en el suero materno para la transferencia placentaria a la circulación sistémica fetal y posteriormente al líquido amniótico.

La penicilina G sigue siendo el fármaco de elección en la profilaxis intraparto por su espectro relativamente estrecho de actividad antimicrobiana. La recomendación es administrar 5 millones de unidades de penicilina G al inicio y 2,5-3 millones de unidades cada 4 horas hasta el final del parto. ⁽¹⁴⁾

Las candidatas para la profilaxis antibiótica intraparto. ⁽⁵²⁾

- Cultivo de detección positivo para SGB de la vagina o del recto ó
- Historia positiva de nacimiento de un bebé con enfermedad por SGB de inicio temprano ó
- Bacteriuria por SGB (cualquier recuento de colonias) durante el embarazo actual ó
- Estado desconocido del cultivo anteparto (cultivo no realizado o resultado no disponible) más :
- Fiebre intraparto ($\geq 100,4^{\circ} \text{F}$ [$\geq 38^{\circ} \text{C}$]) ó
 - Trabajo de parto prematuro ($<37 + 0$ semanas de gestación) ó

- Rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto ó
- Rotura prolongada de membranas (≥ 18 horas) ó
- Prueba de amplificación de ácido nucleico intraparto (NAAT) positiva para SGB

Vacunas para prevenir la enfermedad por SGB

Las vacunas contra el SGB se han investigado como una herramienta para reducir la colonización materna y prevenir la transmisión a los recién nacidos.^(11, 53)

Actualmente no existe una vacuna aprobada, pero se ha demostrado que cantidades suficientes de IgG sérica específica de tipo de polisacárido capsular de SGB en las madres protegen contra la enfermedad invasiva en sus bebés.^(35, 36, 53)

Se han comparado los títulos de anticuerpos IgG en muestras de suero materno y de cordón en bebés nacidos de mujeres colonizadas por SGB que pasaron a desarrollar la enfermedad de inicio temprano en comparación con los bebés que permanecieron sanos pero fueron colonizados por SGB en nacimiento. Los datos sugieren que las concentraciones de IgG anti- SGB-CPS entre 1 y 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ protegen contra los serotipos SGB Ia y III. Estas concentraciones concuerdan con respuestas observadas en los estudios de vacunas de fase 1 y 2 realizados hasta la fecha, lo que indica que la vacunación podría proporcionar protección con dichas concentraciones de anticuerpos.⁽²⁹⁾ Además otro estudio reportó que las concentraciones maternas de IgG anti-capsular superiores a 1 $\mu\text{g} / \text{ml}$ mediaban la muerte de SGB in vitro y se predijo que reducirían respectivamente en un 81% y un 78% el riesgo de enfermedad de aparición temprana de SGB Ia y III.⁽⁵⁴⁾

Modelos basados en estimaciones de enfermedades en todo el mundo de 2015 predicen que una vacuna contra el SGB con un 80% de eficacia y un 90% de cobertura materna podría prevenir 107.000 muertes infantiles y mortinatos.⁽⁸⁾

- **Sepsis neonatal.**

Definición y clasificación.

La infección por estreptococos del grupo B (SGB) en recién nacidos y lactantes se clasifica según la edad de aparición.⁽¹⁹⁾

- SGB de inicio temprano: el SGB de inicio temprano generalmente se presenta en o dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, pero puede ocurrir hasta el día 6 después del nacimiento.
- SGB de inicio tardío: el SGB de inicio tardío generalmente ocurre entre las cuatro y cinco semanas de edad (rango de 7 a 89 días)
- SGB de aparición muy tardía: el SGB de aparición tardía (también llamado SGB de inicio muy tardío o SGB más allá de la primera infancia) ocurre en bebés mayores de tres meses de edad. Las infecciones por SGB de aparición tardía son más frecuentes en lactantes que nacen antes de las 28 semanas de gestación o en niños con antecedentes de inmunodeficiencia.⁽⁵⁵⁾

Según la vía de adquisición la sepsis puede ser:

Sepsis de transmisión vertical.

La infección se transmite de la madre al feto/RN durante el embarazo, el parto o la lactancia. Habitualmente es de inicio precoz. Para diagnosticar una sepsis vertical en un RN de más de 72 horas de vida se requiere un hemocultivo positivo a un microorganismo típico de transmisión vertical, la presencia de factores de riesgo o la presencia del mismo microorganismo en cultivo del exudado vaginal materno u otros cultivos maternos.⁽²⁰⁾

Sepsis de transmisión horizontal.

La infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno. Incluye tanto las adquiridas en la comunidad como las infecciones adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización, también llamadas nosocomiales o relacionadas con la atención sanitaria, por contacto con manos contaminadas del personal sanitario o con material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado.⁽²⁰⁾

Incidencia.

La incidencia estimada de la enfermedad por SGB infantil en todo el mundo es de aproximadamente 0,5 por 1000 nacidos vivos. ^(53, 54) Las tasas de enfermedad por SGB varían de una región a otra, con las tasas más altas en África y las tasas más bajas en Asia. ^(56, 57)

Tanto en la enfermedad por SGB de aparición temprana como tardía, existe una disparidad racial en curso, y los niños negros tienen un mayor riesgo de infección que los niños blancos. ^(20, 57, 58)

- **Enfermedad neonatal de comienzo precoz por SGB**

El SGB de inicio temprano generalmente se presenta en o dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, pero puede ocurrir hasta el día 6 después del nacimiento.

La disminución general de la enfermedad por SGB de inicio temprano se ha atribuido a la detección universal de la colonización por SGB en mujeres embarazadas y al uso generalizado de profilaxis antibiótica intraparto (PAI). ^(59, 60)

La incidencia de la enfermedad por SGB de inicio temprano disminuyó de 1,8 casos por 1000 nacidos vivos en 1990 a 0,25 casos por 1000 nacidos vivos en 2018. ^(56, 61)

Antes del cribado materno de rutina y el uso de PAI, la mayoría de las enfermedades por SGB de inicio temprano ocurrieron en recién nacidos a término; sin embargo, en la era contemporánea, aproximadamente el 25 por ciento de los casos ocurren en recién nacidos prematuros, entre los cuales el riesgo de mortalidad es sustancialmente mayor. ^(56, 62)

- **Factores de riesgos.**

Factores de riesgo clínico:

Los factores de riesgo clínico importantes para la infección neonatal por SGB de inicio temprano incluyen: ^(56, 62)

- Colonización materna por SGB (es decir, cultivo de detección vaginal o rectal positivo por SGB o bacteriuria por SGB durante el embarazo)
- Parto previo de un bebé con enfermedad de SGB
- Parto <37 semanas de gestación
- Rotura de membranas durante ≥ 18 horas antes del parto
- Rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto
- Infección intraamniótica (anteriormente llamada corioamnionitis)
- Fiebre intraparto (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [$100,4^{\circ}\text{F}$])

Factores de riesgo bacterianos e inmunológicos: los factores de riesgo bacterianos e inmunológicos incluyen: ^(4, 35, 63)

- Cepa SGB con mayor virulencia
- Colonización materna pesada (inóculo vaginal $> 10^5$ unidades formadoras de colonias / ml)
- Inmunoglobulina G (IgG) específica de tipo capsular de SGB materna deficiente en el parto a término.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad de aparición temprana aparecen en un 90% de los casos en las primeras 24 horas después del nacimiento.^(14, 19)

Estas incluyen:

- **Sepsis.** 80% de los casos de sepsis en enfermedad de aparición temprana ocurren sin un foco de infección evidente. Los signos de sepsis son inespecíficos e incluyen irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios (taquipnea, quejido respiratorio, hipoxia), fiebre, hipotensión y shock.^(14, 19, 20)
- **Neumonía.** La neumonía representa el 10% de los casos de ENCP. Los signos de neumonía incluyen taquipnea, estridor, hipoxia y aumento del trabajo respiratorio. Entre los hallazgos radiográficos se encuentra un patrón alveolar difuso y también pueden observarse derrames pleurales.^(14, 19, 20)
- **Meningitis.** Representa aproximadamente de 5-10% de los casos de ENCP. Los signos suelen ser inespecíficos y pueden incluir anomalías respiratorias, irritabilidad o letargo, mala alimentación y/o vómitos.^(14, 19, 20)

- **Enfermedad neonatal de comienzo tardío por SGB**

La incidencia de la enfermedad por SGB de aparición tardía se ha mantenido estable desde 1990, en aproximadamente 0,3 a 0,4 por 1000 nacidos vivos.⁽⁵⁸⁾

Aproximadamente un tercio de los lactantes con enfermedad de inicio tardío nacen antes de las 37 semanas de gestación, con una mediana de edad gestacional de 30 semanas.⁽⁵⁶⁾

La profilaxis antibiótica materna intraparto no previene la enfermedad de aparición tardía.^(56, 61)

Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad de aparición tardía incluyen:

- **Bacteremia.** La bacteremia sin foco representa aproximadamente el 65% de los casos de inicio tardío. Los bebés afectados suelen presentar fiebre. Estos bebés pueden tener antecedentes de una infección de las vías

respiratorias superiores anterior o intercurrente. Otros hallazgos clínicos pueden incluir irritabilidad, letargo, mala alimentación, taquipnea, gruñidos y ocasionalmente apnea. ⁽²⁰⁾

- **Meningitis:** La meningitis representa del 25 al 30 por ciento de los casos de enfermedad por SGB de aparición tardía. ⁽⁶⁴⁾ La presentación clínica de la meningitis neonatal es típicamente indistinguible de la de la sepsis neonatal sin meningitis. Los signos clínicos notificados con mayor frecuencia son inestabilidad de temperatura, irritabilidad o letargo y mala alimentación o vómitos. Los signos de inflamación del sistema nervioso central (p. Ej., Fontanela abultada, rigidez de nuca, hallazgos neurológicos focales, convulsiones) son más frecuentes en la meningitis por SGB de inicio tardío que en la meningitis por SGB de inicio temprano. ⁽⁶⁵⁾

La enfermedad de inicio tardío también puede presentarse como neumonía, artritis séptica, osteomielitis y celulitis-adenitis ⁽⁶⁶⁾. Las presentaciones raras de la enfermedad por SGB de inicio tardío incluyen endocarditis, miocarditis, pericarditis, pielonefritis, endoftalmitis y absceso cerebral, entre otras. ⁽⁶⁵⁾

- **Tratamiento de la Enfermedad neonatal de comienzo precoz y tardío.** En neonatos con presunta enfermedad de inicio temprano, la terapia empírica con ampicilina combinada con un aminoglucósido es el estándar de atención. Una vez que se aísla el SGB, se recomienda la monoterapia con penicilina G para el tratamiento de la infección invasiva por SGB en los lactantes. La dosis recomendada de penicilina G para bebés de hasta 7 días de edad es de 250.000 a 450.000 unidades / kg / día y 450.000 -- 500.000 unidades / kg / día para bebés mayores de 7 días. ⁽¹⁹⁾

- **Pronóstico**
El pronóstico de la enfermedad neonatal por SGB está relacionado con la gravedad y el sitio de la infección.

Las tasas de letalidad oscilan entre el 1% y el 8,4% en recién nacidos a término y de 5% -20% en recién nacidos prematuros. Para ENCP, las tasas de mortalidad varían en todo el mundo. En los países dotados de recursos, el riesgo de letalidad estimado es del 5%, pero En África se ha observado un riesgo más alto, hasta un 27%.^(8,19,56)

En todo el mundo, se estima que la ENCT tiene una tasa de letalidad del 1- 7%
(19)

- **Complicaciones**

Los bebés pueden tener problemas a largo plazo, como sordera y discapacidades del desarrollo, debido a la enfermedad por SGB.

La bacteria SGB también puede causar algunos abortos espontáneos, mortinatos y partos prematuros. Sin embargo, muchos factores diferentes pueden provocar la muerte fetal, el parto prematuro o el aborto espontáneo. ^(11, 50)

VII. Materiales y métodos

- **Tipo de estudio**

Estudio transversal retrospectivo de binomios madre-hijo.

El período en el que se recolectar los datos para el estudio es de los meses comprendidos entre (Marzo 2022 – Agosto 2022).

- **Área de estudio**

El presente estudio se realizará con los datos recolectados en la sala de ARO de Ginecología y obstetricia y la sala de labor y parto del Hospital Escuela “Oscar Danilo Rosales Argüello” (HEODRA) de la ciudad de León.

- **Población de estudio**

La población está comprendida por todas las embarazadas y sus hijos, que se recolectaron las muestras en el periodo antes descrito, en el HEODRA.

El tamaño muestral es no probabilístico incluyó 69 binomios madre-hijo.

- **Criterios de inclusión y exclusión**

Inclusión binomios

- Embarazada con ≥ 18 años
- Estar entre las semanas 35-40 de gestación y/ ó tener datos clínicos de amenaza de parto pretérmino ó ruptura prolongada de membranas >18hrs.
- Parto en HEODRA.

Exclusión Binomios

- Mujer embarazada o neonato que hayan recibido transfusión.
- Binomios con desorden inmunológicos.
- Neonato con otras enfermedades congénitas.

- **Fuente de información**

La fuente de información fue de tipo primaria y secundaria puesto que la información se obtendrá directamente de los participantes y de los expedientes clínicos por los investigadores del estudio.

- **Instrumento de recolección de datos**

Se empleará un cuestionario estructurado en dos secciones: una sección enfocada a los datos de la madre y otra a los datos del recién nacido, que incluye

las variables para dar respuesta a los objetivos general y específicos de este estudio. (Ver formulario en ANEXOS).

- **Proceso de recolección de la información**

Las participantes que fueron captadas en el HEODRA. Este primer contacto con las embarazadas servirá para la explicación, aclaración de dudas y firma de los consentimientos informados madre y del bebé. En este momento se empezará a completar el cuestionario de recolección de datos, posteriormente se tomará un hisopado recto vaginal, los cuales serán transportados en medio Amies y se obtendrá muestra de sangre materna durante el parto o en un intervalo de 48 h. También se colectará cuando sea posible una muestra de sangre a partir del cordón umbilical después de extraída la placenta. Estos procedimientos los realizará el médico que asista a la embarazada.

Todas las muestras biológicas se enviarán al laboratorio del Centro de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-LEÓN.

Procesamiento de las muestras para identificación de SGB

Una vez las muestras en el laboratorio se procederá a procesarlas, luego de realizado el etiquetado de las fichas.

Estas muestras serán sembradas directamente en medio de Agar CNA (colistina y ácido nalidíxico), en una atmósfera enriquecida de CO₂ de 5-10%, y en Agar cromogénico indicado para la búsqueda de *streptococcus agalactiae*. También, se inoculará el hisopo en caldo de Todd Hewitt durante 24 horas a 37 ° C, y posteriormente fue sembrado en los medios antes mencionados.

Luego transcurridas las 24 horas se procederá a identificar las colonias con las características de ser sospechosa de SGB. Se realizará Tinción de Gram. Si resulta positiva esta prueba (cocos gram positivos en cadenas), se realizará una prueba de catalasa y una prueba de CAMP (Factor monosfosfato de adenina cíclica), donde la formación de una zona de hemólisis en forma de flecha indica una prueba positiva. Si esta última es positiva se realizará el diagnóstico a través

de la prueba de Aglutinación en látex para identificación de los serogrupos de estreptococos ABCDEFG. (Lancefield Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England). Luego, estos aislados se guardarán en leche descremada a -20°C , al menos 3 copias positivas para *Streptococcus agalactiae* por cada muestra.

Serotipado de SGB por qPCR

Extracción de ADN

Para la extracción de material genético de las colonias antes identificadas como EGB se empleará el Kit de sangre y tejidos DNeasy®

El kit DNeasy Blood & Tissue, siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente:

Células cultivadas: centrifugar un máximo de 5×10^6 células durante 5 min a $300 \times g$ (190 rpm).

1. Resuspender en 200 μl de PBS. Añada 20 μl de proteinasa K. Continúe con el paso 2.
2. Añada 200 μl de tampón AL. Mezclar bien con vórtex. Incube las muestras de sangre a 56°C durante 10 minutos.
3. Agregue 200 μl de etanol (96–100%). Mezclar bien con vórtex.
4. Pipetee la mezcla en una columna de centrifugación DNeasy Mini colocada en un tubo de recolección de 2 ml. Centrifugo a $\geq 6000 \times g$ (8000 rpm) durante 1 min. Deseche el tubo colector y de flujo continuo.
5. Coloque la columna de centrifugado en un nuevo tubo de recogida de 2 ml. Añada 500 μl de tampón AW1. Centrifugo durante 1 min a $\geq 6000 \times g$. Deseche el tubo colector y de flujo continuo.

6. Coloque la columna de centrifugado en un nuevo tubo de recogida de 2 ml, agregue 500 µl de tampón AW2 y centrifugue durante 3 min a 20.000 x g (14.000 rpm). Deseche el tubo colector y de flujo continuo.

7. Transfiera la columna de centrifugación a un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,5 ml o 2 ml.

8. Eluir el ADN añadiendo 200 µl de tampón AE al centro de la membrana de la columna de centrifugación.

Incube durante 1 min a temperatura ambiente (15–25 ° C). Centrifugar durante 1 min a $\geq 6000 \times g$.

9. Opcional: repita el paso 8 para aumentar el rendimiento de ADN.

Notas:

Realice todos los pasos de centrifugación a temperatura ambiente (15–25 ° C).

Vuelva a disolver los precipitados en Buffer AL y Buffer ATL.

Agregue etanol a los concentrados Buffer AW1 y Buffer AW2.

Equilibre el tejido congelado o los sedimentos celulares a temperatura ambiente.

Precaliente una incubadora a 56 ° C.

Consulte el manual para el tratamiento previo de tejido fijo, insectos, bacterias u otros materiales.

Amplificación de ácidos nucleicos serotipo específico por medio de RT-qPCR

Preparación del MasterMix y preparación del plato.

· La configuración del plato puede variar dependiendo del número de muestras por analizar. Los Controles No Template (NTC) y controles positivos deben ser incluidos en cada corrida.

- En el cuarto blanco, descongele los reactivos y colocarlos en coolrack.
- Mezclar primers y sondas (en partes iguales) con Vortex brevemente.
- Centrifugue brevemente primers y sondas y regréselos al coolrack.
- Determinar el número de reacciones (N) por ensayo. Es necesario hacer reacciones extras para NTC y por error de pipeteo (si el número de muestras incluyendo el control es de 1 a 14, sume 1 reacción, si es mayor de 15 sume 2 reacciones).
- Preparar la mezcla a como se indica.

Tabla 1. Mezcla de Master Mix

COMPONENTES	VOL (μL) / RXN.
Prime Time Gene Expression	10
Mix Primer F y R	1
Probe	1
Agua libre de nucleasas	7
Volumen total	19

Preparación del plato.

- En el cuarto blanco, mientras mantiene en coolrack el plato para PCR, agregue 24 μL de la mezcla a todos los pozos que serán utilizados.
- Agregar 1 μL de agua libre de nucleasas al pozo NTC.
- Cubra la placa mientras se traslada al cuarto para PCR, manteniéndola en el coolrack.
- En el cuarto para PCR, remueva la cubierta y agregue 1 μL de la muestra de ADN a cada pozo correspondiente.

- Por último, agregue 1 μ L al control positivo al pozo correspondiente.
- Selle el plato con lámina filmina óptica y colóquelo en el equipo de PCR.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para determinación de títulos de anticuerpos contra SGB.

Las placas de microtitulación ELISA (NUNC, Maxisorp) se recubrirán durante la noche a 2-8 ° C con CPS Ia, Ib, III o V purificado conjugado con albúmina de suero humano mediante un enlazador de dihidrazida de ácido adípico o con proteínas pilus recombinantes purificadas en solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7,4. Después de lavar con PBST (Tween-20 al 0,05% en PBS pH 7,4), las placas se incubarán durante 90 min con PBST-B (BSA al 2% en PBST). Se añadirán diluciones en serie al doble de los sueros de prueba y estándar en PBST-B, seguido de 1 hora a 37 ° C y lavado con PBST. Se dispensará anti-IgG humana conjugada con fosfatasa alcalina (Sigma, 1: 1000 en PBST), las placas se incubarán durante 90 minutos y se lavan con PBST. Después de la adición de p-nitrofenilfosfato durante 30 minutos, la reacción se detiene con EDTA al 7% y se mide la densidad óptica a 405 nm (A405nm). Las concentraciones de IgG específicas se estiman interpolando el A405nm obtenido con curvas de titulación estándar y se expresaron como μ g / mL (CPS) o Unidades ELISA / mL (EU / mL, proteínas pilus).

• **Plan de análisis**

Se construirá una base de datos en el programa estadístico IBM SPSS ver. 25, donde se hará control de calidad de los datos antes de su análisis. Se usó análisis estadístico descriptivo con chi-cuadrado y pruebas exactas de Fisher para comparar las características clínicas de las mujeres que fueron colonizadas con SGB y las que no. Luego usamos modelos de regresión logística bivariados para estimar los cocientes de probabilidades y el intervalo de confianza de 95% para describir la asociación entre los factores de riesgo asociados a SGB en embarazo previo y actual. La prevalencia y distribuciones de los serotipos de GBS se describieron utilizando proporciones.

- **Aspectos éticos**

La investigación se someterá al comité de ética para investigaciones biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-León. Una vez obtenida la aprobación del estudio por el comité antes mencionado se solicitará permiso a la institución (HEODRA), mediante una carta dirigida a la dirección, donde se expone el tema, propósito de la investigación y el plan de trabajo para captar, entrevistar y obtener las muestras biológicas necesarias de la madre y el RN. Finalmente, obtenidos ambos permisos a las embarazadas se les aplicará un consentimiento informado por escrito dónde se aclarará en que consiste el estudio, los riesgos y posibles beneficios para ella y su hijo(a). En el caso de aceptar de manera voluntaria, se procederá al enrolamiento del binomio y administración de cuestionarios y tomas de muestras biológicas como se ha descrito anteriormente.

- **Operacionalización de variables.**

Variable	Definición	Valores
Evaluación de la madre		
Grupo etario materno	Años cumplidos de la madre desde su nacimiento hasta el momento que se realiza la encuesta.	- 18-25 años - 26-35 años - 36-40 años - 41 años a más
Procedencia	Zona donde actualmente vive o reside.	- Urbano - Rural
Escolaridad	Grado academico más alto alcanzado	- Analfabeta - Primaria - Secundaria - Tecnico - Universitario
Edad gestacional por ultrasonido obstétrico	Número de semanas y días desde la concepción según ultrasonido obstétrico hasta el día del nacimiento.	- Más de 35 semanas a menos de 37 semanas completas. - Más de 37 semanas a menos de 39 semanas completas. - Más de 39 semanas a 40 semanas completas.
Edad gestacional por FUR	Número de semanas y días desde la concepción según el último período menstrual hasta el día del nacimiento	- Más de 35 semanas a menos de 37 semanas completas. - Más de 37 semanas a menos de 39 semanas completas. - Más de 39 a 40 semanas completas.

Gestas	Número de gestaciones/ embarazo incluyendo embarazo actual	- Primigesta - Bigesta - Trigesta - Multigesta
Partos	Número de partos por vía vaginal	- Nulípara - Primípara - Multípara - Gran multípara
Cesárea	Número de intervenciones quirúrgicas para extraer a un bebé.	- 0 - 1 - 2 - 3 ó más
Abortos	Número de embarazos interrumpidos antes de las 22 semanas de gestación o con peso fetal menor de 500 gramos.	- 0 - 1 - 2 - 3 ó más
Ruptura prolongada de membranas	Antecedentes de ruptura de las membranas $\geq$ 18 horas posterior al comienzo del trabajo de parto	- Si - No - N/D
Antecedente de amenaza de parto pretérmino	Antecedente de una afección clínica caracterizada por la presencia de contracciones uterinas persistentes, con una frecuencia de 4 en 20 mins, o 6 en 60 mins, sin dilatación cervical, o cuando es menor a 3cm, entre las 22 y las 36 semanas y 6 días de gestación.	- Si - No - N/D
Amenaza de aborto	Es una afección que indica la posibilidad de un aborto espontáneo o una pérdida temprana del embarazo. Esto puede suceder antes de la semana 20 del embarazo.	- Si - No - N/D

Temperatura >37.5 °C	Antecedente de aumento de la temperatura corporal mayor o igual a 37.5 °C	- Si - No - N/D
IVU	Antecedente de infección de vías urinarias durante el embarazo	- Si - No - N/D
Antecedente de infección de vías urinarias en gesta actual.	Semana en la que aparecieron manifestaciones clínicas de IVU durante el embarazo.	- < 20 semanas - > 20 semanas - N/D
Uso de antibióticos	Antecedentes de antibioticoterapia en los últimos 15 días por cualquier razón.	- Si - No - N/D
Uso de antibióticos intraparto	Profilaxis antibiótica intraparto	- Si - No
Antecedente de sepsis o meningitis	Bebé con antecedentes de signos y/o síntomas de sepsis o meningitis.	- Si - No - N/D (Primigrávida)
Colonización por SGB madre	Presencia de SGB en la zona recto-vaginal demostrado por cultivo	- Colonizado - No colonizado
Serotipo de SGB madre	Serotipo de SGB demostrado por serotipado	- Ia - Ib - II - III - V
Anticuerpos específicos madre	Anticuerpos contra SGB	- Presencia de anticuerpos - Ausencia de anticuerpos
Títulos de anticuerpos madre	Cuantificación de los anticuerpos en suero	- >1ug/mL - <1ug/mL
Evaluación del neonato		
Sexo niño	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los	- Masculino - Femenino

	individuos en femenino y masculino, la cual es determinada por sus cromosomas	
Peso niño	Medida del peso del recién nacido hecha después del nacimiento (medida dentro de la primera hora de vida)	- Bajo peso al nacer (<2500 grs) - Adecuado peso (2500-4000 grs) - Gran peso (>4000 grs)
Talla niño	Mide la longitud del recién nacido desde la coronilla hasta el talón justo al momento del nacimiento.	- <48cms - 48-52cms - >52cms
Perímetro cefálico	Es la medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande. Se mide la distancia que va desde la parte por encima de las cejas y de las orejas y alrededor de la parte posterior de la cabeza.	- <34cms - 34-36cms - >36cms
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal mayor de 37.5 °C	- Si - No - N/D
Distensión abdominal	Distensión de las asas intestinales, lo que puede ocasionarse por obstrucción de las mismas, o lo que es más común, por condiciones que generan cuadros funcionales o pseudo-obstructivos.	- Si - No - N/D
Diarrea	Aumento en la frecuencia de evacuaciones, o cambios en la coloración y consistencia de las heces, con resultado del	- Si - No - N/D

	aumento de la motilidad del colón	
Intolerancia nutricional	Nutrición deficiente ocasionada por no tolerar la vía oral por anormalidades funcionales	- Si - No - N/D
Palidez	Tono de piel y/o de membranas mucosas anormalmente más claro que su color normal.	- Si - No - N/D
Ictericia	Coloración amarillenta de piel, mucosa y esclerótica, producida por una cantidad de bilirrubina en sangre superior a la normal.	- Si - No - N/D
Petequias	Manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel como consecuencias de mínimas hemorragias en la dermis o en la submucosa.	- Si - No - N/D
Esclerema	Endurecimiento progresivo y generalizado de la piel y el tejido subcutáneo del recién nacido, que se produce como resultado de un intenso estrés por frío en lactantes prematuros gravemente enfermos.	- Si - No - N/D
Signos de distrés respiratorio	Es una afección pulmonar potencialmente mortal que impide la llegada de suficiente oxígeno a los pulmones y a la sangre.	- Si - No - N/D
Saturación de oxígeno	se utiliza para indicar la cantidad (en %) de oxígeno en fluidos corporales, generalmente en la sangre.	- 0-100%

Taquipnea	Frecuencia respiratoria mayor de 60 rpm	- Si - No - N/D
Tirajes	El tiraje intercostal se da cuando los músculos entre las costillas tiran hacia dentro	- Si - No - N/D
Apnea	Ausencia de respiración espontánea	- Si - No - N/D
Mayor necesidad de soporte de ventilación	Disminución de la saturación de oxígeno, (menor a 95% SaO ₂)	- Si - No - N/D
Frecuencia cardíaca	Latidos cardíacos entre 110 a 160 por minuto	- 110-160 lpm
Presión arterial	La presión arterial es la fuerza que la sangre ejerce contra las paredes arteriales.	- N/D
Hipotonía	Alteración caracterizada por un tono o tensión disminuidos que puede afectar a cualquier estructura corporal.	- Si - No - N/D
Succión débil	Dificultad para extraer, absorber y/o deglutir al alimentarse del pecho de la madre.	- Si - No - N/D
Convulsiones	Fenómeno paroxístico originado por una actividad anormal, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas del SNC y que puede tener repercusiones clínicas.	- Si - No - N/D
Alteración de la perfusión periférica	Alteraciones en la medición del tiempo del relleno capilar	-
Irritabilidad	Estado caracterizado por excitabilidad o sensibilidad anormales	- Si - No - N/D

Letargo	Estado de cansancio y de somnolencia profunda y prolongada, especialmente cuando es patológico y se produce a causa de una enfermedad	- Si - No - N/D
Colonización por SGB niño	Presencia de SGB en la mucosa nasofaríngea demostrado por cultivo	- Colonizado - No colonizado
Serotipo de SGB niño	Serotipo de SGB demostrado por serotipado	- Ia - Ib - II - III - V
Anticuerpos específicos niño	Anticuerpos contra SGB	- Presencia de anticuerpos - Ausencia de anticuerpos
Títulos de anticuerpos niño (sangre del cordón umbilical)	Cuantificación de los anticuerpos en sangre de cordón umbilical al momento del parto.	- >1ug/mL - <1ug/mL
Títulos de anticuerpos niño (suero)	Cuantificación de los anticuerpos en suero medidos 3 meses posterior al nacimiento	- >1ug/mL - <1ug/mL
Enfermedad neonatal temprana	Desarrollo de enfermedad neonatal en los primeros 7 días desde el nacimiento causada por SGB	- Presencia de enfermedad neonatal temprana - Ausencia de enfermedad neonatal temprana
Enfermedad neonatal tardía	Desarrollo de enfermedad neonatal entre los días 07 y 89 después del nacimiento.	- Presencia de enfermedad neonatal tardía - Ausencia de enfermedad neonatal tardía

VIII. Resultados.

Se recolectaron 69 muestras a través de hisopado rectovaginal para detectar colonización por *Streptococo del grupo B* en pacientes hospitalizadas en el servicio de ARO de Ginecología y obstetricia del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello, la edad media fue de 24.8 años, predominó el grupo etario entre 18-25 años (58%), 36 (52.2%) eran procedentes del área rural, con respecto al nivel académico, 39 (56.5%) completaron secundaria ($p=0.03$). Referente a los datos obstétricos, en 41 (59%) se obtuvo la muestra rectovaginal entre las 37-40 6/7 semanas de gestación (medido por USG) ($p=0.04$); 30 (43.5%) eran primigestas, por lo tanto, 41 (59.4%) eran nulíparas; 6 (8.7%) tenían antecedentes de cesárea y 14 (20.3%) con antecedentes de ≥ 1 aborto ($p=0.02$). En el embarazo actual, 4 (5.8%) presentaron ruptura prolongada (RPM) >18 hrs y fiebre; 18 (26.1%) experimentaron riesgo de parto pretérmino; 1 (1.4%) presentó amenaza de aborto; 29 (42%) presentaron datos clínicos de infección de vías urinarias (IVU), de éstas, 20 (69%) experimentaron la IVU >20 semanas de gestación; 16 (23.2%) usaron antibióticos en los 15 días previos por cualquier razón. (Ver tabla 1).

De las 69 mujeres en que se recolectó muestras rectovaginales, 8 (11.6%) presentaron colonización por *Streptococo del grupo B* ya sea rectal o vaginal, de éstas, 100% de las colonizadas se encontraban entre las 37-40 semanas de gestación (medido por USG); 4 (50%) eran primigestas y nulíparas; 2 (25%) presentó ≥ 1 aborto; 1 (12.5%) presentó riesgo de parto pretérmino; 3 (37.5%) experimentaron IVU, no se aplicó profilaxis antibiótica intraparto (PAI) a ninguna de las colonizadas y solo 1 (12.5%) había usado antibióticos 15 días previos (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de las mujeres embarazadas en relación a la colonización por *Streptococo del grupo B* del Servicio de ARO de Ginecología y obstetricia del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de Febrero- Agosto 2022. (n=69)

Características	Total (%) n= 69	Colonización SGB		P
		SI n=8 (11.6%)	NO n=61 (88.4%)	
Edad	24.8			
Media (± DS)	(±6.3)			
Grupo etario				
18-25	40 (58)	4 (50)	36 (59)	0.92
26-35	20 (29)	3 (37.5)	17 (27.9)	
36-40	8 (11.6)	1 (12.5)	7 (11.5)	
≥41	1 (1.4)	---	1 (1.6)	
Procedencia				
Rural	36 (52.2)	2 (25)	34 (55.7)	0.14
Urbano	33 (47.8)	6 (75)	27 (44.3)	
Escolaridad				
Analfabeta	2 (2.9)	---	2 (3.3)	0.03
Primaria	16 (23.2)	3 (37.5)	13 (21.4)	
Secundaria	39 (56.5)	2 (25)	37 (60.6)	
Técnico	1 (1.4)	1 (12.5)	---	
Universitario	11 (16)	2 (25)	9 (14.7)	
Datos obstétricos				
Edad gestacional (semanas) por USG				
<37	28 (40.6)	---	28 (45.9)	0.04
37-40 6/7	41 (59.4)	8 (100)	33 (54.1)	
Número de gestas				
Primigesta	30 (43.5)	4 (50)	26 (42.6)	0.97
Bigesta	21 (30.4)	2 (25)	19 (31.2)	
Trigesta	8 (11.6)	1 (12.5)	7 (11.5)	
Multigesta	10 (14.5)	1 (12.5)	9 (14.7)	
Partos				
Nulípara	41 (59.4)	4 (50)	37 (60.6)	0.50
Primípara	15 (21.7)	3 (25)	12 (19.7)	
Múltipara	13 (18.9)	1 (12.5)	12 (19.7)	

Cesáreas					
0		63 (91.3)	8 (100)	55 (90.1)	0.65
≥1		6 (8.7)	---	6 (9.9)	
Abortos					
0		55 (79.7)	6 (75)	49 (80.3)	0.02
≥1		14 (20.3)	2 (25)	12 (19.7)	
Factores de riesgo del embarazo asociadas a la colonización materna por SGB					
RPM>18 hrs		4 (5.8)	---	4 (6.5)	1
Temperatura >37.5 °C		4 (5.8)	---	4 (6.5)	0.45
Amenaza de parto pretérmino		18 (26.1)	1 (12.5)	17 (27.8)	0.67
Amenaza de aborto		1 (1.4)	---	1 (1.6)	1
IVU		29 (42)	3 (37,5)	26 (42.6)	1*
Semanas de gestación en diagnosticarse	<20	9 (31)	2 (25)	7 (11.5)	0.22
	>20	20 (69)	1(12.5)	19 (31.1)	
Uso de antibióticos los últimos 15 días		16 (23.2)	1(12.5)	15 (24.6)	0.67
Aplicación de Profilaxis antibiótica intraparto (PAI)		---	---	3 (5)	0.36

La tabla 2. describe los factores de riesgos de colonización y enfermedad neonatal por SGB que estuvieron presentes en un embarazo previo y su asociación con los factores de riesgos presente en el embarazo actual. Las asociaciones más fuertes se observaron entre la ruptura prolongada de membranas >18hrs (OR: 4.28, IC 95%: 0.2-77.2) y la infección de vías urinarias, la cual aumenta 5 veces más el riesgo de presentar IVU en un embarazo subsecuente (OR: 5.7, IC 95%: 1.3-25), siendo ésta estadísticamente significativa (p=0.03).

Tabla 2. Asociación entre los factores del embarazo anterior y embarazo actual. (n=39)

Presente en embarazo actual	Presente en embarazo previo n (%)		OR (IC 95%)	P
	Si	No		
Ruptura prolongada de membranas (>18hrs)				
Si (n=2)	1 (50)	1 (50)	4.28 (0.2-77.2)	0.74
No (n=37)	7 (18.9)	30 (81.1)		
Amenaza de aborto				
Si (n=1)	1 (100)	0	N/A	0.30
No (n=38)	12 (30.7)	27 (69.3)		
Amenaza de parto pretérmino				
Si (n=13)	4 (30.7)	9 (69.3)	3.4 (0.6-18.5)	0.19
No (n=26)	3 (11.5)	23 (88.5)		
Temperatura >37.5 °C				
Si (n=3)	0	3	N/A	1
No (n=36)	2	34		
Infección de vías urinarias				
Si (n=15)	8	7	5.7 (1.3-25)	0.03
No (n=24)	4	20		

La tabla 3. muestra la relación entre el nacimiento pretérmino y a término con las características antropométricas y factores de riesgos obstétricos de los recién nacidos en estudio, se evidencia que 12 (17.3%) de los neonatos eran pretérminos, el bajo peso al nacer (<2500grs) 5 (41.7%), la talla <48cms, 8 (66.7%), un perímetro cefálico <33cms, 10 (83.3%) fue más frecuente en los recién nacidos pretérminos. Estas asociaciones fueron estadísticamente significativas.

Los factores riesgos obstétricos se asocian a parto pretérmino fueron la RPM>18hrs en 2 (16.7%), la presencia de IVU en 5 (41.7%) y la amenaza de parto pretérmino en 8 (66.7%). Todos estos factores aumentan el riesgo de parto pretérmino, pero solo la APP presentó significancia estadística (p=0.01)

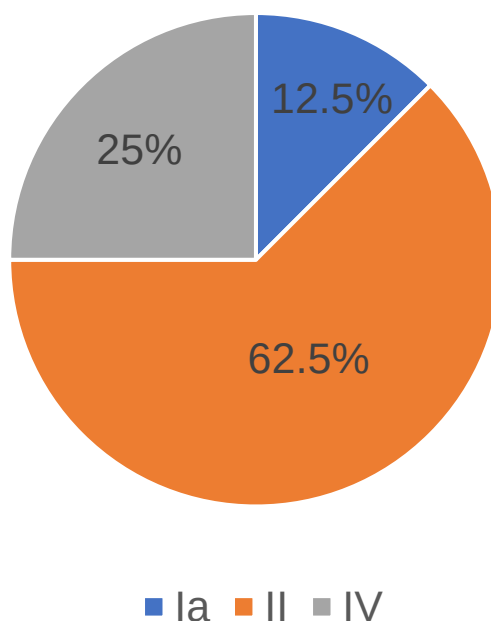
Tabla 3. Características antropométricas y factores de riesgos obstétricos de los recién nacidos en estudio en relación con su edad gestacional, Sala de Labor y parto Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, 2022 (n=69)

Características del recién nacido	Pretérmino n=12 (17.3%)	A término n=57 (82.7%)	P
Sexo			
Masculino	9 (75)	29 (50.8)	0.20
Femenino	3 (25)	28 (49.2)	
Rangos de peso en gramos al nacer Media: 2903 grs			
<2500	5 (41.7)	6 (10.5)	0.02
2500-4000	7 (58.3)	51 (89.5)	
Talla en cms Media: 50.2 cms			
<48	8 (66.7)	7 (12.3)	0.01
>48	4 (33.3)	50 (87.7)	
Perímetro cefálico en cms Media: 33.6			
<33	10 (83.3)	14 (24.5)	0.01
34-36	2 (16.7)	43 (75.5)	

Factores de riesgos obstétricos			
RPM >18hrs	2 (16.7)	2 (3.5)	0.13
IVU	5 (41.7)	24 (42.1)	0.97
Amenaza de parto pretérmino	8 (66.7)	10 (17.5)	0.01

El gráfico 1. muestra la distribución de los serotipos de *Streptococcus* que se aislaron a partir de las gestantes que resultaron colonizadas por cualquier cepa de SGB, el serotipo que se identificó con mayor frecuencia fue el serotipo II (62.5%), seguido del serotipo IV (25%) y el serotipo Ia (12.5%)

Gráfico 1. Distribución de los serotipos de *Streptococo del grupo B* aislados de hisopados rectovaginales en mujeres embarazadas colonizadas (n=8)



IX. Discusión de resultados

En 69 mujeres embarazadas en León, Nicaragua, se observó una prevalencia de colonización rectovaginal por SGB del 11.6%. Los serotipos II, IV y Ia fueron predominantes. La prevalencia observada de colonización materna por SGB fue menor a la encontrada en un metaanálisis previo de estudios realizados en centros de salud de Nicaragua que fue del 16% ⁽⁹⁾, así como con una prevalencia global estimación del 18%, además contrasta con la distribución de los serotipos Ia, Ib y III ⁽²⁾. Datos escasos de Centroamérica estima una prevalencia de colonización materna de hasta 17%, con serotipos Ia y Ib representando casi el 70% de los aislamientos ⁽²⁾.

La ruptura prolongada de membranas >18 horas y la infección de vías urinarias fueron dos factores de riesgos de embarazos previos que se asociaron a mayor riesgo de presentación en un embarazo subsecuente, similar a lo reportado en un estudio realizado en Canadá en 2008. ⁽⁶⁷⁾

Las vacunas SGB que están actualmente en desarrollo incluyen polisacárido conjugado profiláctico de múltiples serotipos para proporcionar amplia protección contra las cepas circulantes en varias regiones del mundo. Los serotipos identificados en nuestra muestra de estudio se incluyen en el candidato pentavalente (Ia, Ib, II, III, V) y vacunas hexavalentes (Ia, Ib, II, III, IV, V), y parcialmente en la vacuna candidata trivalente (Ia, Ib, III) ⁽⁶⁾, lo que sugiere que varias formulaciones de vacunas multivalentes podrían ser apropiadas para su uso en Nicaragua para reducir la carga de la enfermedad SGB infantil.

Los factores riesgos obstétricos que se asocian a parto pretérmino fueron la RPM>18hrs, la presencia de IVU y la amenaza de parto pretérmino, siendo la APP el factor con significancia estadística. Esta asociación ha sido corroborada en múltiples estudios. ⁽⁶⁸⁾

Los principales factores que fortalecieron la investigación se basan en la fuente de información primaria, obtenidas del propio paciente y las muestras recolectadas, la accesibilidad a la población de estudio para realizar la colecta de datos y el hecho de que existen estudios similares en la misma población para poder comparar los resultados obtenidos.

Entre las principales limitaciones del estudio se encontró que la muestra obtenida no fue representativa de la población en estudio, por tanto no se pudo correlacionar de forma significativa los factores de riesgo en embarazo actual y previo con el estado de colonización de la embarazada. El tiempo para la recolección de los datos fue muy corto para poder obtener una muestra representativa.

X. Conclusión

Nuestro estudio estimó la prevalencia y distribución de los serotipos de SGB, además proporciona estimación general de las características sociodemográficas, los factores de riesgo asociados a la colonización con SGB, la asociación entre factores de riesgo en embarazo previo y factores de riesgo en embarazo actual.

- En las gestantes de León-Nicaragua, la colonización materna por SGB alcanzó el 11,6%, lo cual es concordante con estimaciones regionales de algunos países, pero menor que la prevalencia global y estimaciones en esta misma población. Los serotipos aislados fueron el II, IV y Ia, siendo el más prevalente el serotipo II, el cual no se asocia con frecuencia a enfermedad invasiva en los neonatos y explicaría la ausencia de ésta en los neonatos en estudio.
- El grupo etario de 18-25 años, la escolaridad primaria y la procedencia urbana se asoció en mayor medida a la colonización por SGB, de los factores obstétricos todas las colonizadas tenían más de 37 semanas de gestación, el número de gestas y la paridad no estuvo relacionado a mayor o menor colonización.
- La RPM > 18 horas e IVU en embarazo previo se asoció al desarrollo de estas complicaciones en embarazo actual, presentando la IVU una asociación más fuerte, aumentando hasta 5 veces el riesgo en embarazos subsecuentes.
- La profilaxis antibiótica intraparto (PAI) solo se empleó en mujeres con RPM > 18 horas, subestimando otros factores o signos clínicos que están relacionados a mayor riesgo de enfermedad neonatal y en los que estaría indicado el uso de profilaxis.
- El conocimiento de la frecuencia y la distribución de los serotipos de SGB en nuestra población, permitirá estudios de inmunogenicidad,

concentración de anticuerpos específicos para el posterior empleo de vacunas en nuestra población.

XI. Recomendaciones

Al personal médico:

- Informar al centro asistencial acerca de la prevalencia y el patrón de distribución por serotipos del *Streptococo del grupo B* encontrado en las embarazadas para brindar seguimiento de las posibles complicaciones que puede generar en el binomio madre-hijo.
- Indagar minuciosamente los factores de riesgos asociados con mayor frecuencia a colonización por *Streptococo del grupo B en embarazadas*, y de esta manera promover una vigilancia respecto a las indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto (PAI)

A las autoridades:

- Informar a las autoridades del HEODRA y del MINSA la importancia de la realización de tamizaje rectovaginal a todas las embarazadas entre las 35-40 semanas de gestación

A los futuros investigadores:

- Ejecutar estudios analíticos que generen una visión más precisa del patrón de colonización a lo largo del embarazo, una mayor comprensión acerca de la respuesta inmune mediada por anticuerpos, la transferencia de éstos al neonato y su relación con la enfermedad neonatal temprana y tardía.
- Estimar la prevalencia de enfermedad neonatal atribuible a *Streptococo del grupo B* para poder contrastar una carga objetiva de la enfermedad a nivel local.

XII.

XIII. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization, London School of Hygiene and Tropical Medicine. *Group B streptococcus vaccine: full value of vaccine assessment* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347595>
2. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. *Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Clinical Infectious Diseases.* 6 de noviembre de 2017;65(suppl_2):S100-11.
3. *Urgent need for vaccine to prevent deadly Group B streptococcus* [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/02-11-2021-urgent-need-for-vaccine-to-prevent-deadly-group-b-streptococcus>
4. Baker CJ, Carey VJ, Rench MA, et al. *Maternal antibody at delivery protects neonates from early onset group B streptococcal disease. J Infect Dis* 2014; 209:781.
5. Dzanibe S, Kwatra G, Adrian PV, Kimaro-Mlacha SZ, Cutland CL, Madhi SA. *Association between antibodies against group B Streptococcus surface proteins and recto-vaginal colonisation during pregnancy. Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):16454.
6. Carreras-Abad C, Cochet M, Hall T, Ramkhelawon L, Khalil A, Peregrine E, et al. *Developing a serocorrelate of protection against invasive group B streptococcus disease in pregnant women: a feasibility study. Health Technol Assess.* diciembre de 2019;23(67):1-40.
7. Takayama Y, Matsui H, Adachi Y, Nihonyanagi S, Wada T, Mochizuki J, et al. *Detection of Streptococcus agalactiae by immunochromatography with group B streptococcus - specific surface immunogenic protein in pregnant women. Journal of Infection and Chemotherapy.* octubre de 2017;23(10):678-82.
8. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. *Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease*

- Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. Clinical Infectious Diseases.* 6 de noviembre de 2017;65(suppl_2):S200-19.
9. Vielot NA, Toval-Ruíz CE, Weber RP, Becker-Dreps S, Alemán Rivera T de J. Rectovaginal group B streptococcus colonization among pregnant women in Nicaragua: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 3 de agosto de 2021;34(15):2418-26.
 10. Valle LW. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal precoz por *Estreptococo β Hemolítico del Grupo B (EGB)*. 2004 :13.
 11. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
 12. Hayes K, O'Halloran F, Cotter L. A review of antibiotic resistance in Group B *Streptococcus*: the story so far. *Critical Reviews in Microbiology.* 3 de mayo de 2020;46(3):253-69.
 13. Fry RM. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. *Lancet.* 1938;1:199-201.
 14. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*), p 2340–2348. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ninth edition.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1 p.
 15. Dermer P, Lee C, Eggert J, Few B. A history of neonatal group B streptococcus with its related morbidity and mortality rates in the United States. *Journal of Pediatric Nursing.* octubre de 2004;19(5):357-63.
 16. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica.* 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
 17. Wessels MR, Kasper DL. *Estreptococo del grupo B.* En: *Enfermedades Infecciosas*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds), WB Saunders, Filadelfia 1997.

18. Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de septiembre de 2011;17(9):1294-303. doi: 10.1111/j.14690691.2011.03576.x
19. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, 2021. p.707
20. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr* 2019; 173:224.
21. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin Infect Dis* 2005; 40:760.
22. Lauer P, Rinaudo CD, Soriani M, et al. Genome analysis reveals pili in group B Streptococcus. *Science*. 2005;309:105.
23. Rosini R, Rinaudo CD, Soriani M, et al. Identification Of novel genomic islands coding for antigenic pilus-like structures in *Streptococcus agalactiae*. *Mol Microbiol*. 2006;61:126-141.
24. Bolduc GR, Baron MJ, Gravekamp C, et al. The alpha C protein mediates internalization of group B Streptococcus within human cervical epithelial cells. *Cell Microbiol*. 2002;4:751-758.
25. Schubert A, Zakikhany K, Pietrocola G, et al. The fibrinogen receptor FbsA promotes adherence of *Streptococcus agalactiae* to human cells. *Infect Immun*. 2004;72:6197-6205.
26. Soriani M, Santi I, Taddei A, et al. Group B Streptococcus Crosses human epithelial cells by a paracellular route. *Infect Dis*. 2006;193:241-250.
27. Doran KS, Engelson EJ, Khosravi A, et al. Blood-brain barrier invasion by group B Streptococcus depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid. / *Clin Invest*. 2005;115:2499-2507.

28. Doran KS, Chang JCW, Benoit VM, et al. Group B streptococcal B-hemolysin/cytolysin promotes invasion of human lung epithelial cells and the release of interleukin-8. / *Infect Dis.* 2002;185:196-203
29. Jennings HJ, Katzenellenbogen E, Lugowski C, Kasper DL. Structure of native polysaccharide antigens of type Ia and type Ib group B *Streptococcus*. *Biochemistry* 1983; 22:1258.
30. Jennings HJ, Rosell KG, Katzenellenbogen E, Kasper DL. Structural determination of the capsular polysaccharide antigen of type II group B *Streptococcus*. *J Biol Chem* 1983; 258:1793.
31. Wessels MR, Benedí WJ, Jennings HJ, et al. Isolation and characterization of type IV group B *Streptococcus* capsular polysaccharide. *Infect Immun* 1989; 57:1089.
32. Carlin AF, Uchiyama S, Chang YC, Lewis AL, Nizet V, Varki A. Molecular mimicry of host sialylated glycans allows a bacterial pathogen to engage neutrophil Siglec-9 and dampen the innate immune response. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3333-6. doi: 10.1182/blood-2008-11-187302. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19196661; PMCID: PMC2665898.
33. Uchiyama S, Sun J, Fukahori K, Ando N, Wu M, Schwarz F, Siddiqui SS, Varki A, Marth JD, Nizet V. Dual actions of group B *Streptococcus* capsular sialic acid provide resistance to platelet-mediated antimicrobial killing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 9;116(15):7465-7470. doi: 10.1073/pnas.1815572116. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30910970; PMCID: PMC6462088.
34. Whidbey C, Harrell MI, Burnside K, Ngo L, Becraft AK, Iyer LM, Aravind L, Hitti J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. A hemolytic pigment of Group B *Streptococcus* allows bacterial penetration of human placenta. *J Exp Med*. 2013 Jun 3;210(6):1265-81. doi: 10.1084/jem.20122753. Epub 2013 May 27. PMID: 23712433; PMCID: PMC3674703.
35. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*. 1976;294:753-756.
36. Ziyaad Dangor, Gaurav Kwatra, Alane Izu, Sanjay G Lala & Shabir A Madhi (2015) Review on the association of Group B *Streptococcus*

- capsular antibody and protection against invasive disease in infants, *Expert Review of Vaccines*, 14:1, 135-149, DOI: 10.1586/14760584.2014.953939
37. Le Doare K, Kampmann B, Vekemans J, Heath PT, Goldblatt D, Nahm MH, et al. Serocorrelates of protection against infant group B streptococcus disease. *The Lancet Infectious Diseases*. mayo de 2019;19(5):e162-71.
 38. Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Rectal colonization by group B *Streptococcus* as a predictor of vaginal colonization. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:e1-76.e7.
 39. Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group-B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol* 1980; 13:273.
 40. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC Jr. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979; 95:437.
 41. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008;299:2056-2065.
 42. Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, et al. Maternal disease with group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017;65(suppl_2):S112–24.
 43. Collin SM, Shetty N, Guy R, Nyaga VN, Bull A, Richards MJ, et al. Group B *Streptococcus* in surgical site and non-invasive bacterial infections worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019;83:116–29.
 44. Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012;130:e8-e15
 45. Rosa Fraile M, Rodríguez Granger J, De Cueto M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2674-7.
 46. Floccari M. Métodos de conservación de cultivos bacterianos. *Rev Arg Microbiol*. 1998; 30:42-51.

47. Oviedo N. *Streptococcus agalactiae*, medios de conservación accesibles a laboratorios de diagnóstico de baja y mediana complejidad. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2013.
48. Kimura K, Nishiyama Y, Shimizu S, Wachino J, Matsui M, Suzuki S, Yamane K, Shibayama K, Arakawa Y. 2013 Screening for group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in clinical isolates obtained between 1977 and 2005. *Jpn J Infect Dis* 66:222–225 10.7883/yoken. 66.222. [PubMed: 23698483]
49. Seki T, Kimura K, Reid ME, Miyazaki A, Banno H, Jin W, Wachino J, Yamada K, Arakawa Y. High isolation rate of MDR group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Oct;70(10):2725-8. doi: 10.1093/jac/dkv203. Epub 2015 Jul 13.
50. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e51.
51. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996;88:811–5.
52. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* (1971) 1985; 35:267.
53. Melin P, Efstratiou A. Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine*. agosto de 2013;31:D31-42.
54. Fabbrini M, Rigat F, Rinaudo CD, Passalacqua I, Khacheh S, Creti R, et al. The Protective Value of Maternal Group B Streptococcus Antibodies: Quantitative and Functional Analysis of Naturally Acquired Responses to Capsular Polysaccharides and Pilus Proteins in European Maternal Sera. *Clin Infect Dis*. 15 de septiembre de 2016;63(6):746-53.
55. Guilbert J, Levy C, Cohen R, et al. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr* 2010; 99:47.
56. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65:S160.

57. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:547.
58. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network group B Streptococcus, 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs18.pdf> (Accessed on November 09, 2021)
59. Eberly MD, Rajnik M. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:369.
60. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 360:2626.
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:701.
62. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011; 128:e1155.
63. Lin FY, Weisman LE, Azimi PH, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis* 2004; 190:928.
64. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th Ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), Saunders, Philadelphia 2016. p.411
65. Pannaraj PS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, 2019. p.823.
66. Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013; 131:e361.

67. *Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy* - ScienceDirect [Internet]. [citado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0094014315000452?via%3Dihub>
68. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. octubre de 2018;52:3-12.

ANEXOS

Instrumento de recolección de datos.

CUESTIONARIO MADRE	Código Anónimo (<i>asignado por el técnico del laboratorio</i>)		
Fecha de la visita (dd/mm/aa):	Unidad de salud (<i>HEODRA</i>):		
DATOS GENERALES (<i>Consulte el expediente clínico y confirme la información con la participante</i>)			
1. Edad: 2. Procedencia: ☐ Urbano ☐ Rural 3. Escolaridad: ☐ Analfabeta ☐ Primaria ☐ Secundaria ☐ Técnico ☐ Universitaria	4a. Edad gestacional (ultrasonido): Semanas: Días: 4b. Edad gestacional (FUR): Semanas: Días:		
5. No. de gestas (<i>incluir la gesta actual</i>):	6. No. de partos:	7. No. de abortos:	8. No. de cesáreas
La participante ha experimentado durante el actual embarazo los siguientes eventos:			
9. Ruptura prolongada de membranas (≥18 horas) al momento de aplicar el cuestionario	Si	no	N/D
9.a Ruptura prolongada de membranas (≥18 horas) al momento del parto	Si	no	N/D
10. Amenaza de parto prematuro	Si	no	N/D
11. Amenaza de aborto	Si	no	N/D
12. Temperatura			
13a. Infección de vías urinarias	Si	no	N/D
13b. Si responda que "sí", indique la edad gestacional de la infección	< 20 semanas	≥20 semanas	N/D
14. Uso de antibióticos orales en los últimos 15 días, por cualquiera razón	Si	no	N/D
15. Aplicación de Profilaxis antibiótica intraparto	Si	no	N/D
La participante ha experimentado en un embarazo anterior los siguientes eventos (<i>Si ella es primigrávida, TERMINE</i>)			
16. Ruptura prolongada de membranas (≥18 horas)	Si	no	N/D
17. Amenaza de parto prematuro	Si	no	N/D
18. Aborto o amenaza de aborto	Si	no	N/D
19. Temperatura ≥38°C	Si	no	N/D
20a. Infección de vías urinarias	Si	no	N/D
20b. Si responda que "sí", indique la edad gestacional de la infección	< 20 semanas	≥20 semanas	N/D
21. Algunos de sus niños ha tenido infección con EGB confirmada, sepsis o meningitis neonatal	Sí	No	N/D (<i>primigravida</i>)
Nombre y firma del encuestador/la encuestadora:		Fecha:	

CUESTIONARIO DEL RECIEN NACIDO			
Fecha de la visita (dd/mm/aa):	Código Anónimo <i>(asignado por el técnico del laboratorio)</i>	Unidad de salud (HEODRA)	
Datos Generales			
1. Fecha de Nacimiento: 2. Sexo:		3. Peso: 4. Perímetro cefálico: 5. Talla:	
Signos y síntomas de Sepsis que ha experimentado el bebé			
6. Temperatura			
7. Distensión abdominal		Si	no N/D
8. Diarrea		Si	no N/D
9. Intolerancia nutricional		Si	no N/D
10. Palidez		Si	no N/D
11. Ictericia		Si	no N/D
12. Petequias		Si	no N/D
13. Esclerema		Si	no N/D
14. Signos de distrés respiratorio		Si	no N/D
14.a Saturación de oxígeno			
14.b Taquipnea		Si	no N/D
14.c Tirajes		Si	no N/D
14.d Apnea		Si	no N/D
14.e Mayor necesidad de soporte de ventilación		Si	no N/D
15. Frecuencia Cardíaca			
16. Presión arterial			
17. Alteración de la perfusión periférica		Si	no N/D
18. Irritabilidad		Si	no N/D
19. Letargo		Si	no N/D
20. Hipotonía		Si	no N/D
21. Succión débil		Si	no N/D
22. Convulsiones		Si	no N/D
Nombre y firma del encuestador/la encuestadora:		Fecha:	
Observaciones:			

N/D: no determinado

Acuerdo de la participante:

He leído toda la información anterior. He planteado todas las preguntas que tengo en este momento. Autorizo voluntariamente que mis muestras se tomen, guarden y analicen con el código identificable.

Firma de la participante

Fecha (mm/dd/aaaa)

Nombre de la participante en letra de molde

Participante no alfabetizado:

Un testigo imparcial tiene que escribir el nombre del participante, y la fecha de la autorización.

Nombre de la madre o responsable del participante (en letra de molde)



Huella de la participante

Fecha (mm/dd/aaaa)

Nombre del testigo imparcial

Fecha (mm/dd/aaaa)

Firma del testigo imparcial

Nombre de la persona del equipo de investigación que obtiene la autorización (en letra de molde)

Firma de la persona del equipo de investigación que obtiene la autorización

Fecha (mm/dd/aaaa)