

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de Médico y Cirujano

***Streptococcus agalactiae* del grupo B en binomios madre-hijo de la ciudad de León.**

Autores:

- Hugo Carlos Corrales Jirón
- Cristhel Michelle Dávila Martínez
- Kaled de los Ángeles Lacayo Palacios

Tutores:

- Samuel Vílchez, PhD
Profesor Titular
Dpto. de Microbiología y Parasitología
- Teresa Alemán, MD
Profesora Titular
Dpto. de Microbiología y Parasitología

Marzo 2022

“A la libertad por la Universidad”

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de Médico y Cirujano

***Streptococcus agalactiae* del grupo B en binomios madre-hijo de la ciudad de León.**

Autores:

- Hugo Carlos Corrales Jirón
- Cristhel Michelle Dávila Martínez
- Kaled de los Ángeles Lacayo Palacios

Tutores:

- Samuel Vílchez, PhD
Profesor Titular
Dpto. de Microbiología y Parasitología
- Teresa Alemán, MD
Profesora Titular
Dpto. de Microbiología y Parasitología

Marzo 2022

“A la libertad por la Universidad”

Resumen

La colonización materna por GBS es el principal factor de riesgo relacionado con las enfermedades neonatales de inicio temprano y tardío, a nivel mundial. Hoy día, se reconocen principalmente 10 serotipos relacionados a colonización materna y enfermedad neonatal. La serotipificación del GBS es crucial para informar en la formulación de vacunas y el abordaje terapéutico. En el presente estudio se determinó una prevalencia de colonización materna de GBS del 14%. La mayoría de las embarazadas eran de procedencia urbana 73%, con educación secundaria 59%, una edad promedio de 23.9 años, un 55% eran bigestas-multigestas. Además, se encontró que haber presentado infección de vías urinarias durante el embarazo anterior, predispone a tener IVU en el embarazo actual hasta dos veces más ($P= 0.012$, ORa= 2.056). De las 14 mujeres colonizadas 8 estaban a nivel del recto, 7 en la vagina y 7 en la uretra, obteniéndose 22 aislados de GBS diferentes. La distribución de serotipos fue la siguiente: serotipo Ia (36%), II (28%), III (18%) y finalmente Ib y IV (9% cada uno). Paralelamente, la resistencia encontrada fue del 31.8% a Eritromicina, un 27.3% de resistencia a Penicilina y un 18.2% a Clindamicina y Vancomicina. Finalmente, ningún recién nacido desarrolló un cuadro clínico que sugiera enfermedad neonatal temprana.

Palabras clave: *Colonización, estreptococo del grupo B, enfermedad neonatal, serotipos, resistencia antibióticos, GBS.*

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Objetivos	3
	II.1 General	3
	II.1.1 Específicos	3
III.	Marco Teórico	4
	III.I Generalidades	4
	III.II Streptococcus beta hemolítico del grupo B	5
	III.II.1 Factores de Virulencia	6
	III.II.2 Diagnóstico de laboratorio para GBS	7
	III.II.2a Medios de cultivo	7
	III.II.2b Test de CAMP	8
	III.II.2c Aglutinación de látex	8
	III.II.2d Reacción en cadena de Polimerasa (PCR)	9
	III.II.3 Pruebas de resistencia antimicrobiana	9
	III.II.3a Método de difusión de disco	9
	III.II.3b D – Test	9
	III.II.3c Concentración mínima inhibitoria (CMI)	10
	III.III Colonización en gestantes	10
	III.III.1 Factores de riesgo de colonización por GBS	10
	III.III.2 Inmunización materna contra GBS	11
	III.IV Sepsis neonatal	12
	III.IV.1 Factores de riesgo	13
	III.IV.2 Clasificación de la sepsis neonatal según el momento de aparición de síntomas	14
	III.IV.3 Manifestaciones clínicas	15
	III.IV.4 Fisiopatología	16
	III.IV.5 Riesgos fisiopatológicos	16
	III.IV.6 Factores protectores	16
	III.IV.7 La piel	16
	III.IV.8 Mucosa intestinal	16
	III.IV.9 Mucosa respiratoria	17
	III.IV.10 Inicio de la respuesta inflamatoria	18

III.IV.11 Diagnóstico de sepsis neonatal	18
III.IV.11 Hemograma:	18
III.IV.12 Reactantes de fase aguda:	19
III.IV.13 Hemocultivo	19
III.IV.14 Sepsis neonatal definida clínicamente	20
III.IV.15 Análisis de Líquido cefalorraquídeo (LCR)	20
III.IV.16 Análisis en orina	20
III.IV.17 Radiografía de tórax	20
III.V Tratamiento y resistencia a medicamentos	21
III.V.1 Tratamiento Profiláctico	21
III.V.2 Resistencia bacteriana de GBS a los antibióticos.	21
III.V.3 Tratamiento para sepsis neonatal establecida	22
III.V.4 Otras recomendaciones del abordaje	25
III.VI Complicaciones de Sepsis Neonatal.	26
III.VI.1 Meningitis	26
III.VI.2 Shock séptico	26
III.VI.3 Coagulación intravascular diseminada	27
IV. Diseño metodológico	28
V. Resultados	38
VI. Discusión	42
VII. Conclusiones	45
VIII. Recomendaciones	46
IX. Referencias bibliográficas	47
X. Anexos	54

I. Introducción

La bacteria *Streptococcus agalactiae* del grupo B (GBS) es un diplococo gram positivo, catalasa y oxidasa negativo, que coloniza frecuentemente el tracto gastrointestinal inferior y urogenital de los seres humanos. Sin embargo, ésta en mujeres no gestantes puede causar infecciones del tracto urinario y genital como cistitis, uretritis, endometritis, entre otras. Además, en embarazadas puede causar corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, abortos o trabajo de parto prematuro. No obstante, la mayoría de las gestantes colonizadas por GBS cursan de forma asintomática.¹

La principal preocupación de la colonización materna es el riesgo que representa para el recién nacido, pudiendo causar infecciones tempranas como neumonía, sepsis o meningitis, donde la colonización y posterior infección del bebé puede ocurrir cuando se da una rotura prematura de membranas o por contacto directo al momento del parto a través del canal del parto.¹

La bacteriemia neonatal es un síndrome clínico caracterizado por cualquier infección bacteriana sistémica comprobada por hemocultivo positivo y que en dependencia de su tipo de aparición se puede clasificar como temprano o tardío. La bacteriemia neonatal se asocia con una alta mortalidad y morbilidad, a pesar de los protocolos ya establecidos y consolidados de antibiótico terapia intraparto.²

Estudios realizados a nivel mundial han demostrado que un 20% de las embarazadas se encuentran colonizadas por GBS a nivel vaginal, rectal o uretral, Mientras que la incidencia de bacteriemia neonatal es un dato variable en las diferentes partes del mundo; en los países de alto ingreso se presentan 1 a 10 casos por cada mil nacidos vivos, en contraste con los países de bajo ingreso, que presentan de 49 a 170 casos por cada mil nacidos vivos.³

En Nicaragua, aunque el tamizaje para GBS durante las 35-37 semanas de gestación es parte del control prenatal obligatorio, este estudio de laboratorio no se realiza de manera rutinaria por diferentes razones. Sumado a esto, existe solamente un estudio publicado sobre prevalencia de colonización materna por GBS, donde se reporta una prevalencia del 14%.⁴ Así, las lagunas actuales en el conocimiento no soportan el uso de profilaxis antibiótica intraparto, puesto que las

consecuencias del uso a ciegas de esta son casi incalculables. Estos hechos además resaltan la importancia de la necesidad del desarrollo de una vacuna contra esta bacteria (esfuerzos mundiales en desarrollo). Sin embargo, el desconocimiento de los serotipos de GBS circulantes asociados a colonización materna y la enfermedad neonatal tanto temprana como tardía, contribuyen a la carga que esta bacteria supone en el cuidado de la salud materno-infantil nicaragüense y nos aleja del valioso aporte científico de informar el desarrollo de estas vacunas. Por lo que, la presente investigación pretende buscar una respuesta a la siguiente pregunta ¿Cuál es la prevalencia y factores de riesgo de colonización por serotipos antibiótico-resistentes de GBS a nivel recto-vaginal, uretral y bacteriemia neonatal en binomios madre-hijo de la ciudad de León?

Nuestros hallazgos aumentarán la comprensión de la dinámica de transmisión vertical; los datos sobre la concordancia de serotipos en binomios madre-hijo pueden corroborar la transmisión vertical del GBS y también sugieren fuentes horizontales de transmisión del GBS en la primera semana de vida. Estos datos pueden informar las investigaciones de la vacuna contra el GBS y el desarrollo de políticas nacionales de prevención del GBS, específicamente al proporcionar estimaciones de la cobertura de serotipos de las vacunas candidatas contra el GBS, y pueden sugerir la necesidad de incluir serotipos adicionales.

II. Objetivos

II.1 General

Determinar la prevalencia y factores de riesgo de colonización por serotipos antibiótico-resistentes de GBS a nivel recto-vaginal, uretral y bacteriemia neonatal en binomios madre-hijo de la ciudad de León.

II.1.1 Específicos

1. Describir las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los binomios madre-hijo en estudio.
2. Determinar los factores de riesgo para colonización por GBS en el embarazo actual en comparación con embarazos previos.
3. Identificar los serotipos de *Streptococcus agalactiae* del grupo B asociados a colonización materna según sitio anatómico y bacteriemia neonatal.
4. Evaluar la antibiótico resistencia de los aislados de *Streptococcus agalactiae*.

III. Marco Teórico

III.I Generalidades

La enfermedad por *Streptococcus agalactiae* del grupo B (GBS) de inicio temprano es la causa más común de sepsis en la primera semana de vida, debido a la transmisión vertical de GBS de madres colonizadas rectovaginalmente.¹ Sin embargo, solo 60 países tienen políticas nacionales de detección de GBS y profilaxis antibiótica intraparto (PAI). Probablemente lo anterior se deba a que los países de bajo y mediano ingreso como Nicaragua enfrentan barreras financieras para la detección sistemática de SGB en el binomio Madre-Hijo, y los nacimientos fuera de los establecimientos de salud no se benefician de la PAI.²

Sumado a lo anterior, el conocimiento que se tiene sobre Colonización Rectovaginal y Sepsis neonatal de inicio temprano asociado a GBS es producto de estudios de investigación que se realizan de forma aleatoria y generalmente separada en el mundo, aunque estos son fundamentales para poder implementar medidas preventivas basadas en evidencia, incluida una futura vacunación profiláctica.

Estudios como el realizado en Barcelona, España donde investigaron los casos de sepsis neonatal temprana reportados por 10 centros sanitarios durante el periodo de 2004 a 2010, encontrando que durante estos años se confirmaron 49 casos de sepsis temprana por GBS a partir de análisis de hemocultivos y Líquido Céfalorraquídeo. También se encontró que el 77% de los casos no recibieron profilaxis antibiótica intraparto. Además, se serotiparon 32 de las 49 cepas, de las cuales el 43.7% correspondían al serotipo III, 21.8% al serotipo V, 18.75% al Ia, 9.37% al II y 3.1% al IV y Ib, respectivamente.⁵

Por otro lado, un estudio realizado en la Región Occidental del Cabo, Sudáfrica en el año 2018, de 301 muestras anovaginales de gestantes, solo 57 mujeres resultaron colonizadas por SGB. La distribución de los serotipos reveló el V como el serotipo predominante (66.67%), seguido por el serotipo III (21.05%). Los serotipos Ia, II, IV y IX constituyeron 1.75% cada uno, respectivamente. Además, hubo 3 casos que no se pudieron serotipar y en ocho casos las muestras rectales y vaginales dieron como resultados hallazgos idénticos, mientras que en tres casos se encontraron

que las gestantes fueron colonizadas por dos combinaciones diferentes de serotipos (III/IX, IV/V, III/V).⁶

Otro estudio de sepsis neonatal de un hospital de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, realizado entre Mayo de 2017 a Agosto de 2018, reporta que de un total de 7240 recién nacidos ingresados en la sala de UCIN, 160 tuvieron un diagnóstico de sepsis neonatal asociada a *Streptococcus agalactiae* del grupo B aislado en el 65.2% de hemocultivos, seguido por el *Staphylococcus aureus* en un 15.9%.⁷

En Centroamérica, un metanálisis encontró una prevalencia de colonización materna combinada de 17.1% (IC 95%: 13.2%, 21.0%) en dos países de la región, mientras que otro metanálisis de Nicaragua muestran una prevalencia de 14.0% (IC 95%: 9.0%, 21.0%).^{8,4} Sin embargo, no se conoce la prevalencia de Sepsis de inicio temprano asociada a SGB en Nicaragua, aunque la sepsis neonatal representó 2.312 hospitalizaciones a nivel nacional en 2017.

En el año 2015 se realizó un estudio alrededor del mundo, el cual encontró que 205,000 niños padecían de la enfermedad neonatal temprana y 114,000 con enfermedad neonatal tardía, también se reportó que hubo 90,000 defunciones de bebés menores de 3 meses. África representó el 54% de los casos estimados de colonización materna e infantil y el 65% de todas las muertes infantiles.⁹

III.II Streptococcus beta hemolítico del grupo B

El *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus beta hemolítico del grupo B* es una bacteria grampositiva, anaerobio facultativo, catalasa y oxidasa negativo, de 0.6 a 1.2 micras de diámetro que se presenta formando cadenas de longitud variable, los medios suplementados con sangre o suero favorecen su crecimiento. Fue descrita por primera vez en un caso de septicemia puerperal, es conocida mayormente por su capacidad para causar sepsis neonatal, neumonía y meningitis en los recién nacidos, y en los adultos suele manifestarse de manera menos frecuente con infecciones del aparato urinario, neumonía y bacteriemia con complicaciones diseminadas.¹⁰

III.II.1 Factores de Virulencia

De acuerdo a los aislamientos de GBS se pueden identificar diez serotipos según las características antigénicas que presenté su polisacárido capsular (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX). Cualquiera de ellos puede causar infección neonatal, sin embargo, revisiones globales han demostrado que el serotipo III es el más frecuentemente identificado en todas las regiones (48.9%), seguido de los serotipos Ia (22.9%), V (9.1%), Ib (7%) y II (6.2%).¹⁰

Paralelamente, el serotipo III también está relacionado con enfermedad grave o invasiva en neonatos, por lo que ha motivado a los investigadores a estudiar ampliamente dicho serotipo, demostrándose la existencia de dos linajes distintos siendo el principal implicado en la patogénesis del neonato el CAV (HCV por sus siglas en inglés) conocido como “Clon de alta virulencia”, el cual posee varias características que le confieren una elevada virulencia como productos extracelulares tales como Hialuronidasa y Proteasas.¹⁰

Como toda bacteria tiene una serie de factores de virulencia que le permiten su colonización, adhesión, invasión, evasión del sistema inmunitario y neurotropismo, en la que se destacan las siguientes:

- a. Los polisacáridos capsulares le permiten a la bacteria evadir el sistema inmune inhibiendo la fagocitosis por parte de las células blanco.¹⁰
- b. Posee una serie de adhesinas, siendo la más importante la Adhesina hipervirulenta (HvgA) la que se encuentra mayormente implicada en el proceso de adhesión al epitelio vaginal facilitando de ésta manera la colonización y adhesión en la zona.¹⁰
- c. La C5a peptidasa (ScpB) le permite a la bacteria hacer hidrólisis de la anafilotoxina C5a dificultando la afluencia leucocitaria y su fagocitosis.¹⁰
- d. En su pared celular presenta el Ácido lipoteicoico que le confiere la capacidad adhesión y evasión del sistema inmune debido a que les facilita la unión a las células del epitelio e incluso puede unirse a proteínas extracelulares como fibronectina, fibrinógeno y laminina.¹⁰

- e. El Ácido Siálico puede inhibir la activación de la vía alternativa del complemento interfiriendo la fagocitosis misma.¹⁰
- f. El *Streptococcus agalactiae* también tiene la capacidad de producir una gran variedad de enzimas, tales como:
 - I. ADNasas: Estas enzimas son capaces de catalizar la rotura de los enlaces fosfodiéster en el ADN de las células huésped.¹⁰
 - II. Hialuronidasa: Es una enzima proteica capaz de modificar la permeabilidad del tejido conectivo mediante la hidrólisis del ácido hialurónico (polisacárido que se encuentra en la sustancia intercelular del tejido conectivo).¹⁰
 - III. Neuraminidasa: Es una enzima capaz de hidrolizar las glucoproteínas y los glucolípidos celulares por lo que es importante en la diseminación y multiplicación de la bacteria.¹⁰
 - IV. Proteasas: Son enzimas que hidrolizan enlaces peptídicos, su implicación en la infección está focalizada en el daño tisular mediante daños al citoesqueleto celular, daño a uniones estrechas y muerte celular. También le confiere a la bacteria capacidad para evadir el sistema inmunitario mediante la degradación de receptores leucocitarios y factores del complemento.¹¹
 - V. Hemolisina: Es una proteína capaz de causar poros en la membrana celular de los eritrocitos y algunas otras células propia de la sangre de los mamíferos provocando la lisis de las mismas.¹¹

III.II.2 Diagnóstico de laboratorio para GBS

III.II.2a Medios de cultivo

Para aumentar la sensibilidad de detección de *Streptococcus agalactiae* la Sociedad Americana de Microbiología recomienda que todas las muestras vagino – rectales sean inoculadas en un medio

de caldo de enriquecimiento selectivo ya que incluye componentes para inhibir o suprimir el crecimiento de enterobacterias o *Staphylococcus*. El medio de enriquecimiento recomendado es Todd Hewitt con Gentamicina (8 $\mu\text{g/ml}$) y ácido nalidíxico (15 $\mu\text{g/ml}$), cuya fuente nutritiva está constituida por infusión cerebro corazón y peptona los cuales proveen nitrógeno, vitamina y aminoácidos, permitiendo el crecimiento de la bacteria.¹²

Después del enriquecimiento en el medio de caldo, es recomendado sembrar el cultivo en una placa de agar, como lo es Agar Columbia con Colistina y Ácido Nalidíxico (CNA), el cual también contribuye a inhibir el crecimiento de otras bacterias y al cabo de 24 horas se pueden ver aislamientos mayores a 0.5 mm, de color grisáceo – blanco, colonias translúcidas con una zona estrecha de beta hemólisis o no hemolítica (solo componen del 5 – 6% de los screening). De no verse aislados tras 24 horas de incubación, se recomienda re examinar a las 48 horas para determinar si es un cultivo positivo o negativo.¹²

III.II.2b Test de CAMP

Los *Streptococcus beta hemolíticos del grupo B* producen una proteína termoestable y difusible (factor CAMP) que aumenta la P-hemólisis de *Staphylococcus aureus* (el cual es sembrado longitudinalmente en la placa) produciendo Esfingomielinasa C la cual se puede unir a las membranas de los hematíes permitiendo su lisis y de esta manera efectuar una identificación preliminar de una cepa aislada de *S. agalactiae*.¹²

III.II.2c Aglutinación de látex

Se realiza mediante kits comerciales, en la cual conlleva la extracción química de antígenos carbohidratos específicos de grupo usando reactivos de extracción de ácido nitroso desarrollados especialmente, permitiendo identificar los grupos estreptocócicos según Lancefield (A, B, C, D, F y G), sin embargo los reactivos usados también interactúan con componentes de la pared celular de algunas cepas de *S. pseudoporcinus* y *Streptococcus halichoeri* generando un falso positivo por lo que se recomienda el uso de Pirrolidonil Arilamidasa (PYR), siendo *S. agalactiae* negativo a este test.¹²

III.II.2d Reacción en cadena de Polimerasa (PCR)

Es una técnica de biología molecular que consiste en la amplificación de segmentos definidos del ácido nucleico constituida de diferentes etapas, la etapa I o de desnaturalización se produce por el incremento de la temperatura separando el ADN en dos cadenas sencillas, la etapa II o de alineamiento ocurre por la disminución de la temperatura permitiendo que pequeñas secuencias se alineen en zonas específicas de las cadenas sencillas, en la etapa III de extensión consiste en la activación de la Taq DNA polimerasa la cual se encarga de adicionar bases nitrogenadas como adenina y citosina.¹³

Una vez terminada la etapa III, la amplificación ha finalizado y el ciclo inicia nuevamente hasta finalizar con el total de los ciclos programados, dicha técnica permite la identificación de los serotipos de *S. agalactiae* (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IV).¹³

III.II.3 Pruebas de resistencia antimicrobiana

III.II.3a Método de difusión de disco

Según Kirby Bauer, es un estudio de susceptibilidad por difusión en disco, un disco que tiene una cantidad específica de antimicrobiano, es aplicado a una superficie de agar inoculado con un microorganismo (*S. agalactiae*). El antimicrobiano difunde desde el disco al medio de cultivo produciendo una zona de inhibición en la cual una concentración crítica de antimicrobiano inhibe el crecimiento de la bacteria, posteriormente la zona de inhibición es medida y se relaciona inversamente con la CMI.¹⁴

III.II.3b D – Test

La técnica se basa en recomendaciones del CLSI. Dicha técnica consiste en colocar un disco de Eritromicina (15 ug) y otro de Clindamicina (2ug) separados por una distancia de 15 mm de borde a borde en una placa de agar Mueller – Hinton, previamente inoculada con una suspensión (0.5 McFarland) del microorganismo. Después de 16-18 hrs de incubación a 35°C, el achatamiento de la zona de inhibición de la Clindamicina próxima al disco de Eritromicina (efecto zona D) indica un fenotipo de resistencia inducible, la resistencia a Eritromicina y a Clindamicina indica un fenotipo de resistencia constitutivo.¹⁴

La sensibilidad a Clindamicina fue definida por la ausencia de inducción de resistencia a Clindamicina en la zona próxima al disco de Eritromicina.¹⁴

III.II.3c Concentración mínima inhibitoria (CMI)

La concentración mínima inhibitoria de un agente antimicrobiano es la mínima de concentración del agente antimicrobiano que inhibe la multiplicación y producción de un crecimiento visible de una cepa bacteriana dada en el sistema de prueba, Se determina la concentración en el laboratorio incubando una cantidad conocida de bacterias con diluciones definidas del agente antimicrobiano. Se puede realizar en un panel de microdilución en caldo de CIM, Pruebas en dilución en Agar de CIM.¹⁴

III.III Colonización en gestantes

En caso de mujeres embarazadas, la prevalencia de colonización de esta bacteria varía de acuerdo a la región geográfica en que se encuentre, siendo en promedio de 10 – 18.5%, dentro de las cuales el 30% permanece asintomática.¹⁵

La colonización por GBS en embarazadas está asociada a afecciones adversas tales como mayor tasa de morbilidad febril, sepsis materna, endometritis y necesidad de cesárea. De igual manera la bacteriuria puede causar osteomielitis, pielonefritis y otras infecciones ascendentes que pueden provocar parto pretérmino.¹⁶

Adicionalmente, esta bacteria puede afectar a la madre desarrollando abscesos y mastitis que pueden condicionar su estado de salud. Sin embargo, uno de los mayores riesgos de esta infección es la posible transmisión vertical de la madre al recién nacido ya que se asocia a corioamnionitis y ruptura prematura de membranas, por lo que el neonato es más susceptible a infectarse debido a la inmadurez de su sistema inmunitario.¹⁶

III.III.1 Factores de riesgo de colonización por GBS

En un estudio de cohorte realizado en el Hospital de Duke, Estados Unidos, reveló que la mayoría de las embarazadas colonizadas por GBS tenían una media de edad menor (28.0) que las no colonizadas (28.7) siendo este el factor sociodemográfico más relevante en el estudio, pues la etnia y lugar de origen no fueron descritos como un riesgo potencial.¹⁶

Además de la edad, este estudio reveló que otros factores de riesgo importantes para colonización por GBS son la Hipertensión crónica, Diabetes Mellitus pre existente, enfermedades autoinmunes y consumo de Tabaco.¹⁶

Un estudio realizado en el Oeste de China, además de los factores de riesgo antes descritos, también reveló una mayor incidencia de colonización en mujeres con menor nivel educativo, status socio económico bajo y poca disponibilidad a los servicios de salud.¹⁷

Sin embargo, una investigación en Irán reveló que no existe ninguna asociación entre las características socio – económicas ni la historia obstétrica y ginecológica de la mujer colonizada por lo que es posible que los factores de riesgo sean diferentes en dependencia a la región geográfica en que se encuentre.¹⁸

III.III.2 Inmunización materna contra GBS

Se ha demostrado que las proteínas de superficie y las cápsulas de polisacáridos de la bacteria están implicadas en la virulencia y en la génesis de la enfermedad, sin embargo, dichos componentes también pueden ser utilizados para la creación de una vacuna efectiva contra la infección por GBS.¹⁹

Han venido desarrollándose vacunas multivalentes basadas principalmente en los polisacáridos de superficie correspondientes a los serotipos principales de la bacteria, las cuales ha dado buenos resultados, sin embargo, se cree que la creación de vacunas para un número limitado de serotipos puede no ser efectiva, pues en respuesta a la vacuna, la bacteria tiende a cambiar rápidamente su dinámica del serotipo que la constituye.¹⁹

También se han desarrollado vacunas a base de proteínas recombinantes (proteínas de superficie), sin embargo, hasta el momento su eficacia solo está probada en animales en laboratorios y suele requerir de dos a tres dosis subcutáneas o intramusculares con un adyuvante, lo que conlleva a requerir un mayor capital económico siendo ésta otra de las razones por la cual la creación de la vacuna se ha visto limitada.¹⁹

Estas vacunas se basan en el principio de que generan elevadas concentraciones de IgG pero no necesariamente en los lugares de infección por GBS, razón por la cual su eficacia es controversial hasta que no se desarrollen estudios más amplios.¹⁹

Recientemente, se han desarrollado vacunas para mucosa que pueden ser administradas en la cavidad oral, intravaginal o por inhalación las cuales tienen el beneficio de que solo necesitan ser administradas una vez para activar todos los componentes del sistema inmune para combatir la infección y más directamente en los puertos de entrada de la bacteria, sin embargo se ha descrito que posterior a su administración muchas veces la bacteria atenuada tiende a regresar a su forma virulenta.¹⁹

A pesar de que aún se necesitan más estudios e investigaciones para el desarrollo de una vacuna efectiva, se sigue recomendando como método de elección la profilaxis antibiótica intraparto la cual ha demostrado reducir el riesgo de enfermedad neonatal.²⁰

III.IV Sepsis neonatal

Es una infección bacteriana con invasión inicial al torrente sanguíneo del recién nacido, con respuesta inflamatoria inespecífica y manifestaciones clínicas atípicas.²¹ La sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos en los países de bajo ingreso que representan el 30-50% del total de muertes neonatales cada año. Cabe destacar que la mortalidad infantil a menudo se usa como un indicador amplio del desarrollo social o un indicador específico de las condiciones de salud de un país.²²

La sepsis en las primeras 4 semanas de vida mata a más de 1 millón de recién nacidos en todo el mundo cada año. La incidencia de sepsis neonatal es variable (de menos del 1% a más del 35% de los nacimientos vivos) en función de la edad gestacional y el momento de inicio (sepsis temprana o tardía). En los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer hay una incidencia de infecciones de 3 a 10 veces mayor que en los recién nacidos a término con peso corporal normal.²³

Otros definen la sepsis neonatal como un síndrome clínico resultante de los efectos fisiopatológicos de la infección local o sistémica. Afecta que a los recién nacidos menores de 1 mes de edad y abarca

infecciones sistémicas que incluyen meningitis, neumonía, artritis, osteomielitis e infecciones del tracto urinario.²⁴

III.IV.1 Factores de riesgo

- **Mayores**

- Colonización materna por *Streptococo del grupo B*.
- Corioamnionitis.
- Ruptura prematura de membranas > 18 horas.
- Infección Urinaria y/o vaginal materna en las últimas 2 semanas previas al parto.
- Fiebre Materna (En las 24 horas previas a la terminación del parto o durante el trabajo de parto).

- **Menores**

- Parto hospitalario contaminado con heces maternas durante el parto.
- Ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas.
- Instrumentación obstétrica (uso de fórceps).
- Tactos vaginales frecuentes (más de 4).
- Parto prolongado.
- Procedimientos invasivos durante el embarazo y trabajo de parto.
- Embarazo sin calidad de atención prenatal o ninguna atención.²⁵

Según normativa MINSa de Nicaragua, los recién nacidos pretérmino (<30 semanas de gestación y bajo peso al nacer (<1,000 g) tienen mayor riesgo de desarrollar una infección.²¹

Otros factores de riesgo.

- | | |
|--|--|
| ➤ Parto prematuro <37 semanas de gestación ²⁶ | ➤ Anomalías congénitas ²⁹ |
| ➤ Sepsis debido a Streptococcus B del grupo en el embarazo anterior ^{25,26} | ➤ Puntaje de Apgar (menor o igual a 6 en el quinto minuto) ²⁹ |
| ➤ La raza negra. ²⁶ | ➤ Prácticas de atención después del nacimiento: |
| ➤ La menor concentración neonatal de 25-hidroxivitamina D se asocia con un mayor riesgo de sepsis de inicio temprano. ^{27,28} | • Intubación |
| ➤ Desventaja socioeconómica | • Ventilación mecánica |
| ➤ Sexo masculino | • Colocación de líneas venosas centrales ²⁸ |
| ➤ Infección confirmada o sospechada en el gemelo, en caso de embarazo múltiple. ²⁶ | |

Otros factores que son importantes para la patogénesis de la Sepsis de inicio temprano por GBS, como la virulencia de la colonización materna aislada y la presencia de anticuerpos maternos protectores específicos de serotipo, que no son conocidos por el médico en el momento de la evaluación del riesgo neonatal.³⁰

III.IV.2 Clasificación de la sepsis neonatal según el momento de aparición de síntomas.

- **Sepsis temprana:** Se debe principalmente a transmisión vertical, presentándose dentro de los 6 días de vida o 7 días en neonatos a término. La condición del recién nacido en el momento del nacimiento y su evolución durante las primeras 12 a 24 horas después del nacimiento son fuertes predictores de infección de inicio temprano atribuibles a cualquier patógeno.^{26,29,31}
- **Sepsis tardía:** Normalmente se presenta dentro de los 7 a los 89 días de edad^{31,32}. Este sugiere que la adquisición horizontal de estreptococos del grupo B de origen de cuidadores no maternos también puede ser parte de la patogénesis de la sepsis Tardía por GBS. En raras ocasiones, puede ocurrir enfermedad GBS muy tardía después de los 3 meses de edad, principalmente entre bebés nacidos muy prematuros o bebés con síndromes de inmunodeficiencia.³¹

- **Sepsis nosocomial (Infección asociada a la atención de la salud – IAAS):** Se presenta 48 horas después del nacimiento y se deben a patógenos no transmitidos por la madre, o 48-72 después de la hospitalización del RN, sin existir infección previa o en período de incubación.²¹

III.IV.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos son sutiles e inespecíficos y se producen de forma tardía, por lo que es necesario el diagnóstico presintomático. Este se basa en la identificación de recién nacidos con riesgo de sepsis precoz, por factores que no son sensibles ni específicos, y en determinaciones analíticas, que resultan dolorosas, anemizantes y costosas, especialmente lesivas para el pretérmino³³.

Los signos y síntomas de la sepsis incluyen^{21,34,35}

Manifestaciones sistémicas	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Temperatura corporal: <ul style="list-style-type: none"> • >38.5 C • <36 C y/o irregularidades en la temperatura. ➤ Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Distensión abdominal y/o Diarrea. • Intolerancia nutricional ➤ Piel y lesiones subcutáneas <ul style="list-style-type: none"> • Palidez • Ictericia • Petequias • Esclerema ➤ Monitoreo de Glucemia <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia (<45 mg/dL or 2.5 mMol/L) • Hiperglucemia (>180 mg/dL or 10 mMol/L) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inestabilidad Respiratoria <ul style="list-style-type: none"> • Taquipnea • Apnea • Aumento de la demanda de oxígeno o • Mayor necesidad de soporte de ventilación ➤ Inestabilidad cardiovascular: <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia o taquicardia y /irregularidad del ritmo • Cantidad de orina <1 ml / kg / hora • Hipotensión • Alteración de la perfusión periférica ➤ Acidosis metabólica: <ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad Déficit base > 10 mEq/L o • Suero lactato > 2 mMol / L

Manifestaciones neurológicas	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Letargo ➤ Hipotonía ➤ Succión débil 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Irritabilidad ➤ En algunos casos incluyen convulsiones

III.IV.4 Fisiopatología

El resultado de la infección está mediado por cuatro factores principales: el patógeno, la carga del patógeno, el sitio de infección (sus órganos afectados como pulmones, hígado, sistema nervioso central principalmente) y la respuesta del huésped (sistema inmunitario). Se sabe menos acerca de la respuesta del huésped en los recién nacidos en comparación con los adultos principalmente por una definición muy variable de la enfermedad.³⁶

III.IV.5 Riesgos fisiopatológicos

La infección ocurre con la subsiguiente colonización e infección invasiva del feto y/o aspiración fetal de líquido amniótico infectado. Esta patogenia ocurre principalmente durante el trabajo de parto de los recién nacidos a término, pero el momento es menos seguro entre los recién nacidos prematuros para quienes la infección intraamniótica puede ser la causa de la RPM y/ o el trabajo de parto prematuro.³¹

III.IV.6 Factores protectores

III.IV.7 La piel

Las barreras físicas, incluidas la piel y las superficies mucosas, son el primer punto de contacto entre el huésped y los posibles patógenos siendo el Vénix un factor importante por poseer péptidos antimicrobianos. Sin embargo, el estrato córneo suele tener un desarrollo incompleto en los neonatos, constituyendo una disfunción en la barrera, siendo susceptible a infecciones ante una eventual solución de continuidad.³⁶

III.IV.8 Mucosa intestinal

Las barreras mucosas contienen múltiples componentes que sirven para prevenir la infección, incluyendo pH ácido, moco, cilios, enzimas proteolíticas, APP, opsoninas como proteínas tensoactivas, células inmunes centinelas como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos

polimorfonucleares (PMN) y células T, Una pérdida de la integridad de la barrera intestinal probablemente juega un papel en el desarrollo de enterocolitis necrosante (NEC) y sepsis de inicio tardío. Mecánicamente, las células de Paneth y las células linfoides intestinales pueden liberar cantidades excesivas de IL-17, que, a su vez, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de Síndrome de respuesta Inflamatoria (SIRS).³⁶

III.IV.9 Mucosa respiratoria

La mucosa respiratoria es defendida en el útero por el líquido amniótico y las aplicaciones pulmonares, las proteínas tensoactivas A y D, los macrófagos alveolares y los PMN, entre otros elementos inmunes. El epitelio de la glándula superficial y submucosa de las vías aéreas conductoras es un participante constitutivo primario en la inmunidad innata a través de la producción de moco y la eliminación mucociliar de patógenos y desechos.

Los recién nacidos prematuros tienen relativamente más células caliciformes que los recién nacidos más maduros, lo que lleva a una disminución del aclaramiento mucociliar. La función de la mucosa respiratoria puede verse afectada por la deficiencia de surfactante y saliva, la producción alterada de moco y la ventilación mecánica.

La ventilación se asocia con disminución del aclaramiento mucociliar, irritación de las vías respiratorias y lesión pulmonar parenquimatosa. La intubación también se asocia con la acumulación progresiva de bacterias colonizadoras y endotoxinas bacterianas en fluidos respiratorios, con la movilización concomitante de APP moduladoras de endotoxinas a las vías respiratorias.

Los recién nacidos con deficiencia de surfactante carecen de APP tales como las proteínas de surfactante A y D. Existe una maduración dependiente de la edad en la capacidad del epitelio respiratorio para elaborar APP (catelicidina y β -defensinas), de modo que el epitelio respiratorio de los recién nacidos prematuros genera una respuesta APP deficiente. Estas deficiencias, así como las relacionadas con la función celular en combinación con procedimientos invasivos, conducen a una reducción de la función de barrera respiratoria que aumenta el riesgo de sepsis.³⁶

III.IV.10 Inicio de la respuesta inflamatoria

El inicio de la sepsis ocurre cuando los componentes bacterianos (Lipoproteínas, Glicoproteínas, Super-antígenos, flagelinas, ADN bacterianos), son reconocidos por los receptores celulares tales como CD14 o Receptores tipo TOLL cuya actividad induce la transcripción de genes para una respuesta inflamatoria e inmune, También es mediado por el factor nuclear Kappa – Beta dando como consecuencia la liberación de mediadores endógenos como quimiocinas y citocinas.

Dos de las principales citoquinas involucradas en la respuesta inflamatoria son el TNF- alfa e IL-1, ambos son mediados sinérgicos y comparten efectos proinflamatorios y a la vez estimulan la producción de otras citoquinas como IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, Interferón y Óxido nítrico, las cuales favorecen en la expresión de las moléculas de adhesión del endotelio, rodamiento leucocitario, incrementa la expresión de moléculas de adhesión intercelular y vascular, facilitando la diapédesis leucocitaria e induciendo daño tisular con estado protrombótico y antifibrinolítico el cual es característico de la sepsis.³⁶

III.IV.11 Diagnóstico de sepsis neonatal

La utilización de test diagnósticos no es sistemática ni decisiva y conlleva la realización de pruebas seriadas, que incluyen hemograma con recuento leucocitario, hemocultivo y determinaciones de reactantes de fase aguda, especialmente PCR cuya elevación en la sepsis se produce pasadas las 6-12 h de vida.³³

III.IV.11 Hemograma:

- Leucocitosis $\geq 20,000 \text{ x mm}^3$; o-
- Neutropenia $\leq 2000 \text{ neutrófilos x mm}^3$. Los valores pico se alcanzan de 6 a 8 horas después del nacimiento.
- Relación de neutrófilos inmaduros en relación con el total de neutrófilos $> 0,2$.
- Trombocitopenia $< 150,000 \text{ mm}^3$ (suelen disminuir cuando la infección está avanzada, no es marcador temprano de infección).²¹

III.IV.12 Reactantes de fase aguda:

- **Proteína C reactiva:** > 6 mg/dL (10mg/L) según valores de laboratorio clínico. La concentración aumenta de 6 a 8 horas siguientes a un episodio de infección en los recién nacidos y alcanza su máximo a las 48 horas.^{21,37}
- **Interleucina 6:** Alcanza el pico máximo de concentración a las 4-6 horas y rápidamente desciende; debido a la brevedad de su vida media, y a partir de las 24-48 horas del inicio de la infección, los niveles de IL6 disminuyen hasta ser indetectables.³⁷
- **Procalcitonina:** PCT >2 ng/mL. Las concentraciones aumentan 2 horas después del inicio de un episodio infeccioso, máximo a las 12 horas, y se normalizan a los 2 a 3 días en adultos sanos.^{21,37}
- **IL-8** > 70 pg/mL.^{21,29}
- **Gasometría:** Esto es clínicamente muy relevante, ya que puede revelar una mezcla acidosis respiratoria o metabólica.³⁷

III.IV.13 Hemocultivo

Constituye el "estándar de oro" para la presencia de sepsis neonatal. Esta conclusión requiere al menos 2 supuestos:

1. El bebé no habría sido evaluado por sepsis (se le extraerá y enviará un hemocultivo) en ausencia de signos clínicos preocupantes que sean representativos de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
2. Las bacterias aisladas no representaban contaminación.³⁸

En un hemocultivo se recomienda 2 muestras dentro de las 24 horas las que se tomaran a las 4 horas, el segundo a las 12 horas de vida, se requiere 1 ml de sangre para un frasco que contenga 5ml de medio de cultivo. Pruebas que marcan alguna respuesta inflamatoria (Índice de bandas/neutrófilos, total de leucocitos y PCR). Se extraerá sangre venosa de la vena umbilical inmediatamente después del nacimiento, a las 6-12 horas y 24-36 horas después del nacimiento y el recuento de plaquetas incluirlo en la solicitud.²¹

III.IV.14 Sepsis neonatal definida clínicamente

Si el paciente tiene al menos 2 resultados de laboratorio alterados se considera una sepsis probable, indicando una alta sospecha de sepsis y que posiblemente la falta de aislamiento del germen se debe a la baja sensibilidad del hemocultivo. Si el paciente no cumple los criterios anteriores, pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10mg/dl se clasifica como una sepsis posible, indicando un menor grado de certeza, aun así este tampoco puede ser descartado. Si no cumple los criterios anteriores, es considerado como sepsis descartada. La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de sepsis definida clínicamente.³⁹

III.IV.15 Análisis de Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Debe realizarse punción lumbar en lactantes con hemocultivos positivos y cuando hay una alta sospecha clínicamente de meningitis o a menos que el procedimiento comprometa la condición clínica del neonato.

Algunos estudios recomiendan una segunda punción lumbar para cultivo de LCR a las 24 a 48 horas después del inicio de los antibióticos, solo si persisten las anomalías neurológicas, o si se desarrollan déficits focales.³⁴

III.IV.16 Análisis en orina

El cultivo de orina no debe tomarse de forma rutinaria como parte del análisis bacteriológico de la sepsis de inicio temprano porque las bacterias presentes en ello se forman más comúnmente como resultado de la liberación de los riñones durante la sepsis.³⁷ Sin embargo, los estudios posteriores para la sepsis deben incluir una consideración cuidadosa de un análisis de orina y un cultivo de orina, especialmente en los recién nacidos sintomáticos. Sólo los especímenes obtenidos por la aspiración suprapúbica o el cateterismo uretral son apropiados para cultivos de orina debido al riesgo de contaminación bacteriana. Los cultivos de orina obtenidos por catéter tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%.²⁹

III.IV.17 Radiografía de tórax

Se debe realizar exclusivamente en un bebé sometido a exámenes con sepsis de inicio temprano, ya que puede haber neumonía con signos clínicos limitados o pueden manifestar alteraciones similares a las de la enfermedad de membrana hialina.^{21,25, 34}

III.V Tratamiento y resistencia a medicamentos

III.V.1 Tratamiento Profiláctico

Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con madres infectadas por GBS presentan colonización de los cuales el 1-2% de ellos sufren de sepsis neonatal tanto de inicio temprano como tardío. Para disminuir los riesgos antes descritos el Centro de Control de Enfermedades recomendó un screening o tamizaje mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas entre 35 a 37 semanas de gestación para determinar una posible colonización vaginal o gastrointestinal.⁴⁰

De ser positivo, el esquema de tratamiento planteado por el Ministerio de salud con profilaxis intraparto contempla:

- Penicilina G 5 millones de UI vía IV (dosis inicial), luego 2.5 millones de UI vía IV, c/4 horas hasta el parto.
- Una alternativa de tratamiento es Ampicilina 2 g IV (dosis inicial) y luego 1 g IV, c/4 horas hasta el parto.
- En caso de alergia a la Penicilina se usa Cefazolina 2 g IV (dosis inicial) y luego 1 g IV, c/8 horas hasta el parto o Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas o Eritromicina 500 mg IV cada 6 horas hasta el parto.²⁶

III.V.2 Resistencia bacteriana de GBS a los antibióticos.

Streptococcus agalactiae a lo largo de los años ha sido susceptible a la Penicilina y otros β -lactámicos. Sin embargo, en algunos casos que no se disponga de dichos medicamentos o la paciente es alérgica, se recurre a la terapia antimicrobiana alternativa la cual consta principalmente de macrólidos, lincosamidas y quinolonas de acuerdo los protocolos de distintos países.⁴¹

En la mayoría de los países alrededor del mundo se ha reportado una gran resistencia de GBS hacia los macrólidos, principalmente Eritromicina y Clindamicina, dicho efecto está mediado principalmente por dos clases de genes de resistencia: Los genes *mef* (A) y los genes *erm* (B y A) siendo estos últimos los encontrados mayoritariamente con una prevalencia aproximada de 70.5%.⁴¹

Un estudio realizado en Beijing con 56 muestras recto vaginales, determinó las tasas de resistencia de GBS a diversos macrólidos en los cuales determinó los siguientes datos: Eritromicina (78.6%),

Azitromicina (87.5%), Tetraciclina (83.9%) y Clindamicina con una tasa de 64.3%. Cabe destacar que todos los aislamientos resistentes a Clindamicina eran también resistentes a Eritromicina.¹⁵

En base a la relación entre la distribución de los serotipos de GBS y la resistencia antimicrobiana, se encontró que de los aislamientos resistentes a la Eritromicina los serotipos Ib y II mostraban una resistencia del 100%, seguido del serotipo Ia con 90% y el III con 72.2%. Los aislamientos resistentes a Clindamicina también presentaban un 100% de resistencia a los serotipos Ib y II, 72.2% para el III y un 40% para el serotipo Ia.¹⁵

En una investigación realizada por el Centro de control y prevención de enfermedades (CDC), las 325 cepas que fueron identificadas tenían un 100% de sensibilidad a la Penicilina, Ampicilina y Vancomicina. Sin embargo, se presentó un 48.9% de resistencia para Eritromicina y 51.4% para Clindamicina siendo los serotipos implicados en su mayoría el Ib, III y V.³¹

Cabe resaltar que en un estudio que se llevó a cabo en Granada, España, de las 188 cepas estudiadas solo el 16.5% era resistente a Eritromicina siendo el serotipo III el más común con 43.47%, y una resistencia a Clindamicina de 10.1% en el que el serotipo V fue el mayormente encontrado con 25.7%.³³

Las Quinolonas son utilizadas en menor medida en mujeres embarazadas para tratar infecciones por GBS, sin embargo, se han descrito casos que su administración desproporcionada puede generar mecanismos de resistencia por parte de GBS mediante mutaciones localizadas en los genes *parC* y *gyr A/B* que son conocidos por ser parte de la región determinante de la resistencia a Quinolonas (QRDR)²⁰

III.V.3 Tratamiento para sepsis neonatal establecida

El enfoque más razonable para estos niños es obtener un hemocultivo y comenzar tratamiento antibiótico empírico.

- **Terapia empírica en pacientes potencialmente séptico, Sepsis temprana, Sepsis tardía.**^{21,25}

- Primera línea: Ampicilina + Gentamicina.

- Penicilina cristalina + Gentamicina. (La ampicilina, junto con un aminoglucósido, es la terapia primaria recomendada para bebés de hasta 7 días de edad)
- Primera línea alternativa: Ampicilina/Sulbactam + Amikacina
- Segunda línea: Piperacilina/ Tazobactam + Amikacina. o Ceftazidime + Amikacina.

➤ **Infección Nosocomial**²⁵

- Primera línea: Piperacilina/Tazobactam + Amikacina
- Primera línea alternativa: Ceftazidime + Amikacina
- Segunda línea: Imipenem + Amikacina

En Nicaragua las bacterias aisladas a catéter venoso, cuya característica es presentar multirresistencia a los betalactámicos con excepción de carbapenemes y algún betalactámico de betalactamasas.²¹

Entre lactantes previamente sanos en la comunidad, si el infante no está críticamente enfermo y no hay evidencia de meningitis.³¹

- Se recomienda Ampicilina y Ceftazidima juntos como terapia empírica para aquellos de 8 a 28 días de edad.
- Se recomienda la terapia con Ceftriaxona bajo estas circunstancias para niños de 29 a 90 días de vida.

Para todos los lactantes previamente sanos en la comunidad de 8 a 90 días de edad, la Vancomicina se debe agregar a la terapia empírica recomendada si hay evidencia de meningitis o enfermedad crítica para ampliar la cobertura, incluso para *Streptococcus pneumoniae* resistente a b-lactámicos.³¹

La elección de la terapia empírica entre los bebés pretérmino hospitalizados continuamente mayores de 72 horas de edad y se identifican estreptococos del grupo B en el cultivo, la penicilina G es la droga de elección, con Ampicilina como una aceptable terapia alternativa, la duración generalmente va de 10 días para la bacteriemia sin foco y de 14 días para la meningitis no complicada; se deben administrar antibióticos por vía intravenosa durante todo el curso. La terapia más larga se usa cuando hay un curso prolongado o complicado.³¹

El soporte ventilatorio se ofrece en función al puntaje del test de Silverman Anderson, se busca mantener una saturación de oxígeno $\geq 92\%$, y una presión de dióxido de carbono que no disminuya el pH sanguíneo a menos de 7.25 para favorecer el transporte de oxígeno. Esto previene la acidosis y así ayuda al mejor funcionamiento de los diferentes sistemas.²⁵

Inestabilidad hemodinámica en indicio de choque y con signos de hipoperfusión, deben seguirse dos pilares fundamentales:

1. Iniciar la reanimación con líquidos y a la vez valorar causas que estén perpetuando este estado. Se debe administrar carga de solución salina normal 10ml/kg, pasar en 5-10 minutos, si no hay respuesta se puede aplicar hasta tres (3) cargas, valorando respuesta. El volumen total no debe exceder de 40ml/kg.
2. Corregir la hipotermia, anemia, hipoglucemia, acidosis, trastornos del calcio y el potasio. Si no hay respuesta, continuar con: agentes inotrópicos y vasopresores IV. Dopamina, si no hay respuesta, continuar con dobutamina, al no encontrar respuesta favorable seguiría continuar con adrenalina o norepinefrina.²⁵

Transfundir glóbulos rojos empacados si hemoglobina es menor de 12g/dL, volumen calculado 10 ml/kg/día.²⁵

Indicar esteroides cuando el neonato persiste en choque aún después de todas las medidas terapéuticas descritas anteriormente, Hidrocortisona 1mg/kg/dosis, cada 8 horas de acuerdo con la respuesta terapéutica (aumento de la presión arterial media). También es importante el aporte de líquidos y electrolitos, así como el soporte nutricional y metabólico.³⁷

Hay 3 enfoques actuales para la evaluación de riesgos entre bebés nacidos en ≥ 35 semanas de gestación³¹

1) Evaluación de riesgo categórica:

Se les recomienda recibir tratamiento empírico en este enfoque, que va desde riesgo ligeramente inferior a significativamente mayor, dependiendo de la edad gestacional, la duración de la RM, y el tiempo y el contenido de los antibióticos intraparto administrados.

- 2) La evaluación de riesgo multivariable:** La evaluación de riesgo multivariable integra la combinación de factores de riesgo individuales del bebé y la condición clínica del recién nacido.

Calculadora de Sepsis Neonatal de Inicio Temprano que incluye acciones clínicas recomendadas para ser tomadas en niveles específicos de riesgo previsto, fueron desarrollados para predecir el riesgo de todas las causas bacterianas de sepsis

- 3) Evaluación de riesgos basada en la condición clínica de los recién nacidos: es confiar en los signos clínicos de enfermedad para identificar a los bebés que pueden estar en mayor riesgo de infección. Ya sea observado en un entorno con monitoreo continuo o con exámenes en serie durante el cuidado parental materno-infantil, este centro finalmente administró antibióticos empíricos de 5% a 12% de tales niños.

Para bebés nacidos a ≤ 34 semanas de gestación, el enfoque óptimo para la evaluación de riesgos.³⁴ Si la madre tiene una indicación de PAI GBS y no se administra una PAI adecuada (penicilina, ampicilina o cefazolina ≥ 4 horas antes del parto) o si surge cualquier otra preocupación por infección durante el proceso de parto, el bebé debe ser manejado como estaba recomendado anteriormente para prematuros con mayor riesgo de sepsis de inicio temprano por GBS.

De lo contrario, un enfoque aceptable para estos niños es una **observación cercana** de aquellos bebés que están bien al nacer y obtener un hemocultivo e iniciar terapia antibiótica en bebés con inestabilidad respiratoria y/o cardiovascular después del nacimiento.

III.V.4 Otras recomendaciones del abordaje.³¹

La Academia Americana de Pediatría (AAP), el Comité de Enfermedades Infecciosas (COID) y el Comité de Fetos y Recién Nacidos (COFN) plantean las siguientes recomendaciones:

1. Los recién nacidos que tienen signos de sepsis, deben recibir agentes antimicrobianos de amplio espectro.
2. Recién nacidos prematuros y nacidos a término aparentemente sanos, de mujeres con sospecha de corioamnionitis al nacer, se les deben hacer cultivo de sangre, un hemograma completo con diferencial media de proteína C reactiva a la edad de 6 a 12 horas. Estos recién nacidos deben ser tratados con agentes antimicrobianos de amplio espectro.
3. Para recién nacidos ≥ 37 semanas de gestación con buen aspecto cuya madre no era sospechosa de corioamnionitis, pero que sí tenía una indicación para profilaxis antibiótica intraparto y no recibió intraparto al menos 4 horas de penicilina, ampicilina o Cefazolina.
4. Los recién nacidos < 37 semanas de gestación con buen aspecto cuya madre no era sospechosa de Corioamnionitis, pero tenía una indicación para profilaxis antibiótica

intraparto y no recibió profilaxis adecuada, las pautas de prevención de GBS 2010, recomiendan una evaluación limitada (hemocultivo y recuento de células blancas) y la observación hospitalaria durante 48 horas.

5. Los bebés con apariencia saludable sin evidencia de infección bacteriana deben recibir agentes antimicrobianos de amplio espectro durante no más de 48 horas. Algunos recién nacidos prematuros podrán continuar con antibióticos hasta más de 72 horas a la espera de resultados del cultivo bacteriano.

III.VI Complicaciones de Sepsis Neonatal.

Las complicaciones de sepsis neonatal se dividen en tempranas y tardías, las complicaciones tempranas comprenden aquellas las cuales aparecen de forma concomitante con la enfermedad como: signos de dificultad respiratoria, bradicardia, somnolencia, succión débil, rechazo de alimentos, hipoactividad, hipotonía, hiporreflexia y vómitos.

Entre las complicaciones tardías se encuentran aquellas la cuales involucran un nivel más grave de alteraciones sistémicas como: hipoglicemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, meningitis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria grave, falla multiorgánica y el shock séptico.²¹

III.VI.1 Meningitis

Es un proceso inflamatorio agudo del sistema nervioso central causado por microorganismos que afectan las leptomeninges, causando signos y síntomas de irritación meníngea y alteración neurológica.

Esta es una complicación la cual posee una sintomatología sutil e inespecífica, en los recién nacidos se debe de sospechar de esta complicación en cuanto el neonato presente signos y síntomas de sepsis ya que es indistinguible entre ambas patologías debido a que puede presentar: fiebre o hipotermia, irritabilidad o letargia, rechazo al alimento, vómitos y en los casos de mayor gravedad convulsiones, parálisis de pares craneales o apnea⁴².

III.VI.2 Shock séptico

El shock se define como una falla del sistema circulatorio para mantener un adecuado suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, causando una disfunción orgánica y celular. Se puede

clasificar el shock de pendencia de la causa de este en: cardiogénico, hipovolémico, obstructivo, distributivo y en los casos en donde no puede ser aplicar esta clasificación se consideran mixtos.

El shock séptico constituye a la etapa final de una infección causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección (sepsis) más signos y síntomas de disfunción cardiovascular, los cual favorecen a la proliferación del patógeno por vía hematógica, que final si no se es atendido en las primeras 24 horas con llevar a una falla multiorgánica y posteriormente la muerte.

Se debe de sospechar que un neonato está cursando con shock séptico cuando este, además de tener fiebre y taquicardia presentan alteraciones del estado mental y/o signos de compromiso de la perfusión tisular⁴³.

III.VI.3 Coagulación intravascular diseminada

Es un síndrome caracterizado por la activación sistemática de la coagulación que genera la formación de fibrina intravascular con trombosis de los vasos de pequeño y mediano calibre. Esta alteración compromete el flujo sanguíneo de distintos órganos que, acompañado de alteraciones metabólicas y hemodinámicas, se dé una falla múltiple de los órganos debido a la inadecuada irrigación.

La coagulación intravascular diseminada se puede producir como complicación de la sepsis debido a que cualquier microorganismo al entrar al organismo provoca una respuesta inflamatoria sistémica y activación de componentes del sistema inmunológico, lo cual causa la activación de diversas vías de hemostasia causando áreas de necrosis o infartos en la microcirculación (purpura fulminante)

Los pacientes podrían manifestar: hemorragia (cutáneo-mucosas o en sitios de incisiones o punciones vasculares.) y trombosis (púrpura fulminante, acrocianosis o gangrena en extremidades).⁴⁴

IV. Diseño metodológico

- **Tipo de estudio:** descriptivo de corte transversal prospectivo.
- **Área de estudio:** Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, Centro de salud Perla María Norori León
- **Población de estudio:** 4000 mujeres embarazadas (Fuente: Reporte no oficial del SILAIS-León)
- **Criterios de inclusión:**
 - Embarazadas con ≥ 35 semanas de gestación en adelante
 - Embarazadas que acudieron al Centro de Salud Perla María Norori o el HEODRA para seguimiento prenatal, y parto posterior en HEODRA.
 - Se incluyeron todos los bebés de 0 a 6 días de edad nacidos en el HEODRA de las madres enroladas, para seguimiento de desarrollo enfermedad neonatal temprana.
- **Criterios de exclusión:**
 - Se excluyeron todos aquellos binomios en los cuales la madre estaba cursando con desordenes inmunológicos.
 - Embarazadas menores de 35 semanas de gestación.
 - Embarazadas menores de edad.
- **Muestra:** 100 binomios madre-hijo
- **Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico, por conveniencia.
- **Periodo de estudio:** mayo 2021 – enero 2022.
- **Fuente de información:** Primaria por encuesta directa y diagnósticos microbiológicos y moleculares.
- **Instrumento de recolección de datos:**

Para la recolección de datos, se elaboraron dos cuestionarios que fueron respondidos por la madre y algunos datos en base al expediente clínico del binomio. El cuestionario de la madre consta de 8 ítems de datos generales, 14 datos gineco-obstétricos. El instrumento del recién nacido consta de 4

ítems de datos generales, 22 datos clínicos, y 6 datos de exámenes de laboratorio.

- **Recolección de la información y Procesamiento de muestras.**

En principio se recolecto con un hisopo de doble cabeza y uno simple en medio de transporte líquido de Amies una muestra del recto, la vagina y uretra. El medio Amies que contiene los hisopos se etiqueto con un identificador único y anónimo. Posteriormente, todas las muestras recolectadas fueron transportadas al laboratorio de Microbiología del Campus Médico dentro de las 4 horas posteriores a la recolección para el cultivo y la confirmación de la infección por SGB.

En el laboratorio las colonias se aislaron para la confirmación serológica de SGB usando aglutinación de látex, y se realizaron ensayos de serotipos de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa individual (qPCR) en hasta 5 aislamientos por mujer para identificar la posible co-colonización de serotipos. Se incluyeron los serotipos contenidos en la vacuna pentavalente candidata: Ia, Ib, II, III y V. Los aislamientos que resultaron negativos para los cinco serotipos se sometieron a pruebas adicionales para los cinco serotipos restantes: IV, VI, VII, VIII, IX.

También se colectó una muestra de sangre de las madres que fueron almacenadas en el laboratorio de Microbiología para futuros estudios serológicos, y formarán un recurso para los esfuerzos internacionales para definir correlaciones de protección para el desarrollo de vacunas contra el SGB.

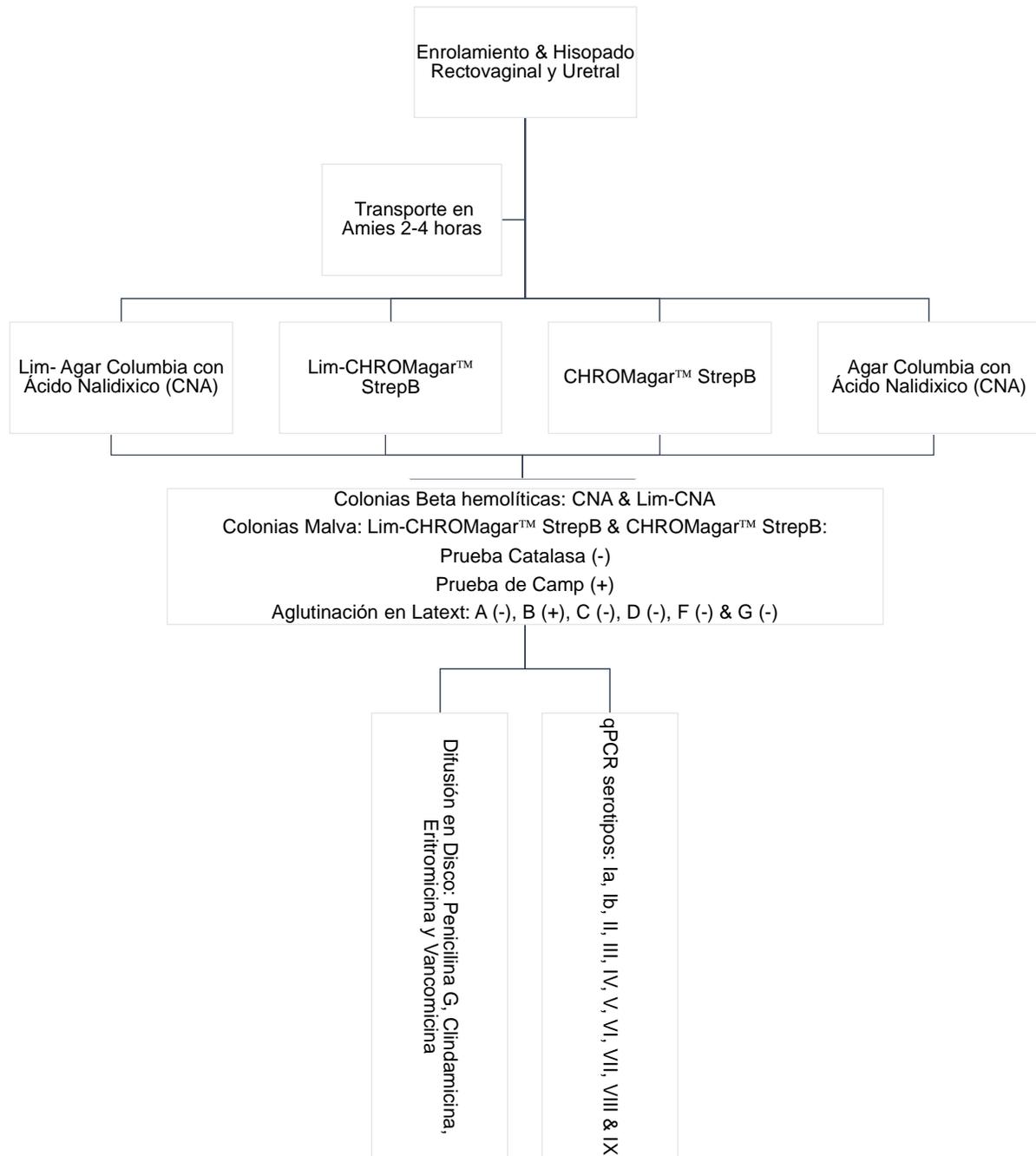


Figura 1: Flujo de detección e identificación de *Streptococo del grupo B*

- **Plan de análisis**

Los datos de laboratorio y epidemiológicos fueron introducidos en una base de datos diseñada en el programa SPSS, Inc. Chicago IL. (Statistical Package for the Social Sciences) versión 21.0.0. Las características clínicas y epidemiológicas fueron presentadas como medidas de frecuencias para datos cualitativos (nominal u ordinal) y medidas de tendencia central ($\chi \pm DS$) para datos cuantitativos. Se realizó cruce entre variables epidemiológicas y variables de laboratorio, siguiendo un análisis univariado para eliminar variables de confusión.

- **Matriz de Operacionalización de Variables.**

Variable	Definición	Valores
Edad	Años cumplidos del usuario desde su nacimiento hasta el momento de la encuesta.	<ul style="list-style-type: none"> • 18-25 años • 26-35 años • 36-40 años • 41 años a mas
Procedencia	Zona de donde se origina.	<ul style="list-style-type: none"> • Urbano • Rural
Escolaridad	Nivel de educación de la madre.	<ul style="list-style-type: none"> • Analfabeta • Primaria • Secundaria • Técnico • Universitario
Gestas	Número de gestaciones /embarazo incluyendo, gestación actual.	<ul style="list-style-type: none"> • Primigesta • Bigesta • Trigesta • Multigesta • Gran multigesta
Partos	Número de partos por vía vaginal.	<ul style="list-style-type: none"> • Nulípara • Primípara • Multípara • Gran multípara

Abortos	Número de embarazos perdidos menores de las 22 semanas de gestación o con peso fetal menor de 500 gramos.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 o más
Cesárea	Número de intervenciones quirúrgicas para extraer a un bebé.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 o más
Edad gestacional por fecha de última regla.	Número de semanas y días desde la concepción según último período menstrual hasta el día del nacimiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 37 semanas completas (menos de 259 días) de gestación. • 37 a menos de 42 semanas completas (259-293 días) de gestación. • 42 semanas completas o más (294 días o más) de gestación.
Edad gestacional por ultrasonido obstétrico.	Número de semanas y días desde la concepción según ultrasonido obstétrico hasta el día del nacimiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 37 semanas completas (menos de 259 días) de gestación. • 37 a menos de 42 semanas completas (259-293 días) de gestación. • 42 semanas completas o más (294 días o más) de gestación.
Antecedente de sepsis o meningitis	Bebé con antecedentes de signos y/o síntomas de sepsis o meningitis.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • N/D (primigrávida)
Uso de antibióticos	Antecedentes de antibiótico terapia en los últimos 15 días.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D

Ruptura prolongada de membrana	Antecedentes de ruptura de las membranas \geq 18 horas posterior al comienzo del trabajo de parto.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Amenaza de parto pretérmino	Antecedente de una afección clínica caracterizada por la presencia de contracciones uterinas persistentes, con una frecuencia de 4 en 20 minutos o 6 en 60 minutos, sin dilatación cervical, o cuando es menor a 3 cm, entre las 22 y las 36 semanas y 6 días de gestación.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Amenaza de aborto	<p>Amenorrea con signos presuntivos de embarazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor tipo cólico en hipogastrio. - Presencia de contracciones uterinas, - Acompañado o no de sangrado transvaginal leve. - Cuello uterino cerrado con ausencia de modificaciones cervicales. <p>Y el tamaño del útero corresponde a las semanas de amenorrea.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consistencia uterina más blanda de lo normal. - Embarazo con embrión y/o feto vivo confirmado por ecografía abdominal y/o vaginal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Fiebre	Antecedente de aumento de la temperatura corporal mayor o igual a 38 °C.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
IVU	Antecedente de infección de vías urinarias durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Edad gestacional de IVU	Edad en la que aparecieron manifestaciones clínicas de IVU durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> • <20 semanas • >20 semanas • N/D
Evaluación del Neonato		
Edad del neonato	Edad en días y/o semanas del recién nacido.	

Sexo	Se define como el conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos en femenino y masculino, la cual es determinada por sus cromosomas sexuales.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Peso	Medida del peso del recién nacido hecha después del nacimiento (medida dentro de la primera hora de vida).	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso al nacer (menos de 2500 gr.) • Muy bajo peso al nacer (menos de 1500 gr.) • Extremadamente bajo peso al nacer (menos de 1000 gr.)
Talla	Mide la longitud del recién nacido desde la coronilla de la cabeza hasta el talón después del nacimiento.	
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal mayor de 37.5 °C.	<ul style="list-style-type: none"> • 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.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Diarrea	Evacuación frecuente de heces líquidas, cambio en el color de las heces y acuosas, generalmente con resultado del aumento de la motilidad del colon.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Intolerancia nutricional	Nutrición deficiente ocasionada por no tolerar la vía oral por anomalías funcionales.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Palidez	Perdida anormal de color de la piel o membranas mucosas.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D

Ictericia	Coloración amarillenta de piel, mucosa y esclerótica, producida por una cantidad de bilirrubina en sangre superior a la normal.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Petequias	Manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel como consecuencia de mínimas hemorragias en la dermis o en la submucosa.	<ul style="list-style-type: none"> • 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.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Taquipnea	Frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Apnea	Ausencia de respiración espontánea.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Aumento de la demanda de oxígeno	Disminución de la saturación de oxígeno. (menor a 95% SaO ₂).	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Bradycardia	Frecuencia anormalmente lenta, habitualmente por debajo de los 120 latidos por minuto.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Taquicardia	Frecuencia anormalmente alta, habitualmente por arriba de los 160 latidos por minuto.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Hipotensión	Presión arterial media menor a 60 mmHg.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Hipertensión	Presión arterial media mayor de 90.	<ul style="list-style-type: none"> • Si

		<ul style="list-style-type: none"> • No • N/D
Alteración de la perfusión periférica	Alteraciones en la medición del tiempo del relleno capilar.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Irritabilidad	Estado caracterizado por excitabilidad o sensibilidad anormales.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Letargo	Consiste en un compromiso incompleto de conocimiento y vigilia en el cual el paciente está desorientado y somnoliento, pero se mantiene despierto.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Hipotonía	Alteración caracterizada por un tono o tensión disminuidos que puede afectar a cualquier estructura corporal.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Succión débil	Dificultad para extraer, absorber y/o deglutir al alimentarse del pecho de la madre.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Convulsiones	Es un fenómeno paroxístico originado por una actividad anormal, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas del SNC, y que puede cursar clínicamente de distintas formas.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Hipoglicemia	Concentración de glucosa plasmática inferior a la normal en el recién nacido (<45 mg/dL o 2.5 mMol/L).	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Hiperglicemia	Concentración de glucosa en sangre superior a lo normal en el recién nacido. (>180 mg/dL or 10 mMol/L).	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • N/D
Leucocitosis	Aumento anormal del número de leucocitos circulantes $\geq 20,000 \times \text{mm}^3$	

Neutropenia	Descenso anormal del número de neutrófilos de la sangre ≤ 2000 neutrófilos x mm ³	
Trombocitopenia	Trastorno sanguíneo en el que el número de plaquetas está disminuido, habitualmente por la destrucción del tejido eritroide en la médula ósea $<150,000$ mm ³	
Gasometría	Examen utilizado para la medición de los gases arteriales como lo son el oxígeno y el dióxido de carbono, así como la medición del pH en sangre para la valoración objetiva de la función respiratoria del paciente.	

- **Consideraciones éticas**

Todas las participantes mayores de 18 años se les otorgo un consentimiento informado por escrito para el uso de información personal y análisis y almacenamiento de muestras biológicas, en nombre de ellas mismos y de sus bebés. Se seguirán los estándares de atención clínica para el tratamiento de mujeres embarazadas y lactantes con presunta sepsis, y el tratamiento con antibióticos, cuando esté indicado, no se retrasará a los fines de este estudio. Los participantes recibirán la información de contacto del personal del estudio en caso de que tengan dudas y pueden retirar el consentimiento en cualquier momento. La revisión ética de estos procedimientos de estudio se sometió al comité de ética de la UNAN-León previo al inicio del estudio, el cual concluyó en el Acta N° 186; que la investigación se ajusta a las buenas prácticas clínicas, cumple con la declaración de Helsinki y la ley general de Salud vigente del país.

V. Resultados

La prevalencia de colonización recto – vaginal y uretral por *Streptococcus agalactiae* en las embarazadas captadas en el Centro de salud Perla María Norori fue de un 14% (14/100). De acuerdo a los datos sociodemográficos el 73% provenían del área urbana, el nivel de escolaridad más frecuente fue la secundaria 59%, con una edad promedio de 23.9 ± 5.7 y una edad gestacional promedio por ultrasonido de 36.9 SD: ± 1.67 . Más de la mitad eran bigestas-multigestas 55%, y la mayor parte de estas habían tenido un parto vaginal 84%. En las características clínicas destaca que un 32% respondió haber tenido infección de vías urinarias y fiebre mayor de 38 en un 12 % durante el embarazo actual. Mientras la mayoría de embarazadas que cuentan con un embarazo anterior fue más frecuente la amenaza de aborto (29.1%), e infección de vías urinarias (18.2%) (Ver tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de las mujeres embarazadas colonizadas y no colonizadas por GBS.

Sociodemográficas y Epidemiológicas (n=100)		n(%) ó \bar{x} (DS)	Colonizadas	No Colonizadas	P
Procedencia	<i>Urbano</i>	73 (73)	12 (16.4)	61 (83.6)	0.247
Escolaridad	<i>Analfabeta</i>	1 (1)	0 (.0)	1 (100)	-
	<i>Primaria</i>	20 (20)	4 (20)	16 (80)	0.387
	<i>Secundaria</i>	59 (59)	6 (10.2)	53 (89.8)	0.185
	<i>Universidad</i>	14 (14)	2 (14.3)	12 (85.7)	0.973
	<i>Profesional</i>	6 (6)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.159
Edad (años)		23.9 ± 5.7	-	-	-
Semanas de gestación		36.9 SD: ± 1.67	-	-	-
Gestas	<i>Primigestas</i>	45 (45)	4 (8.9)	41 (91.1)	0.182
	<i>Bigestas-Multigestas</i>	55 (55)	10 (18.2)	45 (81.8)	
Partos	<i>1</i>	84 (84)	10 (11.9)	74 (88.1)	0.166
	<i>2 ó más</i>	16 (16)	4 (28.6)	12 (85.7)	
Abortos	<i>1 ó más</i>	15 (15)	1 (6.7)	14 (93.3)	0.374
Cesáreas	<i>1 ó más</i>	16 (16)	2 (12.5)	14 (87.5)	0.850
Clínicas embarazo actual (n=100)		n (%)			
Ruptura de membranas prolongadas		1 (1)	0 (.0)	1 (100)	-
Amenaza de parto pretérmino		11 (11)	1 (9.1)	10 (90.9)	0.618
Amenaza de aborto		6 (6)	0 (.0)	6 (100)	-
Fiebre mayor de 38°C		12 (12)	2 (16.7)	10 (83.3)	0.776

Infección de Vías Urinarias	32 (32)	3 (9.4)	29 (90.6)	0.360
Clínicas embarazos anteriores (n=55)	n (%)			
Ruptura de membranas prolongadas	4(7.3)	0 (.0)	4 (100)	-
Amenaza de parto pretérmino	7 (12.7)	0 (.0)	7 (100)	-
Amenaza de aborto	16 (29.1)	1 (6.3)	15 (93.7)	0.329
Fiebre mayor de 38°C	6 (10.9)	1 (16.7)	5 (83.3)	0.846
Infección de Vías Urinarias	10 (18.2)	0 (.0)	10 (100)	-
Recién Nacido con Infección por GBS confirmada	1(1.8)	1 (100)	0 (.0)	-

Las características epidemiológicas y clínicas de los neonatos participantes del estudio que resaltaron fueron sexo femenino 55%, la mayoría nació por parto vaginal 58%, y valores antropométricos adecuados para su edad (Ver tabla no. 2).

Tabla N°2: Características clínicas y epidemiológicas de los recién nacidos participes del estudio

Características RN		n (%) ó \bar{x} (DS)
Sexo	Femenino	55 (55%)
Ruta de nacimiento	Parto vaginal	58 (58%)
Edad gestacional promedio del parto		38.8 (\pm 1.553)
Índices antropométricos		
	Peso por edad (M)	3.522 (\pm 0.688)
	Talla por edad (M)	51.34 (\pm 3.535)
	Peso por edad (F)	3.400 (\pm 0.643)
	Talla por edad (F)	50.69 (\pm 4.311)
	Puntuación Z de peso para edad (M)	0.267 (\pm 1.372)
	Puntuación Z de talla para edad (M)	0.7713 (\pm 1.867)
	Puntuación Z de peso para edad (F)	0.2750 (\pm 1.335)
	Puntuación Z de talla para edad (F)	0.8284 (\pm 2.314)

M: Masculino; F: Femenino

En el presente estudio ningún recién nacido presentó enfermedad neonatal temprana.

En el análisis de los factores de riesgo para colonización por GBS, se encontró que la infección de vías urinarias en embarazo actual se presenta con una mayor probabilidad (hasta 2 veces más) al presentar infección de vías urinarias en embarazos anteriores. (Ver tabla 3)

Tabla N°3: Asociación entre complicaciones durante el embarazo anterior y el embarazo actual.

Factor de riesgo	Embarazo actual (n=55) n (%)	Embarazos previos (n=55) n (%)	P	ORc	P	ORa
RPM >18 horas	0	4 (7.3)	0.127	-	-	-
APP	5 (9.1)	7 (12.7)	0.68	1.286	-	-
AA	3 (5.5)	13 (23.6)	0.125	0.373	-	-
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	6 (10.9)	6 (10.9)	0.299	1.857	-	-
IVU	18 (32.7)	10 (18.2)	0.063	4.125	0.012	2.056

RPM: ruptura prolongada de membrana; APP: amenaza de parto pretérmino; AA: amenaza de aborto; IVU: infección de vías urinarias, ORc: odds ratio crudo, ORa: odds ratio ajustado.

Se determinó que el serotipo de mayor prevalencia fue el Ia con un 36%, seguido del II con un 28% (Ver figura no. 2).

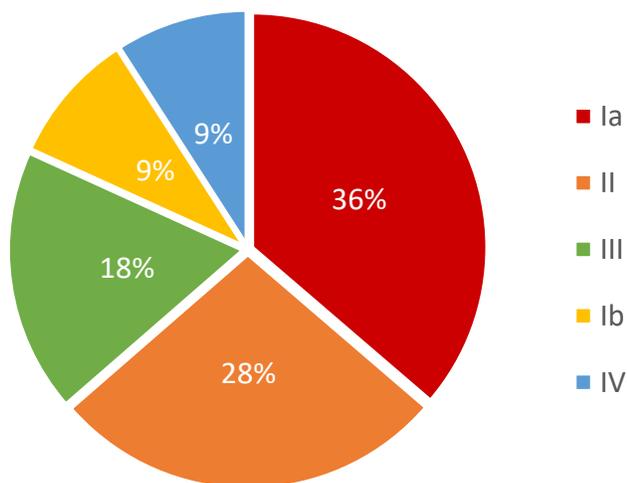


Figura no. 2. Distribución general de serotipos de GBS asociados a colonización materna.

Los sitios anatómicos donde se aislaron los serotipos de *Streptococcus agalactiae* más frecuentes fueron en uretra el Ia (28.6%) y II (28.6%); en vagina fue el Ia (42.9%) seguido del II (28.6%); y en recto el Ia (37.5%), II (25%) y III (25%) (Ver tabla no.4).

Tabla N°4: Distribución de serotipos de GBS por sitio anatómico de colonización materna.

Sitio anatómico colonizado	N (%)	Ia	Ib	II	III	IV
Uretra	7 (31.8)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
Vagina	7 (31.8)	3 (42.9)	-	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
Recto	8 (36.4)	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25)	2 (25)	-
Total	22	8	2	6	4	2

Se logró determinar que los aislados de GBS presentaron una alta resistencia a Eritromicina (31.81%) y Penicilina (27.3%) (Ver tabla no. 5)

Tabla N°5: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de aislados de GBS.

Antibióticos	Sensible n(%)	Intermedia n(%)	Resistente n(%)
Penicilina	16 (72.7%)	-	6 (27.3%)
Clindamicina	15 (68.2%)	3 (13.6%)	4 (18.2%)
Vancomicina	18 (81.8%)	-	4 (18.2%)
Eritromicina	11 (50%)	4 (18.2%)	7 (31.8%)

VI. Discusión

Nuestro estudio reveló una prevalencia de colonización recto – vaginal y uretral por GBS en embarazadas de 14%, la cual es similar a la tasa de colonización global. Un metanálisis realizado por *Kwatra et al.*, En 2016 que incluyó 78 estudios de 37 países diferentes alrededor del mundo, demostró una mayor prevalencia en el continente Africano (22.4%), seguido de Las Américas (19.7%) y Europa (19%), lo que deja en evidencia que la tasa de colonización varía de acuerdo a la zona geográfica.⁴⁵

En Nicaragua, la prevalencia de colonización recto – vaginal por GBS es variable. Un metanálisis elaborado por *Vielot et al.*, publicado en 2019 que analizó 10 diferentes estudios recopilados en el período 2001 - 2015 de 5 departamentos de Nicaragua que incluyó un total de 2,205 mujeres embarazadas dio como resultado una prevalencia de colonización agrupada de 14%. Sin embargo, las investigaciones de la zona central de Nicaragua (Boaco y Chontales) tenían una prevalencia de 23% siendo mayor a la encontrada en la zona del pacífico (Chinandega, León y Managua) con 12%.⁴ Probablemente, la heterogeneidad en la prevalencia de colonización rectovaginal por GBS se deba a diferencias en la muestra del estudio, factores socio – económicos y medios diagnósticos. Es por eso que se recalca la importancia de estimar la colonización por GBS en las diferentes regiones del país.

En la presente investigación, ninguno de los recién nacidos desarrolló enfermedad neonatal temprana. Sin embargo, se recomienda realizar el cribado para colonización materna ya que del 1 al 2% de los neonatos nacidos de madres colonizadas presentará enfermedad neonatal temprana, mientras que el 0.50% desarrollará enfermedad neonatal tardía.⁹

En nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre características sociodemográficas como edad, procedencia, nivel de escolaridad asociadas a colonización por GBS. Sin embargo, entre los antecedentes gineco – obstétricos de las embarazadas en el estudio, se encontró que únicamente las infecciones de vías urinarias en embarazos anteriores están asociadas al embarazo actual hasta 2 veces más entre los factores de riesgo de GBS ($P= 0.012$,

OR= 2.056), lo cual concuerda con el estudio de *Goel et al.*, en el año 2020 ($P= 0.02$).⁴⁶ Contrario al estudio de *Salgado* en 2014, el cual no encontró relación significativa entre la infección de vías urinarias y los factores de riesgo de GBS, pero si con ruptura prematura de membranas > 12 horas ($P= 0.041$).⁴⁷

Los resultados de la serotipificación de aislados de GBS reveló que el serotipo más prevalente fue el Ia con 36%, seguido del II con 28% y el III con 18%, diferente a la distribución global de acuerdo al metanálisis de *Seale et al.*, en 2017, en el que el serotipo prevalente también es el Ia con 35%, sin embargo, el segundo más prevalente fue el III con 29% seguido del V con 20% (cabe resaltar que este serotipo no fue aislado en nuestro estudio).⁹ Otra investigación realizada en Argentina por *Bobadilla et al.*, en 2021, obtuvo como resultado que de 200 aislados de GBS, el 33.5% correspondía al Ia, seguido del III con 19%, el Ib con 15.5%, II con 28.14%, V con 14.7% y IX con 5.5%, no detectaron los serotipos IV, VI, VII ni VIII.⁴⁸

En base a estos datos, podemos observar que existen diferencias en la distribución de serotipos alrededor del mundo, probablemente debido a diferencias geográficas y étnicas. En la actualidad, existen dos candidatos de vacunas conjugadas en fase 2, la vacuna trivalente de GlaxoSmithKline que incluye los serotipos Ia, Ib y III, y la hexavalente de Pfizer que contiene los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V.⁴⁹ En ese contexto y en base a nuestros hallazgos ambos candidatos vacunales reducirían el riesgo de colonización materna por GBS y el desarrollo de enfermedad neonatal temprana y tardía.

La colonización de GBS según el sitio anatómico en nuestro estudio, fue en el orden siguiente: recto 28.5%, uretra 21.4%, vagina y recto 14.2 %, vagina y uretra con 14.2% y solamente en vagina el 7.1%. Esto difiere con el estudio de *Goel et al.*, en el año 2020, donde la mayoría de aislados estaban colonizando vagina con 53.3%, seguido de recto 26.6% y ambos sitios anatómicos con 20%.⁴⁶ Igualmente a lo encontrado en el estudio realizado por *Cruz y Lacayo* en 2014, donde el 100% de los aislados encontrados fueron vaginales.⁵⁰ La alta colonización uretral por GBS encontrada en nuestro estudio, advierte la necesidad de incluir el hisopado uretral durante el cribado de rutina, puesto que en estudios anteriores y en la práctica médica solo se incluyen muestras recto

– vaginales, esto nos sugiere que hay un sub-reporte de colonización, y un impacto en el propio manejo clínico de las embarazadas.

Los aislados de GBS encontrados en nuestro estudio, presentaron una resistencia a Eritromicina de 31.8%, 27.3% para Penicilina y 18.2 % para Clindamicina y Vancomicina. A diferencia del estudio de *Cruz y Lacayo* en el Hospital Bertha Calderón en 2015, que reportó una sensibilidad del 100% para Penicilina y del 50% frente a Eritromicina.⁵⁰ Está comprobado que la profilaxis antibiótica intraparto reduce el riesgo de enfermedad neonatal temprana, un metanálisis realizado por *Russell et al.*, en 2017, demostró que una cobertura de 40% de la PAI reduce el riesgo de enfermedad neonatal temprana en un 40%, mientras que si la cobertura es de 80%, el riesgo se reduce hasta en un 79.2%.⁵¹ En nuestro entorno, se aplica el esquema de profilaxis a las madres con cribado positivo para GBS o con factores de riesgo para colonización en el embarazo actual. Sin embargo, tomando en cuenta las limitaciones económicas de nuestro entorno que imposibilitan una adecuada cobertura del screening, sumado a las crecientes tasas de resistencia encontradas en nuestro estudio hacia antibióticos de primera y segunda línea, advierten una potencial disminución de la eficacia profiláctica y por ende un riesgo aumentado de enfermedad neonatal asociada a GBS.

VII. Conclusiones

1. Encontramos una prevalencia de colonización recto – vaginal y uretral por GBS del 14% en las embarazadas del presente estudio.
2. Las características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de las madres enroladas en el estudio, resaltan que el 73% procedían del área urbana, 59% con educación secundaria y una edad promedio de 23 años. El 55% eran bigestas - multigestas y un 32% reportó haber presentado infección de vías urinarias durante el embarazo actual. En los neonatos participantes del estudio, 55% eran femenino, 58% nació por vía vaginal en promedio de 38.8 semanas de gestación. En la presente investigación no se identificaron casos de enfermedad neonatal temprana asociado a GBS.
3. Entre los factores de riesgo estudiados, se encontró que únicamente las infecciones de vías urinarias en embarazos anteriores están asociadas hasta 2 veces más como factor de riesgo de padecer infección de vías urinarias en el embarazo actual ($P= 0.012$, $ORa= 2.056$).
4. El serotipo encontrado con mayor prevalencia fue el Ia con 36%, seguido del II con 28%, el III con 18%, y con 9% los serotipos Ib y IV cada uno. El sitio anatómico donde mayormente se recuperaron estos serotipos fue el recto (56.9%).
5. La resistencia antibiótica encontrada fue mayor frente a Eritromicina con 31.8%, seguido de Penicilina con 27.3% y de 18.2% para Clindamicina y Vancomicina.

VIII. Recomendaciones

1. Continuar con este tipo de estudio a nivel nacional que incluya un mayor número de unidades muestrales para así poder determinar la incidencia de la enfermedad neonatal temprana y tardía, y tratar de establecer su relación con la colonización recto-vaginal y uretral por GBS.
2. Promover la realización del screening de colonización por GBS de forma rutinaria en todas las unidades de salud.
3. Evaluar la efectividad de la profilaxis antibiótica intraparto, con el fin de determinar si este protocolo aplicado actualmente posee cobertura ante el perfil de susceptibilidad antimicrobiana.
4. Evaluar la inmunidad materna y su rol como factor protector contra la enfermedad neonatal temprana por GBS.

IX. Referencias bibliográficas

1. Kobayashi M, Vekemans J, Baker CJ, Ratner AJ, Le Doare K, Schrag SJ. Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low- and middle-income countries. *F1000Research*. 2016;5(0):2355. doi:10.12688/f1000research.9363.1
2. Le Doare K, O'Driscoll M, Turner K, et al. Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(S2): S143-S151. doi:10.1093/cid/cix654
3. Guo J. Luo Y. Wu Y. Lai W. Mu X. Clinical characteristic and pathogen spectrum of neonatal sepsis in Guangzhou city from june 2011 to june 2017. *CLROA*. 2019 [29 de marzo 2020] disponible en: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/912375>
4. Vielot NA, Toval-Ruíz CE, Weber RP, Becker-Dreps S, Alemán Rivera TJ. Rectovaginal group B streptococcus colonization among pregnant women in Nicaragua: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2019 Sep 23]. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1-9.
5. Sanfeliu I, Dopico E, Juncosa T, Andreu A, Lite J, Guardiola C, et al. Evolución de la sepsis neonatal precoz por *Streptococcus agalactiae* en el área de Barcelona (2004-2010). Análisis de los fallos del cumplimiento del protocolo de prevención. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;(xx). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.015>
6. Africa C. Kaambo E. serotipos de estreptococos del grupo B en mujeres embarazadas de la región del B, Cabo Occidental de Sudafrica. *Africa*. NCBI.2018. revisado [14 de mayo del 2020] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288474/>

7. Borja, James Edward Neira, MD; Díaz, Cristóbal Espinoza, MD; et al. Sepsis neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IEESSS Los Ceibos. ProQuest. Arc. Ven. De Far. y Ter. Caracas Tomo 38, N. ° 6, (2018): 793-796. Disponible en: <https://search.proquest.com/openview/0b01859ed13b236238f8e647d86babd5/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1216408>
8. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, et al. Maternal Colonization with Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Clin Infect Dis. 2017;65(February): S100-S111. doi:10.1093/cid/cix658
9. Seale AC, et al Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. Clin Infect Dis. 2017 Nov 6;65(suppl_2): S200-S219
10. Palacios G, Hernández T, Rivera L. Briones E, Caballero A. Vázquez J. Et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América latina y en México. Gac. Med. Méx. 2017 [5 de abril del 2020] disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74777>
11. Gonzáles Gerardo, Gonzáles Gloria, Palma José. Las proteasas de serina bacterianas y su implicación en la fisiopatología de la infección. Rev. Lab. Clín. 2019;12(3)137-146.
12. Filkins Laura, Hauser Jocelyn, Robinson Barbara, Tibbetts Robert, Boyanton Bobby, Revell Paula. Guidelines for the detection and identification of Group B *Streptococcus*. ASM. 2020.
13. Herrera Héctor, Maida Rolando, Solís Haydeé, Medrano Eucario, Díaz Francisco. Identificación molecular de bacterias causales de sepsis neonatal mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Acta Pediatr Mex. 2009;30(3):148-155.
14. Grace Flora, D-Test for detection of antimicrobial susceptibility in methicillin resistant *Staphylococcus Aureus*. IOSR-JPBS. 2013.

15. 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;2-3.
16. Edwards J, Watson N, Focht C, Wynn C, Todd C, Walter E, et al. *Group B Streptococcus* Colonization and disease among pregnant women: A historical cohort study. *Inf Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2018:1-6
17. Chen J, Fu J, Du W, Liu X, Rongkavilit C, Huang X, et al. Group B streptococcal colonization in mothers and infants in western China: prevalences and risk factors. 2018;18(291):2-7.
18. Darabi R, Tadi S, Mohit M, Sadeghi E, Hatamizadeh G, Kardeh B, et al. The prevalence and risk factors of group B *Streptococcus* colonization in Iranian pregnant women. 2017;9(5):4399-4404.
19. Gupalova T, Leontieva G, Kramskaya T, Grabovskaya K, Bormotova E, Korjevski D, et al. Development of experimental GBS vaccine for mucosal immunization. *PLOS ONE*. 2018;13(5):1-4.
20. Berardi A, Rossi C, Spada C, Vellani G, Guidotti I, Lanzoni A, et al. Strategies for preventing early-onset sepsis and for managing neonates at-risk: wide variability across six Western countries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. 32(18):3102–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606026/>
21. Ministerio de Salud. Normativa 108. Guía Clínica para la atención del Neonato. Nicaragua-Marzo 2015.
22. Getabelew A, Aman M, et al. Prevalence of Neonatal Sepsis and Associated Factors among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit at Selected Governmental Hospitals in Shashemene Town , Oromia Regional State , Ethiopia , 2017- 2018;2018.

23. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* [Internet]. 2010;37(2):439–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.04.002>

24. Yadav NS, Sharma S, et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children ' s Hospital ,. *BMC Res Notes*. 2018;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3394-6>

25. Fajardo Dubón GE, Flores Zelaya, et al. General characterization of early onset neonatal sepsis. *Rev. Fac. Cienc. Méd*, 2017. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2017/pdf/RFCMVol14-2-2017-5.pdf>

26. Med G, Palacios-Saucedo GC, Hernández-Hernández I, et al. Infección perinatal por estreptococo del grupo B: panorama global, en América Latina y en México. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*. Org.mx. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n3/GMM_153_2017_3_361-370.pdf

27. Cetinkaya M, Cekmez F, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 2015;35(1):39–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.146>

28. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ, Md S. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017. Disponible en: http://www.saludinfantil.org/guiasn/Guias_PMontt_2015/Infectologia/Sepsis_Neonatal/SepsisNeonatal.pdf

29. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00031-13>

30. Carreras-Abad C, Ramkhelawon L, et al. A vaccine against group B streptococcus: Recent advances. *Infect Drug Resist*. 2020. 13:1263–72. Disponible en: <https://www.dovepress.com/a-vaccine-against-group-b-streptococcus-recent-advances-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>

31. Puopolo KM, Lynfield R, et al. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Pediatrics. 2019. e20191881. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285392/>
32. Rodríguez A, Telechea H, et al. Infección grave por estreptococo del grupo B en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre los años 2007 y 2017. Arch Pediatr Urug. 2021;92(2). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492021000301209
33. Rueda Salguero O, Beceiro Mosquera J, et al. Procalcitonina en sangre de cordón en la valoración del riesgo de sepsis neonatal precoz. An Pediatr (Barc). 2017;87(2):87–94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403316302612>
34. Jovicic M, Folic M, Jankovic S. Early-onset neonatal sepsis. Serb J Exp Clin Res. 2019;0(0). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/sjecr-2019-0041>
35. Ozmeral Odabasi İ, Bulbul A. Review Neonatal Sepsis. SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp. 2020. 54(2):142–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7326682/>
36. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of Neonatal Sepsis. En: Fetal and Neonatal Physiology. Elsevier; 2017. p. 1536-1552.e10. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158364/>
37. Ferrer Montoya R, Jiménez Noguera A, et al. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretérmino. Medisan. 2020. 24(5):962–81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500962
38. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Curr Opin Pediatr. 2016. 28(2):135–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4786443/>

39. Palma UR, Humana FDEM. “ Factores de riesgos perinatales asociados a sepsis neonatal tardía en prematuros en el Hospital Maria Auxiliadora de Lima , Soré de Dios Casani Cruz. 2018. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1234/188%20SCASANI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
40. 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. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-serotype-virulence-profile-antimicrobial-resistance-S0213005X17302264>
41. Guo H, Fu M, et al. Antimicrobial resistance and molecular characterization of *Streptococcus agalactiae* from pregnant women in southern China. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(9):802-809.
42. Baquero F. Vecino R. Castillo F. Meningitis bacteriana. Protocolos diagnósticos-terapeúticos de la AEP, infectología pediátrica. [4 de julio del 2020] disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>
43. Donoso A. Arriagada D. Cruces P. Diaz F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chile de Pediat*. 2013. 84 (5) 484- 4988 [25 de junio del 2020] disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v84n5/art02.pdf>
44. Bonduel M. Coagulación intravascular diseminada en pediatría. Hematología. Volumen 20. XII Congreso del grupo CAHT. 2016. [1 de julio del 2020] Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/09-vol-20-congre-2016.pdf>
45. Kwatra Gaurav, Cunnington Marianne, Merral Elizabeth, Adrian Peter, Klugman Keith, Tam Wing, et al. Prevalence of maternal colonization with grupo b *Streptococcus*: a systematic review and meta – analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016.

46. Goel Neeraj, Wattal Chand, Gujral Kanwal, Dhaduk Nehal, Mnsukhani Chandra, Garg Panjak. Grupo B *Streptococcus* in Indian Pregnant Women: Its prevalence and risk factors. Indian J. Med. Microbiol. New Delhi. 2020
47. Salgado Cuadra RB. Prevalencia de la colonización vaginal y anorrectal por *Streptococcus beta hemolítico grupo B* en embarazadas a partir de las 35 semanas de gestación en el “Hospital Escuela Alemán Nicaragüense” Diciembre del 2014 a Enero 2015. 2015. <http://repositorio.unan.edu.ni/6172/>.
48. Bobadilla Fernando, Nosoak Marina, Cortese Iliana, Delgado Oscvaldo, Laczeski Margarita. Prevalence, serotypes and virulence genes of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women with 35 – 37 weeks of gestation. BMC Infectious Diseases. 2021.
49. World Health Organization. Full Value of Vaccine Assessment: Group B Streptococcus vaccine – Policy and implementation Issues. 2021.
50. Cruz Medina, Lacayo Navarro. Frecuencia de colonización vaginal y ano – rectal por *Streptococcus agalactiae* (grupo B), en mujeres con 35 – 40 semanas de gestación que ingresaron a la sala de ARO (alto riesgo obstétrico) del Hospital Bertha Calderón Roque en el período Noviembre – Diciembre de 2014. 2015. <http://repositorio.unan.edu.ni/1042/>.
51. Russell Neal, Seale Anna, Sullivan Catherine, Doare Kirsty, Heath Paul, Lawn Joy, et al. Risk of early – onset neonatal Group B Streptococcal disease with maternal colonization worldwide: Systematic Review and Meta – Analyses. Clin Infect Dis. 2017

X. Anexos

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León (UNAN-León)
Consentimiento de Madres >16 años para toma, almacenamiento y análisis de muestras biológicas para estudio de *Streptococcus agalactiae* del grupo B

Fecha de la versión del formulario de consentimiento: 09 Abril, 2021

Acta del Comité de ética: No. 186

Título del estudio: Relación y características moleculares de aislados de *Streptococcus agalactiae* del grupo B asociados a sepsis neonatal y ha colonización rectovaginal en bionomios madre-hijo de la ciudad de León.

Investigadores Principales: Samuel Vílchez, PhD; Teresa Alemán Rivera, MD

Co-Investigadores: Kaled de los Ángeles Lacayo Palacios, Hugo Carlos Corrales Jirón, Cristhel Michelle Dávila Martínez

Departamentos Académicos de las Investigadoras Principales: Microbiología y Parasitología (UNAN-León)

Números telefónicos de los Investigadores Principales: Samuel Vílchez: +505 58450709; Teresa Alemán Rivera: +505 7836 6998;

Correos electrónicos de los Investigadores Principales: samuelvilchez@gmail.com; tealeman@hotmail.com

Origen de los fondos: Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-León.

Resumen Breve

Durante su visita de hoy, Ud. tendrá la oportunidad de participar en un estudio biomédico por la UNAN-León. El estudio realiza un screening para la bacteria estreptocococo del grupo B, o EGB, la cual puede ser pasado de una mujer a su bebé durante el parto. Si el bebé se infecta con EGB, puede experimentar problemas de salud graves en la primera semana de vida. Se puede prevenir la transmisión de EGB al bebé al realizar el screening para determinar si una lleva la bacteria en la vagina o en el recto y en la sangre del niño. El screening involucra recolección de muestras rectovaginales con hisopos de algodón y muestras de sangre. El procedimiento es rápido y seguro, y no presentará ningún riesgo a Ud. mismo o a su bebé.

¿Está dispuesta a aprender más sobre el screening y el estudio?

NO

SÍ

Proceda con administrar el consentimiento informado.

Algunas cosas importantes que Usted necesita saber sobre los estudios de investigación:

Usted y su niño están siendo invitados a participar en un estudio de investigación. La participación es voluntaria. Usted puede negarse a participar también puede retirar su permiso en cualquier momento, por cualquier razón.

Los estudios de investigación están diseñados para obtener nuevos conocimientos. Esta nueva información podría ser útil a las personas en el futuro. Es posible que usted o su bebé no reciban beneficio directo alguno por participar en esta investigación; además, puede haber riesgos al hacerlo. La decisión de no participar en la investigación o dejar de participar no afectará su relación con los investigadores, ni con el prestador de atención médica. No es necesario que participe en la investigación para recibir atención médica.

A continuación, describimos los detalles de esta investigación. Es importante que usted comprenda esta información para que pueda tomar una decisión consciente respecto a participar en esta investigación. Le entregaremos una copia de este consentimiento. En cualquier momento, Usted podrá plantear a los investigadores nombrados anteriormente o a miembros del personal que lo asiste, las dudas o preguntas que tengan acerca de esta investigación.

¿Cuál es el objetivo de guardar muestras?

Las investigaciones en muestras de exudados vaginales, uretrales, heces y sangre pueden ayudar a los investigadores a comprender cómo funciona el cuerpo humano. Los investigadores pueden encontrar repuestas a otras preguntas usando estas muestras. La conservación de muestras en los freezers en condiciones óptimas de confidencialidad, seguridad y almacenamiento, es conocido como “banco biológico” y puede ser usado en otros tipos de investigación o para compartir las muestras con otros científicos.

El propósito de este “banco biológico” es guardar la bacteria que aislamos de sus muestras uretrales, rectovaginales y sanguíneas. Esas bacterias pueden ser utilizadas para estudios en el futuro para aprender cómo causa enfermedades en mujeres e infantes.

¿Cómo se recolectarán las muestras?

En su visita prenatal (Semanas 35-38 de gestación) a uno de los Centros de Salud del Sector Perla María Norori:

- a) Uretrales y Rectovaginales: Un médico recolectará las muestras al introducir un hisopo estéril en la parte inferior de la vagina, la uretra y otro hisopo en el recto.
- b) Sangre: Un médico realizará una venopunción extrayendo 10 mL de sangre de usted empleando una técnica estándar de cuidado clínico.

En su ingreso y durante su estancia en el HEODRA por motivo de parto:

- a) Uretrales y Rectovaginales: Un médico recolectará las muestras al introducir un hisopo estéril en el parte inferior de la vagina, la uretra y otro hisopo en el recto.
- b) Sangre: Un médico realizará una venopunción extrayendo 10 mL de sangre de usted empleando una técnica estándar de cuidado clínico.

¿Qué sucederá con las muestras?

Conservaremos las muestras en congeladores de los laboratorios del Centro de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León. Estos laboratorios son seguro y solamente los empleados tienen acceso a ellos.

Las muestras serán etiquetadas con un código único. Durante los primeros 12 meses después de completar el estudio, su nombre permanecerá vinculados a este código. Sólo los investigadores nombrados anteriormente y su equipo de investigación tendrán acceso a la información. Después de ese año, el enlace al código será destruido y con él, cualquier información que lo identifique a usted y su bebé. Los datos y las muestras pueden ser brindados a otros investigadores para realizar investigaciones, pero sus nombres o información de identificación no serán compartidos. Después de 10 años, si los especímenes ya no son necesarios serán destruidos.

¿Cuáles son los posibles beneficios por participar en este estudio?

Es poco probable que usted o su bebé se beneficien personalmente. Los estudios que utilicen muestras de este banco biológico pueden proporcionar información adicional que será útil en la comprensión de EGB y como causa enfermedad en mujeres e infantes.

¿Cuáles son los posibles riesgos o molestias involucrados con el uso de sus muestras?

Tomaremos muchas medidas para proteger su información personal, sin embargo existe el riesgo de violación de la confidencialidad. A veces hay preocupaciones, incluso hipotéticas, de que la gente pueda descubrir cosas sobre ustedes (por ejemplo, que los genes de ustedes lo hacen susceptible a una enfermedad determinada). Después del primero año después de completar el estudio, estas preocupaciones se minimizan con este Bio-banco, ya que los especímenes no se podrán vincular a sus identidades, por lo que será imposible que alguien sepa qué muestra procede de ustedes.

¿Habrá algún costo para ustedes para el almacenamiento de las muestras?

No habrá ningún costo para ustedes para el almacenamiento y uso de esas muestras para fines de investigación.

¿Va a recibir algo por el uso de sus muestras?

Ustedes no recibirán ningún pago por el uso de sus muestras.

¿Quién es el dueño de las muestras?

Cualquier muestra obtenida para este fin se convierte en la propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León. Esta organización puede conservar, preservar o disponer de estas muestras y puede utilizar estas muestras para investigación que pueden resultar en aplicaciones comerciales. No hay planes para compensar a ustedes para cualquier futuro uso comercial de estas muestras.

¿Cómo se protegerá la información sobre ustedes?

Protegeremos todos los papeles del estudio en una oficina cerrada con llave y cualquier archivo de computadora que incluya la información de ustedes estará protegido por contraseña. Sólo el equipo del estudio tendrá acceso a estos registros. Los nombres se retirarán de los contenedores de las muestras y se reemplazarán con números de identificación antes de que se almacenen. Ninguno será identificado en ningún informe o publicación sobre este estudio.

Las muestras pueden ser compartidas con investigadores en otras instituciones. Investigaciones pueden ser realizadas en varios sitios a la vez. Su información personal no será compartida con otros investigadores.

Ningún nombre de las participantes se identificará en ningún informe o publicación de este estudio. Aunque se hará todo lo posible para mantener documentos de la investigación privada, puede haber momentos en los que la ley estatal requiere la revelación de tales registros, incluyendo información personal. Esto es muy poco probable, pero si alguna vez se requiere la revelación, UNAN-LEÓN tomará las medidas permitidas por la ley para proteger la privacidad de la información personal. En algunos casos, la información en este estudio de investigación podría ser revisada por representantes de la Universidad, patrocinadores de investigación, o agencias gubernamentales para fines tales como el control de calidad o la seguridad.

¿Los investigadores le solicitarán a Ud. su consentimiento realizar estudios futuros utilizando las muestras?

Al firmar este formulario de consentimiento, Ud da su permiso a los investigadores usar sus muestras como ha descrito anteriormente. El uso actual y futuro es gestionado por un comité llamado Comité de Revisión Institucional (IRB) o Comité de Ética. El rol del IRB es proteger los derechos y el bienestar de los participantes en estudios de investigación. Es posible que usaremos la información no identificable y/o las muestras de este estudio sin consentimiento adicional. Sin embargo, en algunos casos, el IRB nos puede

mandar contactarla de nuevo y solicitarle su consentimiento para usar sus muestras para un estudio específico. Uds. tienen el derecho, en ese tiempo futuro, no participar en ningún estudio de investigación para la cual su consentimiento está solicitado. Rechazar participar no afectará su atención médica ni resultará en una pérdida de beneficios a los cuales están titulados.

¿Va a recibir los resultados de investigaciones futuras con sus muestras?

No se espera que la mayoría de la investigación con sus muestras va a producir nueva información que pueda ser significativo para compartir con ustedes personalmente. Además, eso sería imposible, debido a que los investigadores no tendrán información para identificar a Ud.

¿Ustedes recibirán otros resultados clínicos?

Los resultados de cualquier estudio futuro no serán relevantes clínicamente a Uds., y no compartiremos los resultados de esos estudios con Uds.

¿Se puede retirar las muestras de este repositorio?

Durante el primer año después de que termine el estudio, Ud. será capaz de solicitar por escrito la destrucción de cualquier muestra al Investigador Principal. Después de ese tiempo, se almacenarán las muestras de manera anónima y no vamos a ser capaces de vincular a la muestra con usted.

Cualquier análisis en proceso en el momento de su solicitud o ya realizado antes de que los investigadores reciban su solicitud seguirá como parte del estudio de investigación. Una vez que los investigadores sean notificados, sus muestras restantes serán destruidas. Si Ud. no hace tal solicitud, las muestras pueden ser guardadas por lo menos 10 años o permanentemente. Los investigadores pueden decidir destruir las muestras en cualquier momento.

¿Qué sucederá al participar en este estudio?

Todas las investigaciones conllevan el riesgo de que algo malo le suceda a Uds, incluyendo el riesgo de lesión personal. A pesar de todas las medidas de seguridad, puedes experimentar una reacción o lesión por la recolección de las muestras. Si suceden tales problemas, los investigadores la ayudarán a Ud. conseguir atención médica, pero cualquier costo por la atención médica son responsabilidad suya. La Universidad no ha reservado fondos para reembolsarla a Ud. para tales lesiones o reacciones, ni para la atención médica asociado con ellas. Sin embargo, no renuncia Ud. ningunos de sus derechos legales en firmar este formulario.

¿Quiénes patrocinan esta investigación?

Esta investigación está financiada por el Departamento de Microbiología de la UNAN-León. Es decir, el patrocinador le paga al equipo de investigación por la realización del estudio. Sin embargo, los investigadores no tienen un interés financiero directo con el patrocinador ni con los resultados de la investigación.

¿Qué hacer si usted tiene preguntas acerca de esta investigación?

Usted tiene el derecho a preguntar y a que les respondan toda pregunta que tengan acerca de esta investigación. Si tuvieran preguntas acerca del estudio de investigación, quejas, inquietudes o si ocurriera una lesión relacionada con la investigación, deberían contactar a los investigadores mencionados en la primera página de este consentimiento.

¿Qué hacer si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación?

Toda investigación realizada con voluntarios humanos es examinada por un comité que trabaja para proteger sus derechos y bienestar. Si tiene preguntas o inquietudes acerca de los derechos de su niño/a como de una investigación o si quiere obtener información u ofrecer su aportación, puede contactar al Comité de Ética para la Investigación Biomédica, (505) 2311-3731, durante las horas: 12 to 5 pm.

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León (UNAN-León)

Consentimiento de Madres, Padres o Responsable legales para toma, almacenamiento y análisis de muestras biológicas de recién nacidos para estudio de *Streptococcus agalactiae* del grupo B

Fecha de la versión del formulario de consentimiento: 09 Abril, 2021

Acta del Comité de ética: No. 186

Título del estudio: Relación y características moleculares de aislados de *Streptococcus agalactiae* del grupo B asociados a sepsis neonatal y ha colonización rectovaginal en bionomios madre-hijo de la ciudad de León.

Investigadores Principales: Samuel Vilchez, PhD; Teresa Alemán Rivera, MD

Co-Investigadores: Kaled de los Angeles Lacayo Palacios, Hugo Carlos Corrales Jirón, Cristhel Michelle Dávila Martínez

Departamentos Académicos de las Investigadoras Principales: Microbiología y Parasitología (UNAN-León)

Números telefónicos de los Investigadores Principales: Samuel Vilchez: +505 58450709; Teresa Alemán Rivera: +505 7836 6998;

Correos electrónicos de los Investigadores Principales: samuelvilchez@gmail.com; tealeman@hotmail.com

Origen de los fondos: Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-León.

Resumen Breve

Durante el ingreso de recién nacido con sospecha de infección neonatal temprana o tardía en el HEODRA, su bebé tendrá la oportunidad de participar en un estudio biomédico por la UNAN-León. El estudio realiza un screening para la bacteria estreptocococo del grupo B, o EGB, la cual puede ser pasado de una mujer a su bebé durante el parto. Si el bebé se infecta con EGB, puede experimentar problemas de salud graves en las primeras semanas de vida. Se puede prevenir la transmisión de EGB al bebé al realizar un screening para determinar si una lleva la bacteria en la vagina o en el recto y en la sangre del niño. En este caso el screening involucra recolección de muestras de sangre del bebé. El procedimiento es rápido y seguro, y no presentará ningún riesgo a Ud. mismo o a su bebé.

¿Está dispuesta a aprender más sobre el screening y el estudio?

- NO
- SÍ
 - Proceda con administrar el consentimiento informado.

Algunas cosas importantes que Usted necesita saber sobre los estudios de investigación:

Usted y su niño están siendo invitados a participar en un estudio de investigación. La participación es voluntaria. Usted puede negarse a participar también puede retirar su permiso en cualquier momento, por cualquier razón.

Los estudios de investigación están diseñados para obtener nuevos conocimientos. Esta nueva información podría ser útil a las personas en el futuro. Es posible que usted o su bebé no reciban beneficio directo alguno por participar en esta investigación; además, puede haber riesgos al hacerlo. La decisión de no participar en la investigación o dejar de participar no afectará su relación con los investigadores, ni con el prestador de atención médica. No es necesario que participe en la investigación para recibir atención médica.

A continuación, describimos los detalles de esta investigación. Es importante que usted comprenda esta información para que pueda tomar una decisión consciente respecto a participar en esta investigación. Le entregaremos una copia de este consentimiento. En cualquier momento, Usted podrá plantear a los investigadores nombrados anteriormente o a miembros del personal que lo asiste, las dudas o preguntas que tengan acerca de esta investigación.

¿Cuál es el objetivo de guardar muestras?

Las investigaciones en muestras de exudados vaginales, uretrales, heces y sangre pueden ayudar a los investigadores a comprender cómo funciona el cuerpo humano. Los investigadores pueden encontrar repuestas a otras preguntas usando estas muestras. La conservación de muestras en los freezers en condiciones óptimas de confidencialidad, seguridad y almacenamiento, es conocido como “banco biológico” y puede ser usado en otros tipos de investigación o para compartir las muestras con otros científicos.

El propósito de este “banco biológico” es guardar la bacteria que aislamos de sus muestras sanguíneas. Esas bacterias pueden ser utilizados para estudios en el futuro para aprender cómo causa enfermedades en mujeres e infantes.

¿Cómo se recolectarán las muestras?

Sangre: Un médico realizará una venopunción en ambos brazos del bebé extrayendo aproximadamente 3 mL de sangre mediante técnica estándar de cuidado clínico.

¿Qué sucederá con las muestras?

Conservaremos las muestras en congeladores de los laboratorios del Centro de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León. Estos laboratorios son seguro y solamente los empleados tienen acceso a ellos.

Las muestras serán etiquetadas con un código único. Durante los primeros 12 meses después de completar el estudio, su nombre y el de su bebé permanecerán vinculados a este código. Sólo los investigadores

nombrados anteriormente y su equipo de investigación tendrán acceso a la información. Después de ese año, el enlace al código será destruido y con él, cualquier información que lo identifique a usted y su bebé. Los datos y las muestras pueden ser brindados a otros investigadores para realizar investigaciones, pero sus nombres o información de identificación no serán compartidos. Después de 10 años, si los especímenes ya no son necesarios serán destruidos.

¿Cuáles son los posibles beneficios por participar en este estudio?

Es poco probable que usted o su bebé se beneficien personalmente. Los estudios que utilicen muestras de este banco biológico pueden proporcionar información adicional que será útil en la comprensión de EGB y como causa enfermedad en mujeres e infantes.

¿Cuáles son los posibles riesgos o molestias involucrados con el uso de sus muestras?

Tomaremos muchas medidas para proteger su información personal, sin embargo existe el riesgo de violación de la confidencialidad. A veces hay preocupaciones, incluso hipotéticas, de que la gente pueda descubrir cosas sobre ustedes (por ejemplo, que los genes de ustedes lo hacen susceptible a una enfermedad determinada). Después del primero año después de completar el estudio, estas preocupaciones se minimizan con este Bio-banco, ya que los especímenes no se podrán vincular a sus identidades, por lo que será imposible que alguien sepa qué muestra procede de ustedes.

¿Habrá algún costo para ustedes para el almacenamiento de las muestras?

No habrá ningún costo para ustedes para el almacenamiento y uso de esas muestras para fines de investigación.

¿Va a recibir algo por el uso de sus muestras?

Ustedes no recibirán ningún pago por el uso de sus muestras.

¿Quién es el dueño de las muestras?

Cualquier muestra obtenida para este fin se convierte en la propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León. Esta organización puede conservar, preservar o disponer de estas muestras y puede utilizar estas muestras para investigación que pueden resultar en aplicaciones comerciales. No hay planes para compensar a ustedes para cualquier futuro uso comercial de estas muestras.

¿Cómo se protegerá la información sobre ustedes?

Protegeremos todos los papeles del estudio en una oficina cerrada con llave y cualquier archivo de computadora que incluya la información de ustedes estará protegido por contraseña. Sólo el equipo del estudio tendrá acceso a estos registros. Los nombres se retirarán de los contenedores de las muestras y se reemplazarán con números de identificación antes de que se almacenen. Ninguno será identificado en ningún informe o publicación sobre este estudio.

Las muestras pueden ser compartidas con investigadores en otras instituciones. Investigaciones pueden ser realizadas en varios sitios a la vez. Su información personal no será compartida con otros investigadores.

Ningún nombre de las participantes se identificará en ningún informe o publicación de este estudio. Aunque se hará todo lo posible para mantener documentos de la investigación privada, puede haber momentos en los que la ley estatal requiere la revelación de tales registros, incluyendo información personal. Esto es muy poco probable, pero si alguna vez se requiere la revelación, UNAN-LEÓN tomará las medidas permitidas por la ley para proteger la privacidad de la información personal. En algunos casos, la información en este estudio de investigación podría ser revisada por representantes de la Universidad, patrocinadores de investigación, o agencias gubernamentales para fines tales como el control de calidad o la seguridad.

¿Los investigadores le solicitarán a Ud. su consentimiento realizar estudios futuros utilizando las muestras?

Al firmar este formulario de consentimiento, Ud da su permiso a los investigadores usar las muestras de su bebé como ha descrito anteriormente. El uso actual y futuro es gestionado por un comité llamado Comité de Revisión Institucional (IRB) o Comité de Ética. El rol del IRB es proteger los derechos y el bienestar de los participantes en estudios de investigación. Es posible que usaremos la información no identificable y/o las muestras de este estudio sin consentimiento adicional. Sin embargo, en algunos casos, el IRB nos puede mandar contactarla de nuevo y solicitarle su consentimiento para usar sus muestras para un estudio específico. Uds. tienen el derecho, en ese tiempo futuro, no participar en ningún estudio de investigación para la cual su consentimiento está solicitado. Rechazar participar no afectará su atención médica ni resultará en una pérdida de beneficios a los cuales están titulados.

¿Va a recibir los resultados de investigaciones futuras con sus muestras?

No se espera que la mayoría de la investigación con sus muestras va a producir nueva información que pueda ser significativo para compartir con ustedes personalmente. Además, eso sería imposible, debido a que los investigadores no tendrán información para identificar a Ud.

¿Ustedes recibirán otros resultados clínicos?

Los resultados de cualquier estudio futuro no serán relevantes clínicamente a Uds., y no compartiremos los resultados de esos estudios con Uds.

¿Se puede retirar las muestras de este repositorio?

Durante el primer año después de que termine el estudio, Ud. será capaz de solicitar por escrito la destrucción de cualquier muestra al Investigador Principal. Después de ese tiempo, se almacenarán las muestras de manera anónima y no vamos a ser capaces de vincular a la muestra con usted.

Cualquier análisis en proceso en el momento de su solicitud o ya realizado antes de que los investigadores reciban su solicitud seguirá como parte del estudio de investigación. Una vez que los investigadores sean notificados, sus muestras restantes serán destruidas. Si Ud. no hace tal solicitud, las muestras pueden ser guardadas por lo menos 10 años o permanentemente. Los investigadores pueden decidir destruir las muestras en cualquier momento.

¿Qué sucederá al participar en este estudio?

Todas las investigaciones conllevan el riesgo de que algo malo le suceda a Uds, incluyendo el riesgo de lesión personal. A pesar de todas las medidas de seguridad, el bebé puede experimentar un pequeño hematoma o infección por la recolección de las muestras. Si suceden tales problemas, los investigadores la ayudarán a Ud. conseguir atención médica, pero cualquier costo por la atención médica son responsabilidad suya. La Universidad no ha reservado fondos para reembolsarla a Ud. Para tales lesiones o reacciones, ni para la atención médica asociado con ellas. Sin embargo, no renuncia Ud. ningunos de sus derechos legales en firmar este formulario.

¿Quiénes patrocinan esta investigación?

Esta investigación está financiada por el Departamento de Microbiología de la UNAN-León. Es decir, el patrocinador le paga al equipo de investigación por la realización del estudio. Sin embargo, los investigadores no tienen un interés financiero directo con el patrocinador ni con los resultados de la investigación.

¿Qué hacer si usted tienen preguntas acerca de esta investigación?

Usted tiene el derecho a preguntar y a que les respondan toda pregunta que tengan acerca de esta investigación. Si tuvieran preguntas acerca del estudio de investigación, quejas, inquietudes o si ocurriera una lesión relacionada con la investigación, deberían contactar a los investigadores mencionados en la primera página de este consentimiento.

¿Qué hacer si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación?

Toda investigación realizada con voluntarios humanos es examinada por un comité que trabaja para proteger sus derechos y bienestar. Si tiene preguntas o inquietudes acerca de los derechos de su niño/a como de una investigación o si quiere obtener información u ofrecer su aportación, puede contactar al Comité de Ética para la Investigación Biomédica, (505) 2311-3731, durante las horas: 12 to 5 pm.

Acuerdo de la participante:

He leído toda la información anterior. He planteado todas las preguntas que tengo en este momento.

Autorizo voluntariamente que las muestras de mi bebé se tomen, guarden y analicen con el código identificable.

Firma de la participante

Fecha

Nombre de la participante en letra de molde

PARTICIPANTE NO ALFABETIZADA

Participante no alfabetizado:



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

Nombre de la participante (en letra de molde)

Huella de la participante

Fecha (aaaa/dd/mm)

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 (aaaa/dd/mm)

Nombre del testigo imparcial

Firma del testigo imparcial
(aaaa/dd/mm)

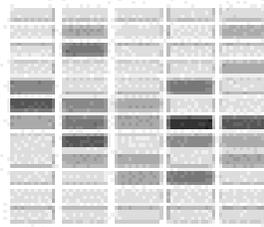
Fecha

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. Fecha de nacimiento: 2. Procedencia: <input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural 3. Escolaridad: <input type="checkbox"/> Analfabeta <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Universidad <input type="checkbox"/> Profesional		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)	Si	no	N/D
10. Amenaza de parto prematuro	Si	no	N/D
11. Amenaza de aborto	Si	no	N/D
12. Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Si	no	N/D
13a. Infección de vías urinarias	Si	no	N/D
13b. Si responde 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
La participante ha experimentado en un embarazo anterior los siguientes eventos (<i>Si ella es primigravida, TERMINE</i>)			
14. Ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas)	Si	no	N/D
15. Amenaza de parto prematuro	Si	no	N/D
16. Aborto o amenaza de aborto	Si	no	N/D
17. Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Si	no	N/D
18a. Infección de vías urinarias	Si	no	N/D
18b. Si responde que "sí", indique la edad gestacional de la infección	< 20 semanas	≥ 20 semanas	N/D
19. 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:		
Observaciones:			

N/D: No determinado

CUESTIONARIO DEL RECIEN NACIDO		
Fecha de la visita (dd/mm/aa):	Código Anónimo (<i>asignado por el técnico del laboratorio</i>)	Unidad de salud (<i>HEODRA</i>):
Datos Generales		
1. Fecha de Nacimiento:	3. Peso:	
2. Sexo:	4. Talla:	
Signos y síntomas de Sepsis que ha experimentado el bebé		
5. Fiebre	Si	no N/D
6. Distensión abdominal	Si	no N/D
7. Diarrea	Si	no N/D
8. Intolerancia nutricional	Si	no N/D
9. Palidez	Si	no N/D
10. Ictericia	Si	no N/D
11. Petequias	Si	no N/D
12. Esclerema	Si	no N/D
13. Taquipnea	Si	no N/D
14. Apnea	Si	no N/D
15. Aumento de la demanda de oxígeno	Si	no N/D
16. Mayor necesidad de soporte de ventilación	Si	no N/D
17. Bradicardia	Si	no N/D
18. Taquicardia	Si	no N/D
19. Hipotensión	Si	no N/D
20. Hipertensión	Si	no N/D
21. Alteración de la perfusión periférica	Si	no N/D
22. Irritabilidad	Si	no N/D
23. Letargo	Si	no N/D
24. Hipotonía	Si	no N/D
25. Succión débil	Si	no N/D
26. Convulsiones	Si	no N/D
Datos de exámenes de laboratorios		
27. Hipoglucemia (<45 mg/dL or 2.5 mMol/L)		
28. Hiperglucemia (>180 mg/dL or 10 mMol/L)		
29. Leucocitosis $\geq 20,000 \times \text{mm}^3$		
30. Neutropenia ≤ 2000 neutrófilos $\times \text{mm}^3$		
31. Trombocitopenia $<150,000 \text{ mm}^3$		
32. Gasometria		
Nombre y firma del encuestador/la encuestadora:	Fecha:	
Observaciones:		

N/D: no determinado



**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**HUGO CARLOS CORRALES
JIRÓN**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

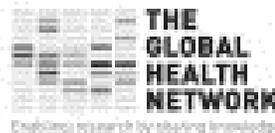
with a score of

100%

on

22/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions



**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**

Enabling research by sharing knowledge

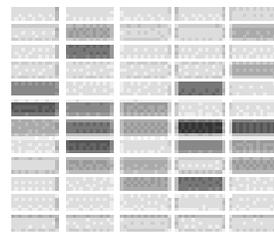


**MULTI-REGIONAL
CLINICAL TRIALS**

THE IRCT CENTER OF
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL
AND HARVARD

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number c625c18f-c0b0-4303-8077-11f91b99cc90 Version number 0



**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**CRISTHEL MICHELLE DÁVILA
MARTÍNEZ**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

100%

on

22/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions



Enabling research by sharing knowledge

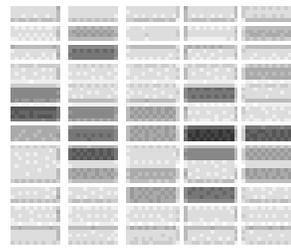


**MULTI-REGIONAL
CLINICAL TRIALS**

THE MRCT CENTER OF
BRIGLIAM AND WOMEN'S HOSPITAL
AND HARVARD

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number a027848b-6253-4012-ae3c-b6a34aa56bc2 Version number 0



**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**KALED DE LOS ANGELES
LACAYO PALACIOS**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

100%

on

22/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions:



**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**

Enabling research by sharing knowledge



**MULTI-REGIONAL
CLINICAL TRIALS**

THE PRCT CENTER of
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL
and HARVARD

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 425929ff-c2e2-4b05-8a54-f82b6c8f0027 Version number 0