

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



TESIS

**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA
INFECCIÓN PERINATAL POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B
EN EL NORESTE DE MÉXICO**

POR

Q.B.P. TALYHA ITZEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN INMUNOBIOLOGÍA**

JUNIO, 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA E INMUNOLOGÍA



TESIS

**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA
INFECCIÓN PERINATAL POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B
EN EL NORESTE DE MÉXICO**

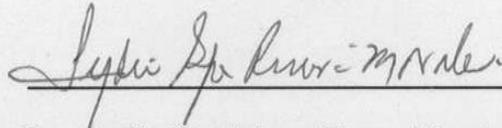
POR

Q.B.P. TALYHA ITZEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

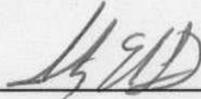
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN INMUNOBIOLOGÍA**

JUNIO, 2017

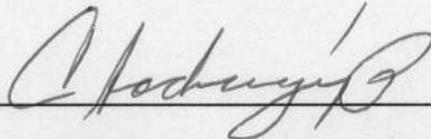
COMITÉ DE TESIS



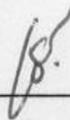
Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales
Presidente



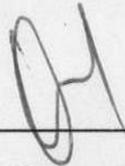
Dra. Itza Eloisa Luna Cruz
Secretario



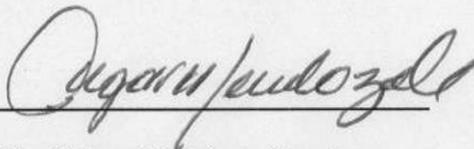
Dra. Cristina Rodríguez Padilla
Vocal 1



Dr. Gerardo C. Palacios Saucedo
Vocal 2



Dr. Moisés Franco Molina
Vocal 3



Dr. Edgar Mendoza Gamboa
Suplente

Mayo, 2017

FINANCIAMIENTO

El apoyo a la investigación científica de este trabajo ha sido brindado por parte del Laboratorio de Inmunología y Virología del Departamento de Microbiología de la UANL y a la Red Temática Inmunopatogénesis e Inmunoterapia en Cáncer y Enfermedades Infecciosas “INMUNOCANEI” de CONACYT. Grant No. 280135. Apoyo financiero por el Instituto Mexicano del Seguro Social para investigación sobre temas prioritarios de salud con el número FIS/IMSS/PROT/PRIO/15/047.

LUGAR DE TRABAJO

El presente trabajo de investigación fue desarrollado en diferentes lugar según la fase. La toma de muestras se realizó en la Unidad Médica de Alta especialidad (UMAE) No. 23, Hopsital de Ginecología y Obstetricia del IMSS y el desarrollo de la parte experimental de la tesis en la Unidad de Infectología Molecular (UIMO) del Laboratorio de Inmunología y Virología, del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Ciencias Biológicas, U.A.N.L. bajo la dirección general de la Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales como Directora Interna y del Dr. Gerardo C. Palacios Saucedo como Director Externo.

Dra. Lydia Gpe. Rivera Morales
Directora Interna

Dr. Gerardo C. Palacios Saucedo
Director Externo

AGRADECIMIENTOS



Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo.

A Dios, por haberme permitido llegar hasta el día de hoy y poder disfrutar de la culminación de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que me otorgaron el apoyo económico para la realización de mis estudios y de este trabajo.

Agradezco al Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas y a la Dra. Cristina Rodríguez Padilla, por aceptarme en el posgrado y haberme brindado las instalaciones y equipos para la realización del trabajo experimental.

A mi asesora directa, la Dra. Lydia Gpe. Rivera Morales, por creer en mí y apoyarme de una manera extraordinaria en cada aspecto de mi vida, no solo profesional sino personal.

A mi asesor externo, el Dr. Gerardo Palacios Saucedo, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de este proceso.

A la Dra. Itza Eloisa Luna Cruz y al Dr. Moisés Franco Molina por el apoyo e interés en la revisión de la tesis.

A la UMAE #23 por permitirme tomar las muestras y contribuir con información relevante para el hospital. Agradezco, en especial a la Dra. Evangelina Briones Lara, por su apoyo

para poder trabajar en el hospital y al Dr. Amilcar Caballero Trejo, por su disponibilidad y entusiasmo para dar seguimiento a los pacientes.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mis compañeros de la Unidad de Infectología Molecular por su amistad y colaboración, entre ellos al Dr. José M. Vázquez Guillén, a quien admiro por su trabajo y por sus valiosos consejos y observaciones en el proyecto.

Un agradecimiento muy especial a mi familia y a mi esposo con quien recién he formado una nueva vida, que con su comprensión, paciencia y ánimo recibidos me han permitido mi superación académica y personal.

A todos ellos, muchas gracias. Me encuentro en deuda por el ánimo infundido y la confianza en mí depositada.

DEDICATORIA



A mi Señor Dios

*quién me dio fuerzas para seguir adelante y
no desmayar en los problemas que se presentaban,
enseñándome a encarar las adversidades sin
perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.*

A mis amados padres

*por su apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda
en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos
necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy
como persona: mis valores, mis principios, mi carácter,
mi empeño, mi perseverancia, mi coraje
para conseguir mis objetivos.*

ÍNDICE

Sección	Página
Financiamiento	ii
Lugar de trabajo	iii
Agradecimientos	iv
Dedicatoria	vi
Índice	vii
Lista de tablas	ix
Lista de figuras	x
Lista de símbolos y abreviaturas	xi
Resumen	xii
Abstract	xiii
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Justificación	13
4. Hipótesis	15
5. Objetivos	16
5.1 Objetivo general.....	16
5.2 Objetivos particulares.....	16
6. Diseño experimental	17
7. Material y métodos	20
7.1 Diseño del estudio.....	21
7.2 Criterios de selección de la muestra.....	23
7.3 Definición de variables.....	23
7.4 Procedimientos de laboratorio y otras mediciones.....	25
7.4.1 Muestreo para cultivo de EGB.....	25
7.4.2 Aislamiento e identificación del EGB.....	25
7.4.3 Factores propios del microorganismo (EGB).....	26
7.4.4 Evaluación y análisis de los factores genéticos.....	27
7.4.5 Análisis estadístico.....	27

8. Resultados	28
8.1 Tasa de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB) en las mujeres embarazadas y en recién nacidos.....	28
8.2 Identificación de serotipos en aislados de EGB de mujeres embarazadas.....	29
8.3 Tasa de transmisión de EGB de las mujeres embarazadas a recién nacidos.....	30
8.4 Tasa de ataque por EGB en mujeres colonizadas y en recién nacidos de mujeres colonizadas.....	30
8.5 Evaluación de los factores sociodemográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos asociados a mujeres embarazadas colonizadas y no colonizada por EGB.....	32
8.5.1 Características sociodemográficas.....	32
8.5.2 Antecedentes heredofamiliares.....	34
8.5.3 Características gineco-obstétricas.....	34
8.5.4 Características genéticas.....	35
9. Discusión	37
10. Conclusiones	42
11. Bibliografía	43
12. Anexo	54
12.1 Consentimiento informado del paciente a investigar (Adulto).....	54
12.2 Consentimiento informado del paciente a investigar (Neonato).....	58
12.3 Formato de recolección de datos.....	61
12.4 Artículo no publicado, aceptado para publicación.....	62
Resumen bibliográfico	63

LISTA DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1.	Características sociodemográficas, gineco-obstétricas y genéticas de la mujer embarazada y el recién nacido colonizados por EGB que desarrollaron la enfermedad.....	31
Tabla 2.	Características sociodemográficas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB)	33
Tabla 3.	Antecedentes heredofamiliares de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB).	34
Tabla 4.	Características gineco-obstétricas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB).	35
Tabla 5.	Características genéticas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB)	36

LISTA DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1.	Diagrama para determinar la prevalencia de colonización en mujeres embarazadas y sus recién nacidos y la tasa de transmisión materno-infantil por Estreptococo del grupo B (EGB)..	17
Figura 2.	Diagrama para identificar los serotipos de EGB aislados en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos	18
Figura 3.	Diagrama para identificar los serotipos de EGB aislados en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos	19
Figura 4.	Distribución de pacientes colonizadas y no colonizadas por Estreptococo del grupo B (EGB)	28
Figura 5.	Prueba postiva para Estreptococo Grupo B con su respectivo control positivo (<i>Streptococcus agalactiae</i>) y control negativo (<i>Streptococcus pyogenes</i>) mediante la prueba serológica de aglutinación en látex).....	29
Figura 6.	Prueba de serotipificación para los aislados de Estreptococo Grupo B con su respectivo control negativo (<i>Streptococcus pyogenes</i>). A. Prueba positiva para serotipo IV. B. Prueba positiva para serotipo Ia/Ib).....	30
Figura 7.	Diagrama de un caso aislado del estudio pero que se encontró sin la búsqueda intencionada de EGB en la mujer embarazada. Sepsis neonatal por EGB	33

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

°C	Grados Celsius
µg	Microgramo
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
CAV	Clona de Alta Virulencia
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
CLSI	Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio
CO ₂	Dióxido de carbono
EGB	Estreptococo del Grupo B
GSC	Gelosa carne de carneo
Hrs	Horas
I.C 95%	Intervalo de confianza del 95%
IAP	Profilaxis Antibiótica Intraparto
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IVU	Infección de vías urinarias
mg	Miligramo
min	Minuto
ml	Mililitro
MLST	Tipificación de secuencias multilocus
NT	No tipificable
OMS	Organización Mundial de la Salud
PSC	Polisacárido capsular
ST	Tipo de secuencia
THB	Todd-Hewitt
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

El Estreptococo del grupo B (EGB) sigue siendo la causa más común de sepsis y meningitis neonatal en los países desarrollados, a pesar de las diferentes medidas de prevención implementadas en esos países desde hace varios años, incluida la quimioprofilaxis intraparto. Se desconoce cuál es el papel real de EGB en patología perinatal en México y la mayoría de la información disponible al respecto es antigua y corresponde al centro del país. Debido a esto, la indicación o no de quimioprofilaxis intraparto para prevenir la ocurrencia de infección neonatal severa por EGB en México es aún controversial. No existe información sobre el papel del EGB en infección perinatal en el noreste del país. El estudio de la infección perinatal por EGB es relevante para el IMSS puesto que corresponde a dos de los problemas prioritarios del instituto, muertes evitables (incluida muerte materna y perinatal) y enfermedades infecciosas, por lo que el conocimiento obtenido debe tener impacto en la toma de decisiones clínicas, sobre todo en lo que respecta a la realización o no de la búsqueda intencionada de colonización por EGB en toda mujer embarazada o sólo en aquellas con factores de riesgo perinatal, así como en cuanto al uso o no de quimioprofilaxis intraparto en México. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de colonización por EGB en la mujer embarazada y el recién nacido y los factores propios del huésped (sociodemográficos, heredofamiliares, ginecobstétricos, genéticos). Un diseño transversal analítico y un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de tres etapas en mujeres entre las semanas 35-37 de gestación y todos los recién nacidos (RN) de madres colonizadas por EGB. Se incluyeron 102 mujeres embarazadas después del consentimiento informado para luego realizar una entrevista sobre factores sociodemográficos, heredofamiliares, genéticos y ginecobstétricos. A cada mujer se le tomó hisopado vaginal y perineal y una muestra de sangre. Se sembró en agar sangre de carnero, se identificaron colonias β -hemolíticas y se usó aglutinación en látex para identificar y confirmar EGB. La mujer colonizada fue seguida hasta el nacimiento del producto para la toma de muestras periumbilical, rectal y nasofaríngea. Se evaluaron los factores de riesgo para colonización o desarrollo de enfermedad por EGB en la mujer embarazada o RN. Para el análisis estadístico se utilizaron métodos de estadística descriptiva, como medidas de frecuencia y media y desviación estándar. Para la contrastación de variables se utilizarán las pruebas de X^2 y prueba T de Student. Se identificó una baja prevalencia de colonización materna por EGB de 2.9% y colonización neonatal de 0%. En su mayoría son mujeres jóvenes (edad promedio 21 años) en su 1ª o 2ª gestación, la mayoría sin parto previo y con obesidad o diabetes (52.7%). En su mayoría con infecciones previas o actuales que resultaron en porcentajes muy similares, en 30.4% y 29.4%, respectivamente. Los indicadores socioeconómicos reflejan condiciones de niveles medio-alto-pobreza relativa. Cerca de la mitad con antecedentes heredofamiliares patológicos. Los serotipos encontrados son Ia/Ib y IV, sin embargo, no hubo ningún caso de transmisión materno-infantil y por ende, ningún recién nacido que desarrollara la enfermedad. Aún se desconoce el comportamiento de la infección debido a la cantidad de muestra por lo que se sugiere continuar con la estrategia de basada en la detección bacteriológica.

ABSTRACT

Group B Streptococcus (GBS) remains the most common cause of sepsis and neonatal meningitis in developed countries, despite the different prevention measures implemented in these countries for several years, including intrapartum chemoprophylaxis. It is unknown what is the real role of GBS in perinatal pathology in Mexico and most of the available information regarding corresponds to the center of the country. Because of this, indication of intrapartum chemoprophylaxis to prevent the occurrence of severe neonatal GBS infection in Mexico is still controversial. There is no information on the role of GBS in perinatal infection in the country. The study of perinatal GBS infection is relevant to the IMSS, which corresponds to previous problems of the institute, preventable deaths (including maternal and perinatal death) and infectious diseases, so that the knowledge obtained should have an impact on clinical decision making, especially in the search or not of the intentional search for colonization by GBS in all pregnant women or only in beings with perinatal risk factors, as well as in the use or not of intrapartum chemoprophylaxis in Mexico. The objective of this study is to evaluate the prevalence of GBS colonization in pregnant and newborn women and host factors (sociodemographic, hereditary, gynecobstetrics, genetic). An analytical cross-sectional design and case-control design in a three-stage cohort in women between the 35-37 weeks of gestation and all newborns of mothers colonized by GBS. A total of 102 pregnant women were enrolled after informed consent, followed by an interview on sociodemographic, heredopharyngeal, genetic and gynecobsthemetal factors. Each woman was given vaginal and perineal swabs and a blood sample. The samples were cultivated in blood-agar plates, β -hemolytic colonies were identified and latex agglutination was used to identify and confirm GBS. The colonized woman was followed up until the birth of the newborn for sampling periumbilical, rectal and nasopharyngeal. Risk factors for colonization or development of GBS disease in pregnant or newborn women were evaluated. Descriptive statistics, such as measures of frequency and mean and standard deviation, were used for the statistical analysis. For testing variables, the X^2 test and Student's T test will be used. A low prevalence of maternal colonization was detected by GBS (1.8%). Most of them are young women (average age 26 years) in their 1st or 2nd gestation, most with previous labor and with obesity or diabetes (52.7%). Socioeconomic indicators reflect relative poverty conditions. Nearly half with pathological hereofamilial antecedents. A third with previous or current urinary tract infection. A low prevalence of maternal colonization by GBS of 2.9% and neonatal colonization of 0% was identified. Most of them are young women (average age 21 years) in their 1st or 2nd gestation, most without prior parturition and with obesity or diabetes (52.7%). Mostly with previous and current infections that resulted in very similar percentages, at 30.4% and 29.4%, respectively. Nearly half with pathological heritable antecedents. The serotypes found were Ia / Ib and IV, however there were no cases of mother-to-child transmission and by effort, no newborn who developed the disease. The behavior of the infection by the amount of the sample is still unknown, so it is suggested to continue with the basic strategy in bacteriological detection.

1. INTRODUCCIÓN

El Estreptococo del grupo B (EGB, *Streptococcus agalactiae*) sigue siendo la causa más común de sepsis y meningitis neonatal en los Estados Unidos de América (EUA) y otros países desarrollados; esto a pesar de las diferentes medidas de prevención implementadas en esos países desde hace varios años, incluida la quimioprofilaxis intraparto. Se desconoce cuál es el papel real de EGB en patología perinatal en México y la mayoría de la información disponible al respecto corresponde al centro del país. Debido a esto, la indicación o no de quimioprofilaxis intraparto para prevenir la ocurrencia de infección neonatal severa por EGB en México es aún controversial.

Aunque en el primer estudio realizado en México en la década de 1980 se encontró colonización por EGB en 1.5% de las mujeres embarazadas, varios estudios efectuados a principios de la década de 1990 encontraron que 10.3% de las mujeres embarazadas mexicanas estaban colonizadas con este microorganismo, con una tasa de infección neonatal de 1/1500 recién nacidos vivos y una letalidad de 38.5%. En esos estudios se demostró una baja prevalencia de colonización por el serotipo III con una elevada frecuencia de cepas no tipificables. Aunque la baja incidencia de enfermedad neonatal por EGB en México fue entonces atribuida a la baja prevalencia de colonización con el serotipo III (serotipo más virulento), estudios más recientes sugieren que el tipo III de EGB es un serotipo frecuente también en México. En un estudio epidemiológico de cobertura nacional que incluyó 2669 muestras de suero de mujeres en edad reproductiva se demostró que más del 90% de las mujeres mexicanas de esta edad tienen anticuerpos contra el antígeno de grupo de EGB y, por lo tanto, se han expuesto a este microorganismo. Estudios posteriores en una muestra de 286 aislados de EGB del centro de México, demostraron que el serotipo predominante es el serotipo I (49%) seguido por el serotipo III (33%) y que el 15% de los aislamientos de EGB parecen corresponder a aislados de alta virulencia.

Debido a que la mayoría de la información relacionada con la participación de EGB en patología perinatal en México corresponde a estudios realizados en el centro del país, y que a pesar de dicha información el cuerpo de conocimientos al respecto es aún

insuficiente para poder concluir de manera definitiva cual es el papel real de EGB en este tipo de patología en México; pero sobre todo, debido a que no existe información al respecto en el área metropolitana de Monterrey y en todo el noreste de México, es que se plantea la realización de un estudio que permita evaluar la epidemiología clínica y molecular de la infección perinatal por Estreptococo del grupo B en el del noreste de México a través de un estudio basado en un hospital de ginecología y obstetricia de tercer nivel de atención, y cuya cobertura hospitalaria incluye varios estados del noreste de México.

2. ANTECEDENTES

2.1 Agente casual

Streptococcus agalactiae (Estreptococo del grupo B de Lancefield; EGB) son bacterias Gram positivas que han sido aisladas del aparato genital y/o del aparato gastrointestinal bajo en mujeres embarazadas en un rango de 5 a 40%; aproximadamente 30% de ellas tienen infección asintomática (Reyna-Figueroa *et al.*, 2005). Sin embargo, son capaces de causar enfermedades graves, principalmente en recién nacidos y en mujeres embarazadas y en puerperio.

A pesar del uso de profilaxis intraparto en los Estados Unidos de América y otros países desarrollados, EGB sigue siendo la causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatal en esos países (CDC, 2010; Phares *et al.*, 2008; Verani *et al.*, 2010) con infecciones maternas en cerca de 50,000 casos por año, con transmisión vertical al recién nacido del 29 al 72% (Reyna-Figueroa *et al.*, 2005).

2.1.1 Serotipos

Aislamientos humanos de EGB expresan un polisacárido capsular (PSC), un factor de virulencia importante que ayuda al microorganismo a evadir los mecanismos de defensa del huésped (Hood, *et al.*, 1961). Los aislamientos de EGB se pueden dividir en diez serotipos del PSC (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX) con características antigénicas estructuralmente únicas. En 1974, Baker y Barrett demostraron que, si bien todos los serotipos de EGB eran capaces de causar la infección neonatal, los aislamientos del tipo III se incrementaron significativamente entre los bebés con meningitis causada por EGB.

La tipificación de secuencias multilocus (MLST, por sus siglas en inglés) utilizando una colección global de los aislados demostró que el serotipo capsular no sigue estrictamente el tipo de secuencia (ST) y que un único ST de origen bovino (ST-17), parece estar sobre-representados en la enfermedad neonatal (Bisharat *et al.*, 2004). Otros trabajos de EE.UU. (Bohnsack *et al.*, 2008) y el Reino Unido (Jones *et al.*, 2006) determinaron que ST-17 en

los tipos II y III de EGB están estrechamente relacionados con aislamientos ancestrales de bovino. Este tipo de secuencia parece ser asociada con la enfermedad neonatal, independientemente del serotipo capsular, pero no con la enfermedad de adultos (Jones *et al.*, 2006).

En los EE.UU. y Europa, los serotipos invasivos de EGB son predominantemente Ia, Ib, II, III y V (Baker y Kasper, 1976; Baker *et al.*, 1977; Lin *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2001), mientras que un estudio de Gambia informó la predominancia del serotipo V (Suara *et al.*, 1998). La reciente revisión global de aislamientos invasivos mostró que el serotipo III fue el serotipo más frecuentemente identificado en todas las regiones que disponen de datos (48,9%), seguido por los serotipos Ia (22,9%), V (9,1%), Ib (7,0%) y II (6,2%).

2.1.2 Factores de virulencia del EGB

El *Streptococcus agalactiae* puede ser caracterizado actualmente en base a tres marcadores serológicos. El antígeno B o antígeno polisacárido de la pared celular específico de grupo, polisacáridos capsulares específicos de tipo (Ia, Ia/c, Ib/c, II, IIc, III, IV, V, VI VII, VIII) y por la proteína de superficie o proteína C. Los antígenos polisacáridos específicos de tipo son marcadores epidemiológicos importantes. La colonización cuantitativamente elevada por *Streptococcus agalactiae* y en especial de los serotipos Ia y III se considera uno de los factores de riesgo más importantes para la ocurrencia de sepsis neonatal o puerperal por este microorganismo (Edwards y Nizet, 2011).

El polisacárido capsular es uno de los principales determinantes de la virulencia de EGB, y dentro de éste, el componente ácido siálico es el principal determinante de dicha virulencia y el inmunodeterminante del antígeno de tipo. El polisacárido capsular impide la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares en ausencia de anticuerpos específicos de tipo. Debido al papel antifagocítico del polisacárido capsular de EGB, los anticuerpos dirigidos contra este polisacárido son protectores para el desarrollo de enfermedad por EGB en el recién nacido. Por lo tanto, la ausencia de estos anticuerpos predispone a un recién nacido colonizado a sufrir alguna enfermedad grave por este microorganismo. La

hialuronidasa, proteasa y C5a-peptidasa son otros productos de EGB que contribuyen a su virulencia (Edwards y Nizet, 2011; Palacios, 2009; Palacios *et al.*, 1997).

A pesar del hecho de que el estado inmune de las madres colonizadas parece jugar un papel en proveer la protección a sus hijos, diversos estudios han sugerido que las diferencias en la virulencia de los aislados de EGB pueden contribuir también en el desarrollo de infección neonatal (Edwards y Nizet, 2011; Palacios *et al.*, 2002; Palacios *et al.*, 1997). Debido a que el serotipo III es la causa de más de dos tercios de los casos de enfermedad neonatal por EGB, la serotipificación fue propuesta como un método de predecir el riesgo de enfermedad grave o “invasiva” (CDC, 2009; Phares *et al.*, 2008; Edwards y Nizet, 2011). Sin embargo, el serotipo III también es aislado frecuentemente en recién nacidos colonizados asintomáticos, otros serotipos diferentes del III frecuentemente son aislados en enfermedad de inicio temprano y hasta en el 10 al 15% de los casos los aislados han sido no tipificables en algunos estudios (CDC, 2009; Edwards y Nizet, 2011; Solorzano *et al.*, 1990; Palacios *et al.*, 2005).

Diversos métodos moleculares se han utilizado para clasificar aislados de EGB y correlacionar genotipos particulares con enfermedad (Musser *et al.*, 1989; Quentin *et al.*, 1995; Hannoun *et al.*, 2009; Soo *et al.*, 2010). En 1989 Musser y col., identificaron por Electroforesis de Multilocus Enzimático una clona que parecía ser la responsable de la mayoría de los casos de infecciones graves por EGB en el recién nacido (Musser *et al.*, 1989). Examinando 128 aislados de EGB de diferentes estados de la unión americana encontraron que los aislados del serotipo III pertenecían a dos linajes evolutivos diferentes, considerados tipos clonales. Uno de estos tipos clonales (división filogenética I) era responsable de la mayor morbilidad y mortalidad causadas por aislados del serotipo III y se propuso entonces ser un tipo clonal de alta virulencia. A este tipo clonase le llamó entonces “Clona de Alta Virulencia” (CAV ó HVC, por sus siglas en ingles: High Virulence Clone). Estudios posteriores demostraron que esta CAV posee varias características que le confieren una elevada virulencia, tales como niveles altos de productos extracelulares, como antígeno de tipo III, hialuronidasa y proteasa (Palacios *et al.*, 2007; Quentin *et al.*, 1995; Palacios *et al.*, 2003; Palacios *et al.*, 2003).

Una característica única de los aislados que pertenecen a esta CAV era su incapacidad para crecer a 40°C en medios con alto contenido de fosfato (Palacios *et al.*, 2007; Palacios *et al.*, 1999; Mattingly *et al.*, 1990; Mattingly y Eskew, 1993). Varios estudios realizados en el centro de México han demostrado la existencia de esta clona con una prevalencia de 5.2% (Palacios *et al.*, 1999; Palacios *et al.*, 2003). En un estudio posterior realizado por Palacios y col., en aislados del centro de México, se identificó esta clona virulenta en el 15% de una muestra de 286 aislados (Palacios *et al.*, 2007). Aunque el serotipo III de EGB ha sido considerado como el más virulento, diversos métodos moleculares han demostrado la existencia de diferentes tipos clonales con características genéticas y fenotípicas de mayor virulencia, no sólo dentro de este mismo serotipo, sino aún en aislados de otros serotipos. Así, estudios realizados en Estados Unidos de América y en Japón han demostrado que dentro del serotipo III de EGB existen diversos tipos clonales, algunos de ellos con una elevada virulencia, particularmente el tipo clonal llamado RDP III-3 (Musser *et al.*, 1989; Hannoun *et al.*, 2009; Soo *et al.*, 2010; Palacios *et al.*, 2003; Mattingly *et al.*, 1990; Mattingly *et al.*, 1993; Takahashi *et al.*, 2002). Experimentos posteriores demostraron que la CAV identificada en Estados Unidos y México, entre otros países, corresponde al mismo tipo clonal virulento RDP-III-3 identificado por Takahashi y colaboradores en Japón (Fleming *et al.*, 2004). Resumiendo la evidencia actual, diversos estudios han mostrado que las poblaciones de EGB tienen una distribución clonal y que existen tipos clonales altamente virulentos que parecen ser los responsables de la mayor morbilidad y mortalidad causada por este microorganismo.

2.2 Marco histórico

Fue descrito por primera vez como una de las causas de la mastitis bovina por Nocard y Mollereau en 1887. Lancefield y Hare posteriormente identificaron al EGB en frotis vaginales en 1935 y en 1938 Fry describió tres casos mortales en mujeres después del parto. Esto fue notable porque previamente todas las infecciones estreptocócicas graves en ese entorno se habían atribuido al Estreptococo del Grupo A. Los informes de la enfermedad neonatal por EGB fueron esporádicas hasta principios de 1960 cuando fue reconocido como una de las principales causas de sepsis neonatal temprana en los EE.UU.

(Hood, *et al.*, 1961; Eickhoff, *et al.*, 1964). Por la década de 1970 se había convertido en el patógeno predominante en el período neonatal precoz (Baker, *et al.*, 1973; Barton, *et al.*, 1973). A principios de 1980, el EGB se había convertido en la causa más común de sepsis neonatal y meningitis en una serie de países desarrollados (Fluegge, *et al.*, 2006; Kalliola, *et al.*, 1999; Neto, 2008).

2.3 Enfermedad por Estreptococo Grupo B

2.3.1 Infantes

La enfermedad por EGB no se limita a los recién nacidos, pero su mayor impacto, tanto en términos de gravedad e incidencia, es en el período neonatal y hasta los primeros 90 días de vida. La enfermedad de inicio temprano normalmente se define como la infección que se presenta en los primeros seis días de vida y representa aproximadamente el 60-70% del todas las enfermedades por EGB. Los serotipos Ia, II, III y V de EGB son responsables de la mayoría de este tipo de enfermedad (Weisner *et al.*, 2004; Zaleznik *et al.*, 2000; Harrison *et al.*, 1998). La colonización materna de EGB en el tracto gastrointestinal y/o vías genitales es un pre-requisito para la enfermedad de inicio temprano, la transmisión vertical ocurre durante o justo antes del nacimiento. En los países desarrollados se estima que el 20-30% de las mujeres embarazadas están colonizadas con EGB (Jones *et al.*, 2006; Bergeron *et al.*, 2000), aproximadamente el 50% de sus bebés son colonizados y 1% progresa para desarrollar la enfermedad invasiva. La enfermedad puede ocurrir rápidamente; los signos son evidentes al nacer o dentro de las 12 h en el 90% de los casos (98 % dentro de las primeras 12 horas) y se presenta típicamente con neumonía o sepsis (Heath *et al.*, 2004).

La enfermedad neonatal severa (invasiva) por EGB se presenta más frecuentemente como enfermedad de inicio temprano, la cual inicia dentro de los primeros siete días de vida extrauterina, principalmente como sepsis o neumonía, y menos comúnmente como meningitis (Edwards y Nizet, 2011; Baker y Barrett, 1974; Solorzano *et al.*, 1989). La letalidad reportada en países desarrollados varía de alrededor de 30% en el caso de recién nacidos menores de 33 semanas de edad gestacional, a 2 a 3% en recién nacidos de término

(Phares *et al.*, 2008). A principios de la década de 1970 la tasa de sepsis temprana por EGB en Estados Unidos se calculaba en 1.7 casos por cada 1000 nacidos vivos y una letalidad cercana al 50% (Verani *et al.*, 2010; Baker y Barrett, 1974). Sin embargo, a medida que se ha desarrollado el conocimiento sobre la fisiopatogenia y el comportamiento clínico de la enfermedad, así como el papel de la colonización previa como el principal factor de riesgo conocido, aunado al desarrollo de guías clínicas para la prevención de la enfermedad a finales de la década de 1990, se ha logrado una disminución de dicha tasa a 0.37 casos por cada 1000 nacidos vivos en la actualidad. Aun así, sigue siendo la causa más común de sepsis y meningitis neonatal en los Estados Unidos de América (EUA) y otros países desarrollados (CDC, 2009; Phares *et al.*, 2008; Verani *et al.*, 2010).

Por el contrario, la enfermedad de inicio tardío es causada principalmente por el serotipo III, y se adquiere por vía perinatal, nosocomial o procedentes de fuentes comunitarias y hasta en el 50 % de los casos se presenta con meningitis (Weisner *et al.*, 2004; Heath *et al.*, 2004; Easmon *et al.*, 1981; Hastings y Easmon, 1981). Los casos ocurren en la infancia de 90 días, pero poco frecuentes, y generalmente asociados con extrema pre-madurez (Stoll *et al.*, 2011; Verani y Schrag, 2010; Zangwill *et al.*, 1992; Schuchat *et al.*, 1990; Lin *et al.*, 2003).

2.3.1.1 Factores de riesgo

Numerosos factores maternos, obstétricos y neonatales se han asociado con o identificados como factores de riesgo para la colonización por EGB en la madre, la transmisión de EGB de la madre al bebé, colonización neonatal por EGB o enfermedad neonatal por EGB (tanto de inicio temprano como tardío). Aunque algunos de ellos han proporcionado información útil sobre la fisiopatología de la enfermedad perinatal por EGB, muchos de ellos están relacionados entre sí, los estudios han producido resultados contradictorios y relativamente pocos factores son suficientemente sólidos o clínicamente suficientemente relevantes como para orientar las estrategias de prevención.

El tracto gastrointestinal es la principal reserva de EGB y la fuente de colonización vaginal en mujeres. Las prácticas de higiene o las prácticas sexuales pueden aumentar el riesgo de colonización vaginal. Otros factores asociados con la colonización materna incluyen la etnicidad (mujeres de raza negra), el uso de tampones o dispositivos intrauterinos, la obesidad, la ausencia de lactobacilos en la flora gastrointestinal y el parto pre-término (Oddie y Embleton, 2002; Parry y Staruss, 1998; Schuchat, 1999). La bacteriuria por EGB durante el embarazo se asocia con una fuerte colonización, un factor de riesgo adicional para la transmisión perinatal (Kessous *et al.*, 2012; Persson *et al.*, 1985). Las madres con bacteriuria por EGB demuestran una mayor incidencia de resultados obstétricos adversos: aborto habitual, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, corioamnionitis y ruptura prematura de membranas (Kessous *et al.*, 2012).

Los factores asociados con un mayor riesgo de colonización neonatal incluyen la colonización materna, el sexo masculino, la raza negra, ruptura prolongada de membranas, la prematuridad, los bajos niveles de anticuerpos anti-EGB materno y fiebre intraparto. En un análisis, los bebés nacidos de mujeres colonizadas por EGB tenían un riesgo 29 veces mayor de enfermedad de inicio temprano en comparación con los bebés nacidos de mujeres que no fueron colonizados (Boyer y Gotoff, 1985). En un estudio de casos y controles, la prematuridad (Odds ratio 10.4, 3.9-27.6 con un intervalo de confianza del 95%), la rotura de membranas de más de 18 h antes de la entrega (25.8, 10.2 a 64.8), la ruptura de las membranas antes del inicio del trabajo de parto (11.1, 4.8 a 25.9), y la fiebre intraparto (10.0, 2.4 a 40.8) fueron todos factores de riesgo significativos para la enfermedad de inicio temprano (Heath *et al.*, 2009). Los bebés nacidos de madres menores de 20 años de edad o de raza negro/hispana (Schuchat *et al.*, 1990), con colonización pesada por EGB (Pass *et al.*, 1979), los bajos niveles de anticuerpos capsulares anti-EGB (Baker y Kasper, 1976) o con un bebé previo con enfermedad de inicio temprano (Carstensen *et al.*, 1988) están asociados con un mayor riesgo de enfermedades de inicio temprano.

Los factores de riesgo para la enfermedad de inicio tardío están menos documentados. El sexo masculino, la raza negra, colonización materna y tener un gemelo con enfermedad de inicio tardío se asocian con un mayor riesgo para la enfermedad de inicio tardía por

EGB (Easmon *et al.*, 1981; Schuchat *et al.*, 1990; Lin *et al.*, 2003; Noya *et al.*, 1987; Kotiw *et al.*, 2003). La enfermedad de inicio tardío se ha observado en los niños nacidos de madres infectadas por el VIH (Epalza *et al.*, 2010). Más recientemente se ha puesto de manifiesto que el principal factor de riesgo para este tipo de enfermedad es la prematuridad extrema (Verani y Schrag, 2010; Zangwill *et al.*, 1990; Schuchat *et al.*, 1990; Lin *et al.*, 2003).

2.3.2 Asociada al embarazo

La incidencia de la enfermedad EGB asociada al embarazo en los EE.UU. inicialmente declinó después de la introducción de estrategias de antibióticos intraparto (IAP) (0,29 por 1.000 nacidos vivos en 1993 frente a 0,11-0,14 por cada 1.000 nacidos vivos en 2005) (Lin *et al.*, 2004). En un reciente estudio, la incidencia mostró ser 0.02/1000 en mujeres no embarazadas vs 0.49/1000 (rango 0,36-0,64) en mujeres postparto (Deutscher *et al.*, 2011). Este estudio puso de relieve que la mayoría de la enfermedad asociada con el embarazo se produjo en realidad en el período posparto. Los autores hallaron que las mujeres embarazadas tienen un riesgo relativo para la enfermedad por EGB de 5.0 (IC 95 %, 2.9-8.7) en comparación con las mujeres no embarazadas. La edad media de inicio de síntomas fue de 28 años y la mitad de los casos se asocia a la infección del tracto genital superior, la placenta o del saco amniótico. Otras manifestaciones incluyen bacteriemia sin foco (31%), la endometritis sin muerte fetal (8%), corioamnionitis y sin muerte fetal (4%), neumonía (2%), y sepsis puerperal (2%). Entre aquellas para quienes el embarazo a venir se sabía (368/409, 90%), el 61% tenían un aborto espontáneo o un bebé que nació muerto, 30 % tienen bebés sin enfermedad aparente, 5 % tenían niños nacidos vivos que desarrollaron infecciones clínicas y 4% había inducido abortos. La mayoría de los casos relacionados con el embarazo (330/409, 81%) ocurrieron en ausencia de las condiciones subyacentes adicionales; 79 se produjeron con al menos una condición subyacente adicional o factor de riesgo como el tabaquismo, el asma, la diabetes, la obesidad y el abuso de alcohol o de drogas (Deutscher *et al.*, 2011). Los serotipos causantes de EGB materno parecen ser similares a los que causan enfermedad de inicio temprano (Turner *et al.*, 2012; Kunze *et al.*, 2011).

2.4 Vías de transmisión

El producto de la gestación generalmente adquiere el EGB mediante la exposición a éste en el canal del parto de una mujer colonizada. Sin embargo, EGB puede infectar al recién nacido por diferentes vías:

(1) **Vía ascendente:** Esta vía ocurre cuando la mujer embarazada está colonizada a nivel cervicovaginal y el microorganismo asciende a la cavidad amniótica y de allí a la vía respiratoria del producto. La colonización cervicovaginal se asocia a un alto riesgo de enfermedad por EGB, el cual se incrementa en presencia de ruptura de las membranas fetales mayor a 18 horas y en partos antes de las 36 semanas de gestación.

(2) **Durante el parto:** Cuando el EGB coloniza la vía aérea del producto a su paso por el canal del parto, el riesgo de infección se incrementa cuando ocurre asfixia al nacimiento debido al incremento en el tamaño del inóculo aspirado.

(3) **Vía hematógeno-transplacentaria:** En estos casos el EGB llega al producto por la vía hematógena a través de la placenta. Cuando la mujer embarazada tiene un proceso infeccioso por EGB, como infección de vías urinarias, mastitis, corioamnionitis, etc., puede cursar con bacteriemia y por la vía sanguínea este microorganismo puede alcanzar y cruzar la barrera placentaria para infectar así al producto.

(4) **Por contigüidad:** Ocurre cuando el producto se infecta desde procesos infecciosos localizados en o cerca de donde se lleva a cabo el proceso de la gestación, como infección de los anexos (salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc.) y corioamnionitis.

(5) **Adquisición nosocomial:** Se han descrito casos de transmisión en el hospital a través de las manos del personal sanitario (Edwards y Nizet, 2011; Larsen *et al.*, 2008).

2.5 Prevención

Las recomendaciones para la prevención de la enfermedad por EGB en neonatos emitidas por la Academia Americana de Ginecología y Obstetricia han presentado cambios substanciales desde su primera versión en 1997. Actualmente, el Centro para el Control y

la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América, en conjunto con diversas asociaciones médicas de dicho país, en su última revisión del año 2010 recomiendan la búsqueda intencionada de colonización vaginal o rectal por EGB en toda mujer embarazada entre las semanas 35 a 37 de gestación para evaluar la administración de profilaxis antimicrobiana intraparto, la cual sería administrada a toda embarazada colonizada. Además se recomienda administrar esta profilaxis a todas las mujeres embarazadas con demostración de infección urinaria o bacteriuria por este microorganismo, a aquellas con el antecedente de un hijo previo con infección “invasiva” por EGB y a aquellas con un estado de colonización desconocido y parto pre-término o con ruptura de membranas mayor o igual a 18 horas o con fiebre (CDC, 2010; Phares *et al.*, 2008; Verani *et al.*, 2010). Estas recomendaciones, en general, son similares en otros países desarrollados (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2012; Money *et al.*, 2004; Rodríguez, 2012; Ohlsson y Shah, 2013).

2.6 Epidemiología de la enfermedad y distribución de serotipos en México

En México, en general, no se realiza la búsqueda intencionada de colonización ni la administración de profilaxis intraparto, ya que la información disponible al respecto hasta el momento hace considerar a EGB una causa poco común de infecciones perinatales (Solorzano *et al.*, 1989; Solorzano *et al.*, 1990; González *et al.*, 2004; Villaseñor *et al.*, 2004; Palacios-Saucedo, 2009). No obstante, diversos estudios han encontrado porcentajes de colonización vaginal de hasta un 20% en mujeres embarazadas y una tasa de infección neonatal de 1/1500 recién nacidos vivos con una letalidad del 38.5% (Solorzano *et al.*, 1989; Solorzano *et al.*, 1990; González *et al.*, 2004; Villaseñor *et al.*, 2004). Por otro lado, una encuesta seroepidemiológica de alcance nacional en la que se evaluó la presencia de anticuerpos contra el antígeno de grupo de EGB en mujeres entre los 15 y 40 años de edad, demostró una alta tasa de exposición a EGB en la población mexicana, con una seroprevalencia del 90% (Palacios *et al.*, 2002).

Estudios realizados en México en el Instituto Nacional de Perinatología en la década de 1980 documentaron colonización cervicovaginal por EGB en el 10.3% de 340 mujeres

embarazadas. El tipo predominante fue el serotipo I (33%) con una baja participación del serotipo III (3%) y una elevada prevalencia de aislados no-tipificables (18.2%) (Baker y Barrett, 1974; Solorzano *et al.*, 1989). En base a esto, la baja frecuencia de enfermedad neonatal invasiva por EGB en México fue atribuida a la baja prevalencia del serotipo III junto con la alta prevalencia de aislados no-tipificables (Solorzano *et al.*, 1989; Solorzano *et al.*, 1990). Estudios posteriores han confirmado que el serotipo predominante en el centro y occidente de México es el serotipo I (58.8 – 61.3%), pero se ha documentado una mayor participación del serotipo III (5.9 – 12.8%), con una menor participación de aislados no-tipificables (0-5.9%) (Villaseñor *et al.*, 2004; Palacios *et al.*, 2005; Reyna-Figueroa *et al.*, 2007). En el año 2005, Palacios y col., documentaron la predominancia del serotipo I (48.6%) en colonización de mujeres embarazadas con una creciente participación del serotipo III (32.9%) (Palacios *et al.*, 2005). Además, un estudio más reciente realizado por Palacios y col. sugiere también una mayor participación del serotipo III en enfermedades graves en neonatos en México, identificándose hasta en un 41.6% (Palacios *et al.*, 2007). Aunque la información es limitada aún y la mayoría de esta información corresponde a estudios realizados en el centro de México, los estudios previos muestran que el serotipo predominante en México es el I, pero los datos sugieren que el serotipo III está incrementando no sólo en colonización de las mujeres mexicanas, sino también en la participación de EGB en el recién nacido (Palacios *et al.*, 2005; Reyna-Figueroa, 2007; Palacios *et al.*, 2007; Palacios *et al.*, 1997).

3. JUSTIFICACIÓN

EGB puede causar infecciones en la mujer embarazada y en el puerperio, lo que puede llevar a complicaciones, no sólo durante el embarazo con el consiguiente incremento en el riesgo de pérdida del producto de la gestación, sino también en el período posparto, lo

que complica el manejo adecuado del binomio madre-hijo. Debido a que la madre colonizada por EGB puede transmitir este microorganismo a su recién nacido, existe el riesgo del desarrollo de infección neonatal en el neonato colonizado. EGB es el agente etiológico más frecuente de infecciones graves en el recién nacido en países desarrollados, y aunque se desconoce este dato en México, la infección por EGB en el recién nacido puede causar principalmente neumonía, sepsis y meningitis, lo que puede llevar al desarrollo de complicaciones serias que ponen en riesgo al neonato, no sólo de morir, sino también de desarrollar secuelas neurológicas permanentes.

El evaluar la prevalencia colonización por EGB en la mujer embarazada y el recién nacido, así como la distribución de serotipos y la distribución clonal de las poblaciones de EGB, permitirá conocer el comportamiento perinatal de esta infección, así como su impacto en la morbilidad y mortalidad, tanto en la embarazada como en el recién nacido del noreste de México. Con la información obtenida se podrá determinar si está o no justificada en esta región la búsqueda intencionada de colonización por EGB en la mujer embarazada y si está o no justificada la administración de profilaxis intraparto para prevenir la transmisión de EGB al recién nacido.

4. HIPÓTESIS

Existen factores propios del huésped (sociodemográficos, heredofamiliares, ginecobstétricos y genéticos) y propios del microorganismo (serotipo) que se asocian a mayor riesgo de colonización de la mujer embarazada y de transmisión y desarrollo de enfermedad por EGB en el recién nacido.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la epidemiología clínica, factores genéticos y serotipos de la infección perinatal por *Estreptococo* del grupo B en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en un hospital de tercer nivel de atención del Noreste de México.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la tasa de colonización por *Estreptococo* del grupo B (EGB) en las mujeres embarazadas.
2. Determinar la tasa de transmisión del EGB de las mujeres embarazadas a sus recién nacidos.
3. Evaluar la tasa de ataque por EGB en recién nacidos de mujeres colonizadas.
4. Identificar los serotipos de EGB aislados en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos.
5. Evaluar y comparar las características clínicas, microbiológicas y genéticas de las mujeres embarazadas colonizadas y no colonizadas por EGB.
6. Evaluar qué características clínicas se asocian a colonización y enfermedad materna y neonatal por EGB.
7. Evaluar qué características microbiológicas se asocian a colonización y enfermedad materna y neonatal por EGB.
8. Evaluar qué características genéticas se asocian a colonización y enfermedad materna y neonatal por EGB.

6. DISEÑO EXPERIMENTAL

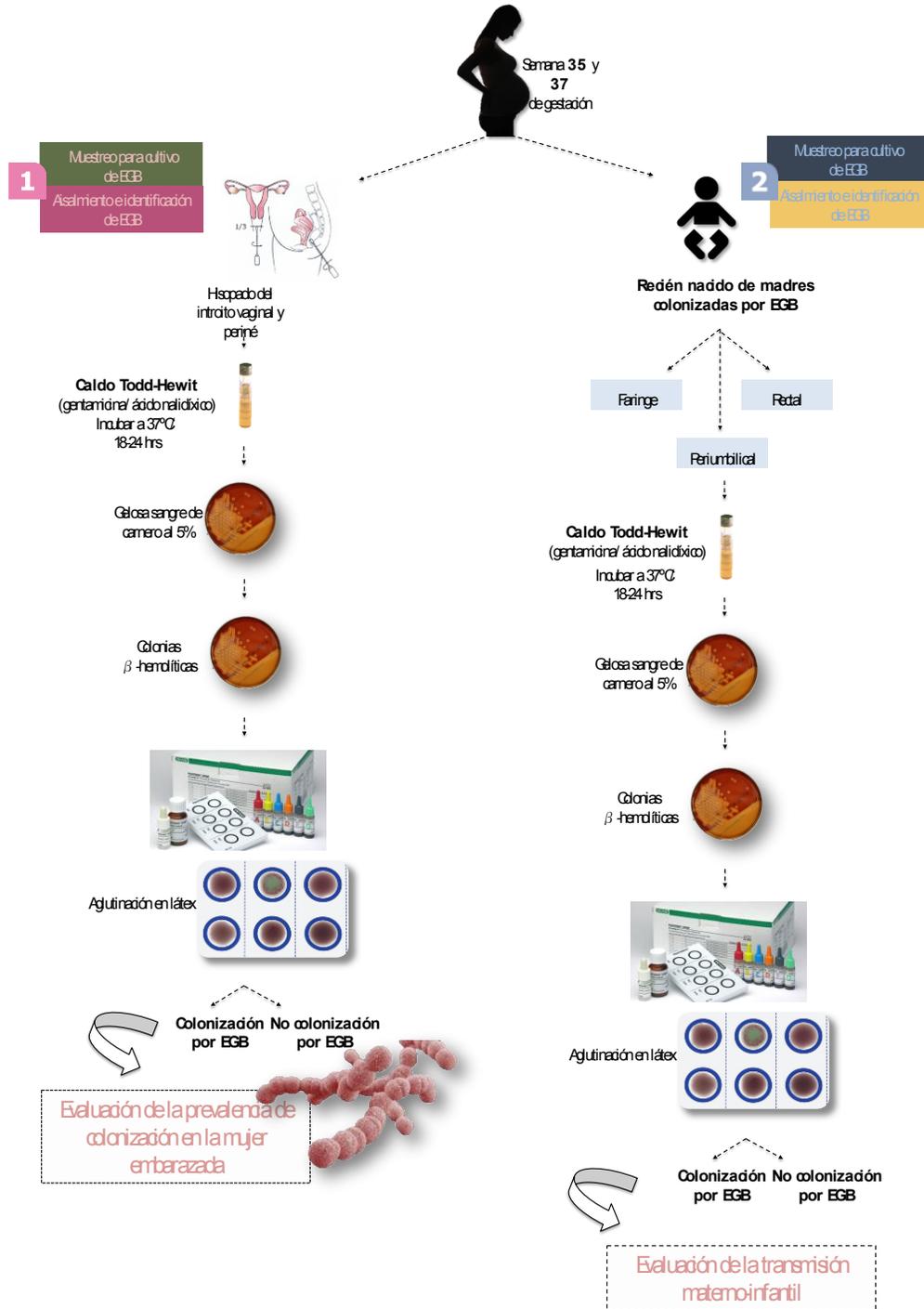


Figura 1. Diagrama para determinar la prevalencia de colonización en mujeres embarazadas y sus recién nacidos y la tasa de transmisión materno-infantil por Estreptococo del grupo B (EGB).

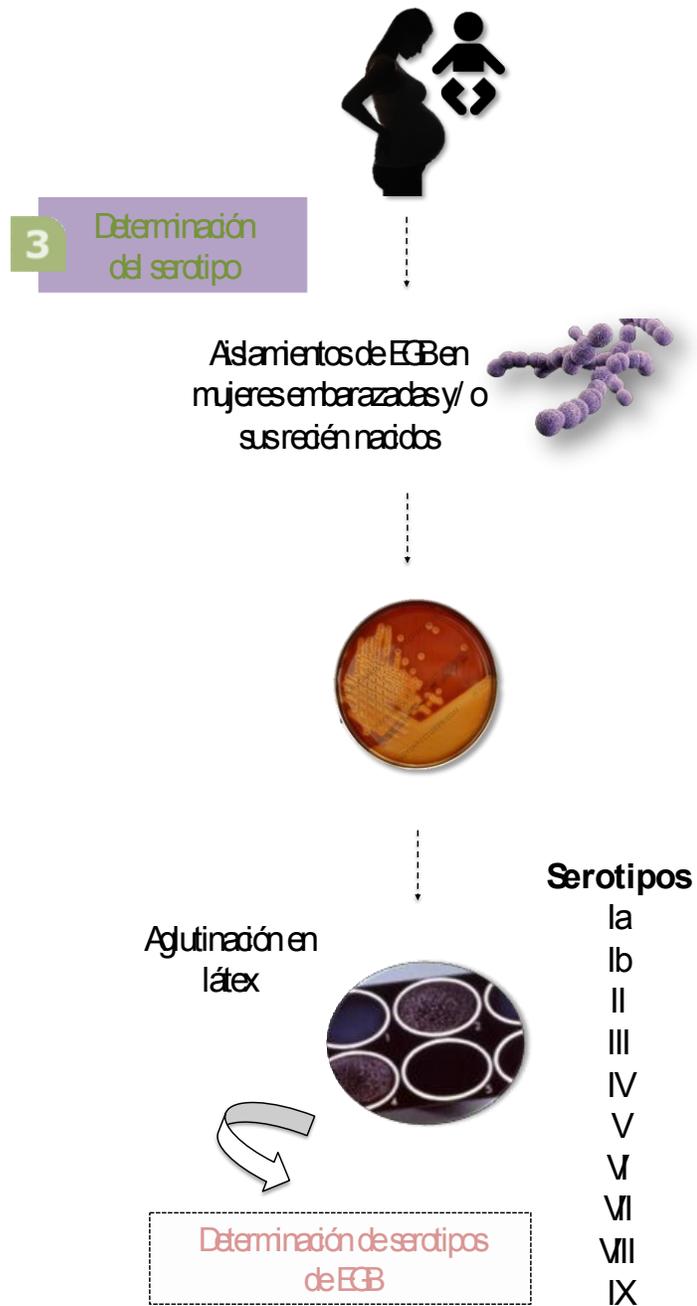


Figura 2. Diagrama para identificar los serotipos de E. coli aislados en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos.

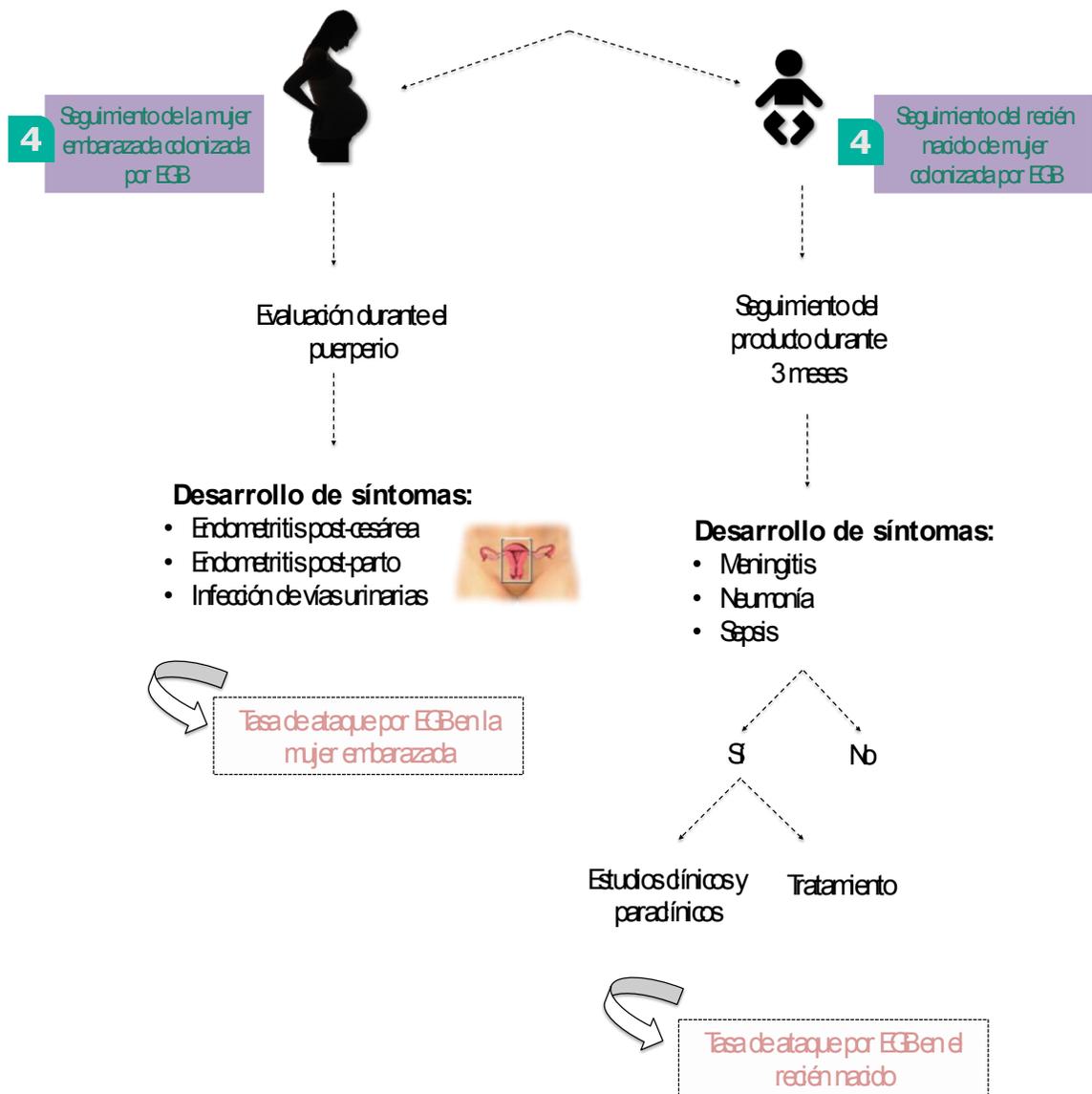


Figura 3. Diagrama para determinar la tasa de ataque por EGB en recién nacidos y en mujeres colonizadas.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Recursos Físicos

a. Equipo

- Autoclave
- Balanza analítica
- Estufa
- Hisopos de algodón
- Incubadora 37°C
- Incinerador
- Microscopio
- Refrigerador a 4-8 °C
- Vortex

b. Reactivos

- Aceite de inmersión
- Alcohol-cetona
- Agar de Soya Trypticasa
- Agar Bilis Esculina
- Agua destilada
- Caldo Todd-Hewitt suplementado (8 µg/ml gentamicina y 15 µg/ml ácido nalidixico)
- Cepa clínica *Streptococcus agalactiae*
- Cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- Cristal violeta
- H₂O₂ al 30%
- ImmuLex™ Strep-B kit
- Lugol

- Safranina
- Sangre de carnero
- Sensidiscos Bacitracina y Penicilina
- Solución salina 0.85
- Strepto-Kit

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para evaluar qué factores socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos del huésped se asocian a mayor riesgo de colonización por *Estreptococo* del grupo B (EGB) en la mujer embarazada y a mayor riesgo de transmisión y desarrollo de enfermedad en el recién nacido, se utilizarán un diseño transversal analítico y un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de tres etapas:

1. Estudio transversal analítico. Se tomará de mujeres embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación un hisopado del introito vaginal y periné hasta el margen anal para determinar si están o no colonizadas por EGB. Las mujeres colonizadas serán comparadas con una muestra de las mujeres no colonizadas seleccionadas al azar en una relación 1:2, para evaluar si existen factores socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos asociados con el hecho de estar colonizadas. Con la información obtenida se podrá conocer además la prevalencia de colonización por EGB en la mujer embarazada.

2. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte de tres etapas.

a. Etapa 1: Todas las mujeres colonizadas por EGB serán seguidas hasta el nacimiento del producto, al cual le serán tomadas muestras de faringe, periumbilical y rectal para determinar si están o no colonizados. Todos los productos colonizados serán considerados como casos y serán comparados con los recién nacidos no colonizados para evaluar si existen factores socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos

relacionados con el hecho de estar colonizados. Con la información obtenida se podrá conocer además la tasa de transmisión materno-infantil.

b. Etapa 2: Todos los recién nacidos colonizados serán seguidos de manera estrecha durante tres meses, con visitas mensuales y contacto telefónico o por otros medios, para evaluar si desarrollan o no enfermedad por EGB, tales como meningitis, neumonía o sepsis. Si ocurren casos de este tipo se realizarán de manera inmediata los estudios clínicos y paraclínicos, incluyendo los microbiológicos pertinentes, y se iniciará de la misma manera el tratamiento específico. Cabe aclarar que no se conoce con precisión la tasa de transmisión de EGB de la mujer embarazada a su recién nacido en México, pero este riesgo parece ser muy bajo. Estos casos (productos con enfermedad por EGB) serán comparados con un grupo de recién nacidos colonizados pero que no desarrollaron este tipo de complicaciones infecciosas, los cuales serán seleccionados al azar en una relación 1:2 ó 3, para evaluar si existen factores socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos que incrementen el riesgo de que dicho evento suceda. Con la información obtenida se podrá conocer además la tasa de ataque por EGB en el recién nacido.

c. Etapa 3. Se formará una cohorte con todas las mujeres colonizadas que serán seguidas con evaluaciones clínicas durante el puerperio en las mismas citas de evaluación para el recién nacido, o antes si es necesario, para evaluar si desarrollan o no enfermedad relacionada a EGB, tales como endometritis post-cesárea, endometritis post-parto, infección de vías urinarias, etc. Las mujeres que desarrollen este tipo de enfermedad serán consideradas como casos y serán comparadas con una muestra de mujeres sin estas complicaciones, las cuales serán seleccionados al azar en una relación 1:2 ó 3, para evaluar si existen factores socio-demográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos que incrementen el riesgo de que dicho evento suceda.

7.2 CRITERIOS DE LA MUESTRA

1. Criterios de inclusión.

- a. Mujeres entre las semanas 35 y 37 de gestación
- b. Todos los recién nacidos o productos de madres colonizadas por *Estreptococo* del grupo B.

2. Criterios de exclusión.

- a. Mujeres embarazadas que no deseen dar su consentimiento informado.

3. Criterios de eliminación.

- a. Si la mujer embarazada, sea ella y/o su recién nacido, se retira del estudio o se pierde en el seguimiento por cualquier causa no relacionada con EGB, antes de que se complete el seguimiento planeado, siempre y cuando no haya ocurrido el evento de interés. Esto para el caso de los tres estudios anidados.

7.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes:

- Colonización por EGB en la mujer embarazada o en el recién nacido.
- Desarrollo de enfermedad por EGB en la madre o en el recién nacido.

Variables independientes: Factores de riesgo para colonización o el desarrollo de enfermedad por EGB en la mujer embarazada o el recién nacido.

- Factores socio-demográficos.
- Factores gineco-obstétricos.
- Factores genéticos

Otras variables:

1. **Colonización por EGB.** Se considerará como colonizado(a) con EGB a toda mujer o recién nacido en el que se haya aislado este microorganismo en el hisopado del introito vaginal, periné y margen anal para el caso de las mujeres, o en el hisopado faríngeo, periumbilical o rectal para el caso de los recién nacidos.

Nota: Las mujeres también se evaluarán durante el puerperio mensualmente durante 3 meses o antes si es necesario para evaluar si desarrollan enfermedad por EGB. En caso de que la mujer no pueda acudir presencialmente a las citas se dará seguimiento vía telefónica, cuando esto sea posible. Si la mujer desarrolla enfermedad por EGB de este tipo, se realizarán de manera inmediata los estudios clínicos y paraclínicos, incluyendo los microbiológicos pertinentes, y se iniciará de la misma manera el tratamiento específico.

2. **Enfermedad grave por EGB.** Se considerará con enfermedad grave al recién nacido que desarrolle meningitis, neumonía o sepsis causada por EGB.

Nota: A los recién nacidos que estén colonizados se les dará un seguimiento estrecho por un infectólogo pediatra durante tres meses, con visitas cada mes o antes si es necesario, además de contacto telefónico o por otros medios, para evaluar si desarrollan o no enfermedad grave por EGB, tales como meningitis, neumonía y sepsis. Si ocurren casos de este tipo se realizarán de manera inmediata los estudios clínicos y paraclínicos, incluyendo los microbiológicos pertinentes, y se iniciará de la misma manera el tratamiento específico.

3. **Factores socio-demográficos.** Se evaluarán la edad, sexo, nivel socioeconómico y lugar de procedencia.

4. Factores ginecobstétricos. Se evaluarán el número de gestas, partos, cesáreas, abortos e hijos con infección por EGB, vía de nacimiento, tipo de parto, corioamniotitis previa, corioamniotitis actual, fiebre materna, tiempo de ruptura de membrana, ruptura prematura de membranas, IVU previa por EGB, IVU actual por EGB, asfixia al nacimiento, apgar al nacer, apgar a los 5 min, parto pretérmino, bajo peso al nacer, edad gestacional y edad de inicio si presenta enfermedad grave por EGB.

7.4 PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO Y OTRAS MEDICIONES.

7.4.1 Muestreo para cultivo de EGB.

Se tomará con un hisopo una muestra del introito vaginal y periné en un solo tiempo, comenzando en el introito vaginal y deslizando el hisopo a través del periné hacia el margen anal en la mujer embarazada. La muestra deberá ser tomada antes de cualquier manipulación de la vagina, sin higiene femenina previa, y sin el uso de antibióticos previos.

En el recién nacido se tomarán tres muestras, periumbilical, rectal y nasofaríngea, dentro de las primeras 4 h del nacimiento. Los hisopos con las muestras se colocarán en caldo Todd-Hewitt (THB) adicionado con 8 mg/l de gentamicina y 15 mg/l de ácido nalidíxico (THB, Becton-Dickinson, NJ, EUA). Estas muestras serán transportadas en menos de 24 h de tomada la muestra al Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Si este tiempo es excedido, la muestra y la paciente serán eliminadas del estudio. En este lugar las muestras se sembrarán en gelosa sangre de carnero (GSC) al 5%, con base de agar de soya tripticasa (BIOXON, BectonDickinson, México).

7.4.2 Aislamiento e identificación del EGB.

Las muestras clínicas sembradas en placas de gelosa sangre de carnero y en tubos con THB, se incubarán a 37° C en un ambiente de CO₂ al 5% durante la noche (entre 18 y 24 h). Al día siguiente, los cultivos sembrados en caldo THB que muestren turbidez visible se resembrarán en gelosa sangre de carnero al 5% e incubarán bajo las mismas condiciones. De cada placa de gelosa sangre de carnero con colonias β-hemolíticas se aislarán de una a tres de las mismas, las cuales se resembraran en gelosa sangre de carnero al 5% y se incubaran nuevamente durante la noche, para luego realizar con una 1 o 2 colonias aisladas la prueba de CAMP y la prueba de aglutinación de látex para identificación de grupo (Strepto-Kit, BD). Los aislados CAMP positivos y con aglutinación para antígeno de grupo B serán considerados como EGB (*Streptococcus agalactiae*).

7.4.3 Factores propios del microorganismo (EGB).

a. Determinación del serotipo.

La identificación de los serotipos de los aislados de EGB se realizará mediante aglutinación de látex. (Pastorex B *Streptococci*, Sanofi Diagnostic Pasteur, Marnes La Coquette, Francia). Este equipo permite la identificación de todos los serotipos de EGB actualmente identificados. Además, se evaluará la susceptibilidad mediante el método de Kirby Bauer en agar Mueller-Hinton (DIFCO, BectonDickinson. Sparks, MD, EUA) con 5% de sangre de carnero. Los rangos de la zona de inhibición, en milímetros para cada antimicrobiano, se interpretarán de acuerdo con los estándares del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), documento M2-A9, 2007.

Cuando ocurra aglutinación del aislado bacteriano con el reactivo conteniendo las partículas de látex sensibilizadas con los anticuerpos específicos para cada uno de los serotipos. Cuando no aglutine con ninguno de los reactivos para los serotipos correspondientes se considerará como no tipificable (NT).

7.4.4 Evaluación y análisis de los factores genéticos.

Para la evaluación de los diversos factores genéticos se medirán en la mujer embarazada las siguientes variables: Diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, obesidad, glicemia, presión arterial sistólica y diastólica, lugar de nacimiento de los cuatro abuelos, edad de los progenitores a la edad del inicio, grupos sanguíneos ABO y Rh. Desde el punto de vista genético es importante saber si los progenitores de las mujeres que serán muestreadas tenían o no diabetes tipo 2, obesidad o hipertensión para determinar si existió heredabilidad de dichas condiciones. La variable “edad de los progenitores” al inicio de la diabetes tipo 2, hipertensión u obesidad, si es el caso, es importante pues los riesgos de las enfermedades multifactoriales son diferentes cuando apareció en alguno de los progenitores antes de los 50 años de edad.

7.4.5 Análisis estadístico.

Para el análisis de los resultados se utilizarán métodos de estadística descriptiva, que en el caso de variables cualitativas se usarán medidas de frecuencia (frecuencias absolutas, frecuencias relativas, proporciones y razones) y para variables cuantitativas media y desviación estándar. Para la contrastación de variables nominales se utilizarán las pruebas de X^2 y para las variables cuantitativas la prueba T de Student para muestras independientes. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$.

8. RESULTADOS

8.1 Tasa de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB) en las mujeres embarazadas y en recién nacidos.

Durante el periodo de diciembre 2014 a julio 2015, se recolectaron 102 muestras de mujeres embarazadas entre la semana 35-37 de gestación de la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 23 del IMSS en Nuevo León. El objetivo era conocer la prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae*. Del total de las mujeres estudiadas, únicamente en 3 mujeres se observó colonización por *Streptococcus agalactiae*, lo que indica una prevalencia del 2.9% (Figura 5).

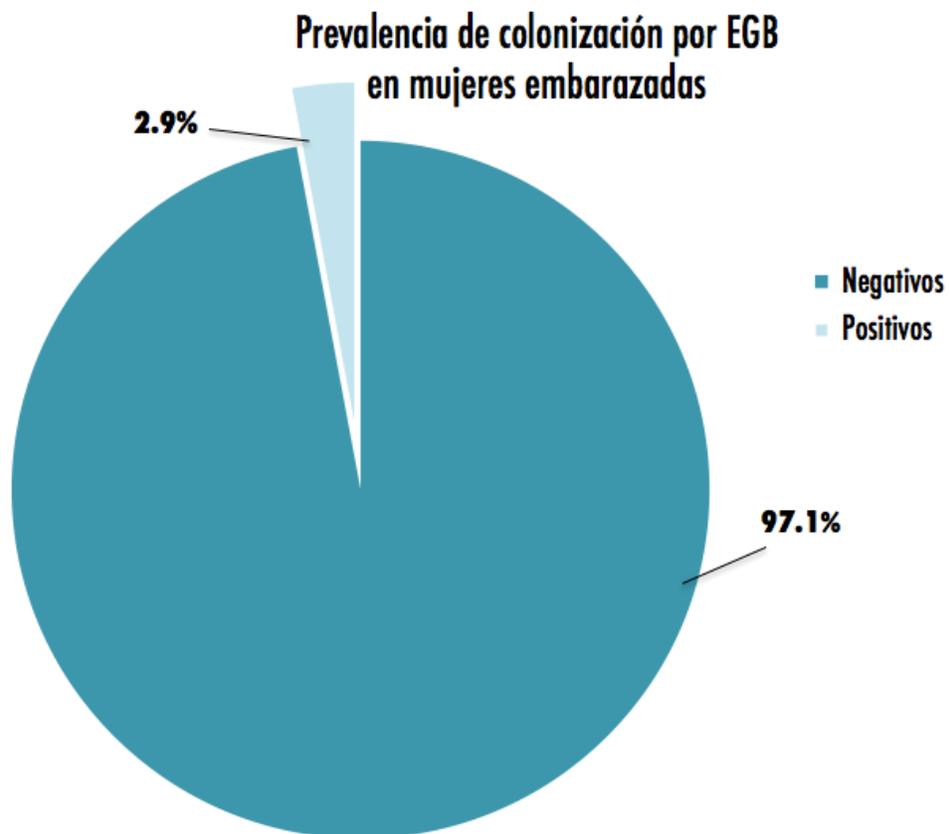


Figura 4. Distribución de pacientes colonizadas y no colonizadas por Estreptococo del grupo B (EGB).

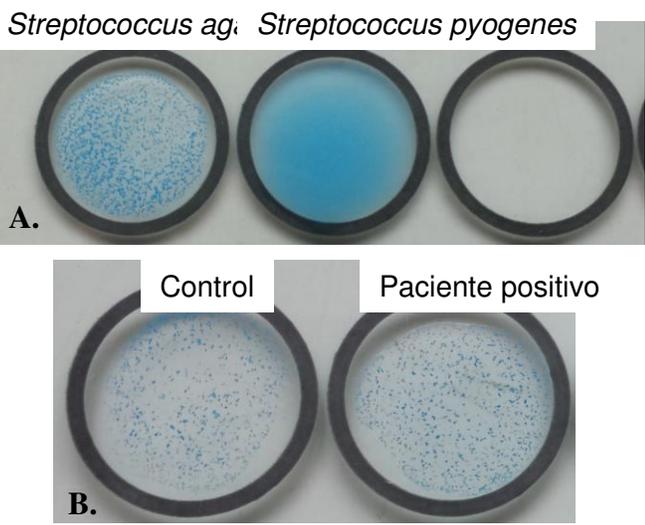


Figura 5. Prueba postiva para Estreptococo Grupo B con su respectivo control positivo (*Streptococcus agalactiae*) y control negativo (*Streptococcus pyogenes*) mediante la prueba serológica de aglutinación en látex.

8.2 Identificación de serotipos en los aislados de EGB de mujeres embarazadas

Serotificamos 3 aislados de EGB de mujeres embarazadas, no se encontró similitud entre ellos en cuanto a los serotipos. Serotipos Ia/Ib y IV fueron encontrados (Figura 7).

Sin embargo, los resultados encontrados son relevantes para hacer un énfasis en el aspecto de transmisión materno-infantil y/o desarrollo de enfermedad tanto en la mujer embarazada como en el neonato.

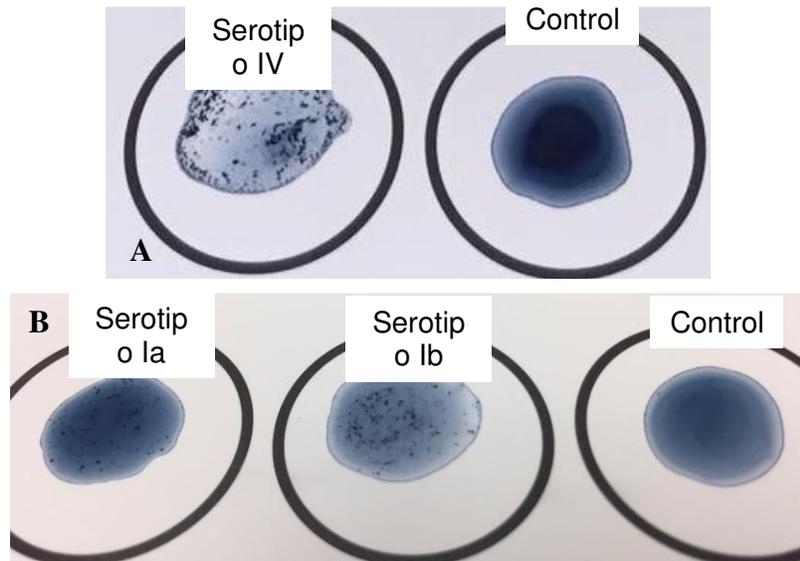


Figura 7. Prueba de serotipificación para los aislados de *Estreptococo* Grupo B con su respectivo control negativo (*Streptococcus pyogenes*). **A.** Prueba positiva para serotipo IV. **B.** Prueba positiva para serotipo Ia/Ib

8.3 Tasa de transmisión del EGB de las mujeres embarazadas a sus recién nacidos.

En cuanto a los recién nacidos de las 3 mujeres embarazadas colonizadas por EGB no se logró identificar la presencia de dicho microorganismo con una prevalencia de colonización del **0%**.

8.4 Tasa de ataque por EGB en mujeres colonizadas y en recién nacidos de mujeres colonizadas.

Las mujeres colonizadas fueron seguidas durante el puerperio durante 3 meses para evaluar si desarrollaban o no enfermedad relacionada a EGB. De las tres mujeres embarazadas colonizadas por EGB, ninguna presentó síntomas correspondientes a endometritis post-cesárea, endometritis post-parto, infección de vías urinarias, etc.

Ninguno de los recién nacidos de madres colonizadas resultaron positivos para la colonización por EGB, por lo que no se les hicieron los estudios clínicos y paraclínicos, incluyendo los microbiológicos, así como del inicio con el tratamiento específico. Sin embargo, a todo recién nacido de madre colonizada se les dio un seguimiento estrecho durante 3 meses por un infectólogo pediatra durante tres meses, con visitas cada mes.

Así mismo, ninguno de ellos presentó enfermedad grave que pudiera ser atribuible a EGB, tales como meningitis, neumonía y sepsis.

Se reportó un caso aislado del proyecto en la UMAE No. 23 del IMSS, de transmisión vertical por EGB de la madre al producto con síntomas de sepsis neonatal temprana en el recién nacido. Inicialmente se diagnosticó con taquipnea transitoria y a los 14 días se reportó *Streptococcus agalactiae* para planeación de esquema antimicrobiano. (Figura 7 y Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas, gineco-obstétricas y genéticas de la mujer embarazada y el recién nacido colonizados por EGB que desarrollaron la enfermedad.

Características sociodemográficas	Características genéticas	Características gineco-obstétricas
Edad 30 años (madre) 37 semanas (neonato)	Grupo sanguíneo y Rh A+	Infección de Vías Urinarias (madre) IVU actual
Nivel socioeconómico III (medio-medio)		Sexo al nacer (neonato) 3,200 g Apgar 8-9' Parto Eutócico Ruptura de membranas Sí

Sepsis neonatal temprana por *Streptococcus agalactiae*

Ingreso: 14 marzo
Egreso: 05 de mayo

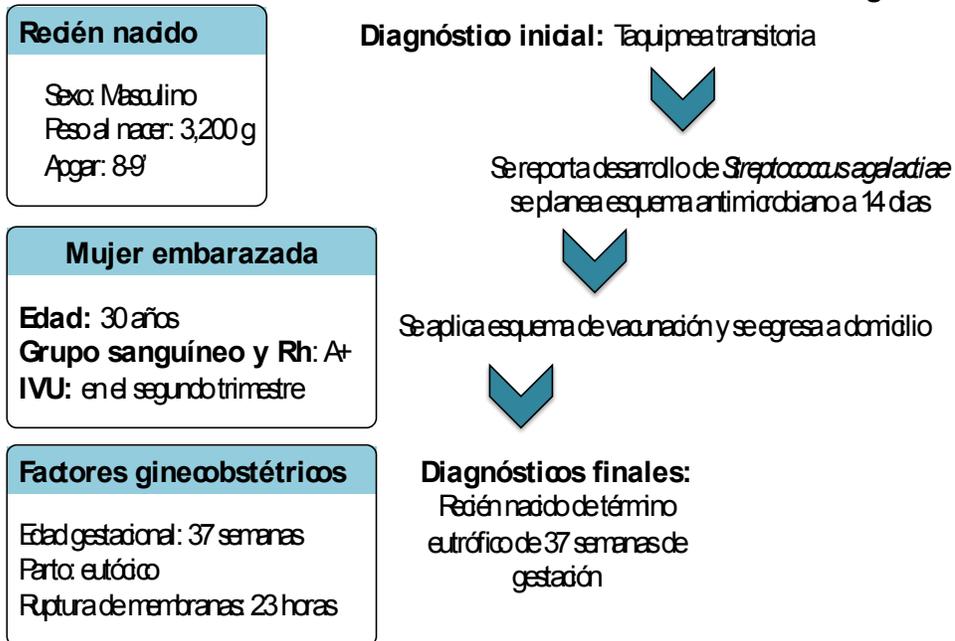


Figura 7. Diagrama de un caso de Sepsis neonatal por EGB aislado del estudio que se encontró sin la búsqueda intencionada de colonización por EGB en la mujer embarazada. (Fuente: UMAE No. 23 del IMSS).

8.5 Evaluación de los factores sociodemográficos, heredofamiliares, gineco-obstétricos y genéticos en mujeres embarazadas colonizadas y no colonizadas por EGB.

8.5.1 Características sociodemográficas

Esta muestra de 102 mujeres embarazadas consistió en su mayoría en mujeres jóvenes, con un **74%** menores de 30 años. Los indicadores socioeconómicos reflejan que en el **80%** procedían de un nivel socioeconómico medio-medio a pobreza relativa.

Respecto a la edad, el grupo de mujeres menores de 25 años fue el que mostró mayor prevalencia de colonización por EGB con 3 de 3 mujeres colonizadas. No se observó diferencia en el nivel socioeconómico entre las mujeres colonizadas y no colonizadas por EGB, ya que el dicho nivel en las mujeres colonizadas fue desde nivel medio-alto a pobreza relativa (**Tabla 1**).

Tabla 2. Características sociodemográficas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por *Estreptococo* del grupo B (EGB) (n=102).

	Total (n=102)	Colonización con EGB		<i>p</i>
		Sí (n=3)	No (n=99)	
Edad (años)	26.5±5.5	21.7±1.5	26.7±5.5	0.075
Grupo etario				0.092
1-19 años	9 (8.8%)	-	9	
20-24 años	28 (27.5%)	3	25	
25-29 años	38 (37.3%)	-	38	
30-34 años	17 (16.7%)	-	17	
35-39 años	10 (9.8%)	-	10	
Nivel socioeconómico				0.143
Alto	2 (2.0%)	-	2	
Medio-Alto	18 (17.6%)	1	17	
Medio-Medio	44 (43.1%)	1	43	
Pobreza relativa	38 (37.3%)	1	37	
Pobreza crítica	-	-	-	

8.5.2 Antecedentes heredofamiliares

Se evaluó si existía en las mujeres embarazadas muestreadas alguna enfermedad heredofamiliar; más del 50% (**54.1%**) presentaban antecedentes heredofamiliares patológicos. En las mujeres colonizadas por EGB, solamente estuvo presente el caso de hipotensión en el padre de la paciente.

Tabla 3. Antecedentes heredofamiliares de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB) (n=102).

	Total (n=102)	Colonización con EGB		<i>p</i>
		Sí (n=3)	No (n=99)	
Enfermedades familiares				0.114
Diabetes tipo 2	29 (28.4%)	-	29	
Pre-diabetes	1 (1.0%)	-	1	
Obesidad	1 (1.0%)	-	1	
Hipertensión arterial	13 (12.7%)	-	13	
Hipotensión	2 (2.0)	1	1	

8.5.3 Características gineco-obstétricas

En su mayoría, las mujeres embarazadas se encontraban en su 1^a o 2^a gestación (**68.7%**), la mayoría sin parto previo (**41.2%**). Así mismo, se encontró que un elevado porcentaje de las mujeres tenían infecciones urinarias previas o actuales que resultaron en porcentajes muy similares, **30.4%** y **29.4%**, respectivamente. Las tres mujeres colonizadas por EGB eran primigestas, por lo tanto no tenían antecedente de abortos previos; pero dos de estas tres mujeres cursaban con infección de vías urinarias (Tabla 3).

Tabla 4. Características gineco-obstétricas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por *Estreptococo* del grupo B (EGB) (n=102).

	Total (n=102)	Colonización con EGB		p
		Si (n=3)	No (n=99)	
Gestas				
1	38 (37.3%)	3	35	
2	32 (31.4%)	-	32	
3	22 (21.6%)	-	22	
4 +	10 (9.8%)	-	10	
Partos/Cesáreas/Abortos				-
000	38 (37.3%)	3	35	
001	4 (3.9%)	-	4	
010	8 (7.8%)	-	8	
011	3 (2.9%)	-	3	
020	2 (2.0%)	-	2	
030	1 (1.0%)	-	1	
100	20 (19.6%)	-	20	
101	3 (2.9%)	-	3	
110	2 (2.0%)	-	2	
111	2 (2.0%)	-	2	
200	10 (9.8%)	-	10	
201	2 (2.0%)	-	2	
300	2 (2.0%)	-	2	
Infección de vías urinarias				0.333
Previa	31 (30.4%)	-	31	
Actual	30 (29.4%)	2	28	

*IVU: Infección de vía urinas

8.5.4 Características genéticas

De las 102 mujeres embarazadas que se muestrearon en Nuevo León, cuentan con una ascendencia de los abuelos en mayoría de Nuevo León (**33.3%**), seguido por San Luis Potosí (**32.4%**). Aquellas colonizadas por EGB provenían de dichas entidades federativas.

En su mayoría eran portadoras del grupo sanguíneo O+ (**67.7%**), que de igual manera las tres mujeres colonizadas por EGB eran de este grupo.

Por último, la mayoría de las mujeres presentaron algún tipo de enfermedad, como obesidad (**35%**), diabetes gestacional (**24.5%**) y diabetes mellitus tipo 2 (**3.9%**). Aquellas positivas para EGB tuvieron algún padecimiento de diabetes, dos de ellas con diabetes gestacional y una de ellas diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 5. Características genéticas de las mujeres embarazadas entre la semana 35 y 37 de gestación de acuerdo al estado de colonización por Estreptococo del grupo B (EGB) (n=102).

	Total (n=102)	Colonización con EGB		<i>p</i>
		Si (n=3)	No (n=99)	
Lugar de nacimiento de abuelos				-
Coahuila	4 (3.9%)	-	4	
Nuevo León	34 (33.3%)	1	32	
San Luis Potosí	33 (32.4%)	2	31	
Veracruz	9 (8.8%)	-	9	
Otros estados	16 (21.6%)	-	16	
Grupo sanguíneo				-
A	21 (20.6%)	-	21	
B	8 (7.8%)	-	8	
AB	4 (3.9%)	-	4	
O	69 (67.7%)	3	66	
Rh+	100 (98%)	3	97	
Rh-	2 (2%)	-	2	
Enfermedad				0.143
Obesidad	36 (35%)	-	36	
Diabetes mellitus tipo 2	4 (3.9%)	1	3	
Diabetes gestacional	25 (24.5%)	2	23	

9. DISCUSIÓN

El Estreptococo del Grupo B (EGB) es una causa frecuente de infección durante el embarazo y el puerperio, ya que forma parte de la flora normal del intestino, aspecto importante por la posibilidad de transmisión al recién nacido durante el parto. Sigue siendo una de las causas más comunes de sepsis y meningitis neonatal en países industrializados (Marrero *et al.*, 2000). En México, debido a la ausencia de estudios sobre la prevalencia de mujeres gestantes colonizadas por *Streptococcus agalactiae*, se ha subestimado su importancia; sin embargo, existe información de casos de infecciones en neonatos y gestantes. El presente estudio constituye uno de los primeros esfuerzos para evaluar la prevalencia de colonización materna en el noreste de México.

Para evaluar la prevalencia de colonización, se realizaron cultivos para la identificación de EGB a 102 mujeres embarazadas entre la semana 35-37 de gestación, de las cuales solamente en tres pacientes se aisló este microorganismo. Este estudio demuestra que las mujeres embarazadas muestreadas en Nuevo León, tienen una baja prevalencia por EGB (2.9%), lo que se podría traducir en un bajo riesgo potencial de morbilidad y mortalidad. En México, se desconoce cuál es el papel real de EGB en patología perinatal y la mayoría de la información disponible al respecto corresponde al centro del país y ya es información antigua. Por ejemplo, algunos datos iniciales indicaban que en México los rangos de colonización eran del 4 al 10% (Collado *et al.*, 1981; Solórzano *et al.*, 1989). Posteriormente, en 1999 (Lam), se muestreó a pacientes embarazadas, demostrando una tasa de colonización por *Streptococcus agalactiae* de 3.2%.

En general, las tasas de colonización genital por EGB en Latinoamérica varían entre el 2 y el 20.4%, como lo muestran estudios realizados en México, Argentina, Colombia y Brasil, (Cortés, 2005; Reyna-Figueroa, 2007; Costa *et al.*, 2008; Reyna-Figueroa *et al.*, 2008; SLIPE, 2014) con una incidencia de infección neonatal grave (“invasiva”) entre el 0.3 y el 1% de los recién nacidos vivos. La baja prevalencia de colonización encontrada, sin embargo, deja abierta la posibilidad de un riesgo de

transmisión de EGB al recién nacido. En los EUA, se ha reportado que el 34% de las mujeres embarazadas están colonizadas por EGB; variando entre los diferentes grupos étnicos.

El tamaño de la muestra en el presente estudio se puede considerar baja para un estudio de tipo epidemiológico, y poder concluir de manera más completa sobre el comportamiento de la enfermedad en la entidad. Los tamaños de muestra pequeños pueden dejar las tasas de prevalencia propensas al error de muestreo porque estudios mencionados anteriormente basados en América Latina utilizaron poblaciones ≤ 500 mujeres. Esto refuerza la necesidad de estudios basados en poblaciones grandes para informar la epidemiología de EGB antes de implementar estrategias de prevención (Rick *et al.*, 2017). Así mismo, la gran variación en la prevalencia encontrada a través de Latinoamérica puede estar influenciada por los diferentes métodos de recolección de la muestra (hisopado vaginal o perineal en lugar de anorectal) y de procesamiento (todos los hisopados con caldo suplementado usan métodos tradicionales de laboratorio para la identificación de EGB) entre los estudios. Nosotros utilizamos una muestra vagino-rectal, y según se ha indicado desde hace tiempo, este tipo de muestra incrementa el rendimiento de EGB hasta al 50% (Philipson *et al.*, 1995). Por lo que se puede afirmar que la muestra fue tomada según las indicaciones que también el CDC incluye. No sabemos si el utilizar el caldo suplementado fue algún referente para la baja colonización por EGB en las muestras, ya que aunque el caldo suplementado puede facilitar el crecimiento de EGB en mujeres con baja colonización (Philipson *et al.*, 1995; Whitney *et al.*, 2004), puede también disminuir la detección de EGB cuando se utilizan muestras rectales debido a la competencia con flora fecal (Gil *et al.*, 1999).

La determinación del serotipo ha sido tradicionalmente aplicada en estudios epidemiológicos como una importante ayuda en el desarrollo de de vacunas, las cuales contienen polisacáridos capsulares o polisacáridos conjugados a proteína (Baker y Edwards, 2003). La distribución de los serotipos varía geográficamente y los estudios realizados en Europa, Estados Unidos y en Latinoamérica han mostrado que los serotipos más frecuentes son: Ia, Ib, III o V (Palmeiro *et al.*, 2010; Andrews *et al.*, 2000). En el

presente estudio detectamos variación en los aislados de EGB de mujeres colonizadas, los serotipos encontrados fueron Ia/Ib y IV. Ya hace tiempo, Palacios y col. (2005) realizaron un estudio de serotipos en aislados de mujeres embarazadas en México, donde se encontró que el serotipo predominante era el I (48.6%), y el III (32.9%) estaba incrementándose a comparación de otros años. Otros estudios, han confirmado que el serotipo predominante en el centro y occidente de México es el serotipo I (58.8 – 61.3%), pero se ha documentado una mayor participación del serotipo III (5.9 – 12.8%), con una menor participación de aislados no-tipificables (0-5.9%) (Villaseñor *et al.*, 2004; Palacios *et al.*, 2005; Reyna-Figueroa *et al.*, 2007).

Aunque la información aún es limitada, y la mayoría de esta información corresponde a estudios realizados en el centro de México, los estudios previos muestran que el serotipo predominante en México es el I. En la mayoría de los estudios, los cinco principales serotipos que se consideran causantes de enfermedad perinatal son Ia, Ib, II, III y V (Weisner *et al.*, 2004; Zaleznik *et al.*, 2000; Tettelin *et al.*, 2005). Históricamente, el serotipo IV raramente ha sido aislado en Norteamérica, aunque ya ha sido aislado en baja frecuencia en pacientes mexicanas (Reyna-Figueroa, 2005), pero su prevalencia parece estar aumentando (Tyrell *et al.*, 2000; Zaleznik *et al.*, 2000). En los Estados Unidos, la vigilancia longitudinal sugiere que la proporción de aislados de EGB de serotipo IV de “adultos no embarazados” aumentó de 0.2% en 1998-1999 a 5.7% en 2005-2006 (Skoff *et al.*, 2009). En 2010, se demostró que las cepas del serotipo IV eran responsables del 16% de las infecciones neonatales de inicio temprano en el estado de Minnesota (Diedrick *et al.*, 2010; Ferrieri *et al.*, 2013). En Ontario, Canadá, se encontró que los aislados de serotipo IV eran responsables del 6.2% de los casos de enfermedad invasiva por EGB (Teatero *et al.*, 2014).

En nuestro caso, ambos serotipos han sido considerados en la literatura como parte de los causantes de enfermedad perinatal por EGB. Sin embargo, existen otros factores asociados a la mujer que pudieran involucrarse para dicho desarrollo de enfermedad. La identificación de la tasa de transmisión materno-infantil y el riesgo asociado a un infante para desarrollar la enfermedad invasiva de EGB ha sido difícil debido a la baja incidencia.

Esta muestra de 102 mujeres embarazadas, consistió en su mayoría en mujeres jóvenes embarazadas menores de 30 años (74%). La implicación permanece poco clara. En un estudio realizado por Castañeda (2009), se demostró en relación a datos demográficos que el mayor número de mujeres gestantes portadoras de EGB, se ubicó en el grupo etario comprendido en menores de 29 años. Similar a lo encontrado en el presente estudio, en el que se observó que las pacientes colonizadas con EGB, se encontraron en una edad promedio de 21.7 años. Por otro lado, investigaciones como la de Ovalles (2002), reportan que a partir de los 30 años se alcanzan los niveles séricos suficientes de anticuerpos contra el polisacárido capsular específico de tipo de *Streptococcus agalactiae*, lo que pudiera vincularse con un mayor porcentaje de colonización en menores de 29 años. Nuestro estudio sugiere que en parte la menor edad pudiera ser un factor de riesgo en mujeres.

Los indicadores socioeconómicos reflejan que el 80% de las gestantes procedían de un nivel socioeconómico medio-medio a pobreza relativa. En cuanto al nivel socioeconómico no se observó una tendencia de los casos que presentaron mayor prevalencia de colonización por EGB, ya que fue desde nivel medio-alto a pobreza relativa. En un estudio realizado por Ocampo (2000), la colonización por EGB fue significativamente mayor entre los grupos más pobres. En comparación a los resultados observados en esta investigación, se encontró que ninguna de las mujeres positivas para EGB mostró similitud respecto al nivel socioeconómico.

Se evaluó si existía en las mujeres embarazadas muestreadas alguna enfermedad heredofamilia, y más del 50% (54.1%) presentaban antecedentes heredofamiliares patológicos. En las mujeres colonizadas por EGB, solamente estuvo presente el caso de hipotensión en el padre de la paciente.

En su mayoría, las mujeres embarazadas se encontraban en su 1ª o 2ª gestación (68.7%), la mayoría sin parto previo (41.2%). Así mismo, se encontró que en su mayoría las mujeres tenían infecciones previas o actuales que resultaron en porcentajes muy similares, en 30.4% y 29.4%, respectivamente. Los resultados obtenidos concuerdan con

los reportados en Nicaragua (Dubón *et al.*, 2007), en México (Ocampo *et al.*, 2000) y en Venezuela (Panza, 2003), los cuales reportaron cultivos positivos con mayor frecuencia en pacientes primigestas con valores del 55%, 40% y 37.5%, respectivamente.

En su mayoría las mujeres estudiadas eran portadoras del grupo sanguíneo O+ (67.7%), que de igual manera las mujeres colonizadas por EGB pertenecían en su totalidad a este grupo. Por último, la mayoría presentaron algún tipo de enfermedad, como obesidad (35%), diabetes gestacional (24.5%) y diabetes mellitus tipo 2 (3.9%). Aquellas positivas para EGB tuvieron algún padecimiento de diabetes, dos de ellas con diabetes gestacional y una de ellas diabetes mellitus tipo 2. Chaiwarith *et al.* (2011) menciona que la diabetes mellitus, probablemente debido a su asociación con la disfunción leucocitaria, es la principal enfermedad crónica asociada con infección por EGB.

Algunas limitaciones de nuestro estudio incluyen las siguientes: (1) su validez externa porque limitamos nuestros hallazgos a una centro de atención en el estado; y (2) el tamaño pequeño de la muestra para el estudio. En la actualidad, en países en donde la morbimortalidad causada por *Streptococcus agalactiae* es mayor, se están desarrollando campañas masivas de educación y medidas profilácticas adicionales durante el parto para disminuir la tasa de infección neonatal y de complicaciones puerperales. En el noreste de México, aún no existe un protocolo que promueva las normas necesarias para la detección de EGB en mujeres embarazadas, ya que esto evitaría consecuencias en la mujeres y en los recién nacidos, tales como: sepsis neonatal, neumonía, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, celulitis, endocarditis y epiglotis. Ello hace que solamente una mínima parte de las embarazadas llegue al parto conociendo si son o no portadoras de este microorganismo. Es por ello la importancia de las pruebas de detección, ya que permitirían la identificación oportuna de este microorganismo para decidir o no la administración de profilaxis intraparto. El conocimiento obtenido, una vez que se complete una muestra mayor, debe tener impacto en la toma de decisiones clínicas, sobre todo en lo que respecta a la realización o no de la búsqueda intencionada de colonización por EGB en toda mujer embarazada o sólo en aquellas con factores de riesgo perinatal, así como en cuanto al uso o no de quimioprofilaxis intraparto en México. Mientras tanto, otros factores posiblemente

relacionados con el comportamiento epidemiológico y clínico de la infección perinatal por EGB deben seguir siendo estudiados.

10. CONCLUSIONES

- El presente estudio constituye uno de los primeros esfuerzos para evaluar la prevalencia de colonización materna de EGB en el Noreste de México.

- Las mujeres embarazadas en Nuevo León poseen una baja colonización por EGB en nuestro muestreo. Colonización materna por EGB de 2.9% y colonización neonatal de 0%.
- Los serotipos identificados en nuestro estudio fueron Ia/Ib y IV, que aunque considerados como causantes de enfermedades en el neonato, no hubo casos.
- En su mayoría son mujeres jóvenes (edad promedio 21 años) en su 1ª o 2ª gestación, la mayoría sin parto previo y con obesidad o diabetes (52.7%).
- Aproximadamente el 30% de las pacientes presentaron infecciones previas o actuales y más de la mitad (54%) presentaron algún antecedente de enfermedad heredofamiliar.
- No hubo ningún caso de transmisión materno-infantil y, por ende, ningún recién nacido que desarrollara la enfermedad.
- Aunque se desconoce con precisión el comportamiento de la infección, debido al tamaño de la muestra, se sugiere continuar con la estrategia basada en la detección bacteriológica, puesto que la presencia de colonización por EGB constituye una fuente de infección en las mujeres gestantes y constituye también un factor de riesgo para los recién nacidos.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Andrews JL, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV. 2000. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection:

antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 183:859-862.

- Baker CJ, Barrett FF. 1974. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 230:1158–1160.
- Baker CJ y Edwards MS. 2003. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 88:375-378.
- Baker CJBF, Gordon RC, Yow MD. 1973. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 82(4):724–729.
- Baker CJ, Kasper DL. 1976. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 294:753–756.
- Baker CJ, Kasper DL, Tager I, Paredes A, Alpert S, McCormack WM. 1977. Quantitative determination of antibody to capsular polysaccharide in infection with type III strains of group B *Streptococcus*. *J Clin Invest* 59:810–818.
- Barton LLFR, Lins R. 1973. Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 82(4):719–723.
- Bisharat N, Crook DW, Leigh J, Harding RM, Ward PN, Coffey TJ. 2004. Hyperinvasive neonatal group B streptococcus has arisen from a bovine ancestor. *J Clin Microbiol* 42:2161–7.
- Bohnsack JF, Whiting A, Gottschalk M, Dunn DM, Weiss R, Azimi PH. 2008. Population structure of invasive and colonizing strains of *Streptococcus agalactiae* from neonates of six U.S. Academic Centers from 1995 to 1999. *J Clin Microbiol* 46:1285–1291.
- Boyer KM, Gotoff SP. 1985. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 35:267–280.
- Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, Persson K, Polberger S. 1988. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J Infect* 17:201–4.
- Castañeda B. 2009. Frecuencia de Colonización por Estreptococo del grupo B y las características clínicas epidemiológicas en gestantes con rotura prematura de membranas sin signos de infección. Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda". Barquisimeto: Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias de la Salud) 68p.

- Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, [Online] Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs09.pdf>
- Chaiwarith R, Jullaket W, Bunchoo M, Nuntachit N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. 2011. *Streptococcus agalactiae* in adults at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. BMC Infect Dis. 11(1):149.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. M2-A9 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th Informational Supplement. CLSI document M100-S17.
- Cortés H. 2005. Prevención de la infección neonatal por Estreptococo del grupo B ¿Es necesaria en nuestro medio? Rev Colomb Obstet Ginecol. 56(3):231- 238.
- Costa AL, Lamy Filho F, Chein MB, Brito LM, Lamy ZC, Andrade KL. 2008. Prevalência de colonização por estreptococos do grupo B em gestantes atendidas em maternida de pública da região Nordeste do Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet. 30(6):274- 80.
- de Lourdes Collado M, Kretschmer RR, Becker I, *et al.* 1981. Colonization of Mexican pregnant women with group B Streptococcus. J Infect Dis 143:134.
- Deutscher M, Lewis M, Zell ER, Taylor Jr TH, Van Beneden C, Schrag S, *et al.* 2011. Incidence and severity of invasive Streptococcus pneumoniae, group A Streptococcus, and group B Streptococcus infections among pregnant and postpartum women. Clin Infect Dis 253:114–123.
- Diedrick MJ, Flores AE, Hillier SL, Creti R, Ferrieri P. 2010. Clonal analysis of colonizing group B *Streptococcus*, serotype IV, an emerging pathogen in the United States. J Clin Microbiol 48:3100–3104. 10.1128/JCM.00277-10

- Altamirano N, Socorro M, de Jesús T. 2008. Estreptococo del grupo B en mujeres embarazadas atendidas en el Centro de Salud Primero de Mayo. Abril-Agosto 2002, León : Editorial Universitaria, Vol. 2, págs. 29-32.
- Easmon CS, Hastings MJ, Clare AJ, Bloxham B, Marwood R, Rivers RP. 1981. Nosocomial transmission of group B streptococci. Br Med J 283:459–461.
- Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S. 2012. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet 379:547–556.
- Edwards MS, Nizet V. 2011. Group B streptococcal infections. In: Infectious diseases of the fetus and newborn. 7a Edición, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 419-469.
- Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. 1964. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. N Engl J Med 271:1221–1228.
- Elliott J, Facklam R, Richter C. 1990. Whole-cell protein patterns of nonhemolytic group B, type Ib, streptococci isolated from humans, mice, cattle, frogs, and fish. Journal of Clinical Microbiology 28: 628-630.
- Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A. 2010. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. Pediatrics 126:631–638.
- Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, Flores A. 2013. Serotype IV and invasive group B *Streptococcus* disease in neonates, Minnesota, USA, 2000-2010. Emerg Infect Dis 19:551–558.
- Fleming KE, Bohnsack JF, Palacios GC, Takahashi S, Adderson EE. 2004. Equivalence of high-virulence clonotypes of serotype III group B *Streptococcus agalactiae* (GBS). J Med Microbiol 53:505-508.
- Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB. 2006. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. Pediatrics 117:1139–45.

- Fry RM. 1938. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. *Lancet* 1:199–201.
- Gil EG, Rodríguez MC, Bartolomé R, *et al.* 1999. Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 37:2648–51.
- González A, Ortiz-Zaragoza MC, Madrigal HG. 2004. Colonización por *Streptococcus* grupo B en mujeres de un centro de atención primaria de la ciudad de México. *ArchMedFam* 6:44-47.
- Hannoun A, Shehab M, Khairallah MT. 2009. Correlation between group B streptococcal genotypes, their antimicrobial resistance profiles, and virulence genes among pregnant women in Lebanon. *Int J Microbiol* 2009:1-6.
- Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. 2009. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child* 94:674–80.
- Hood M, Janney A, Dameron G. 1961. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 82:809–818.
- Jones N, Oliver KA, Barry J, Harding RM, Bisharat N, Spratt BG. 2006. Enhanced invasiveness of bovine-derived neonatal sequence type 17 group B streptococcus is independent of capsular serotype. *Clin Infect Dis* 42:915–924.
- Kalliola S, Vuopio-Varkila J, Takala AK, Eskola J. 1999. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study. *Pediatr Infect Dis J* 18:806–810.
- Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, Lazer T, Press F, Wiznitzer A. 2012. Bacteruria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25:1983–1986.
- Kotiw M, Zhang GW, Daggard G, Reiss-Levy E, Tapsall JW, Numa A. 2003. Late-onset and recurrent neonatal Group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol* 6:251–266.

- Kunze M, Ziegler A, Fluegge K, Hentschel R, Proempeler H, Berner R. 2011. Colonization, serotypes and transmission rates of group B streptococci in pregnant women and their infants born at a single University Center in Germany. *J Perinat Med* 39:417–22.
- Lam O. 1999. Incidencia de Estreptococo beta hemolítico del grupo “B” o *Streptococcus agalactiae* vaginal en embarazadas. Quetzaltenango: Centro Universitario de Occidente, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 44p.
- Lancefield RC, Hare R. 1935. The serological differentiation of pathogenic and non- pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 61:335–49.
- Larsen JW, Sever JL. 2008. Group B streptococcus and pregnancy: a review. *Am J ObstetGynecol* 198:440-448.
- Lin FY, Weisman LE, Azimi PH, Philips 3rd JB, Clark P, Regan J. 2004. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis* 190:928–934.
- Lin FY, Weisman LE, Troendle J, Adams K. 2003. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease. *J Infect Dis* 188:267–271.
- Lin FY, Philips 3rd JB, Azimi PH, Weisman LE, Clark P, Rhoads GG. 2001. Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B *Streptococcus* type Ia: a multicenter, seroepidemiology study. *J Infect Dis* 184:1022–1028.
- Mattingly SJ, Eskew EK. 1993. Temperature sensitivity of fructose-1,6-biphosphate aldolase accounts for the inability of the high-virulence clone of *Streptococcus agalactiae* to grow at 40°C. *Curr Microbiol* 26:147–150.
- Mattingly SJ, Maurer JJ, Eskew EK, Cox F. 1990. Identification of a high-virulence clone of serotype III *Streptococcus agalactiae* by growth characteristics at 40°C. *J Clin Microbiol* 28:1676–1677.

- Money DM, Dobson S, and the Infectious Diseases Committee. 2004. The prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease. *J ObstetGynaecol Can* 26:826-832.
- Musser JM, Mattingly SJ, Quentin R. 1989. Identification of a high-virulence clone of type III *Streptococcus agalactiae* (group B Streptococcus) causing invasive neonatal disease. *ProcNatlAcadSci USA* 86:4731–4735
- Neto MT. 2008. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 93(2):90–93.
- Nocard N, Mollereau R. 1887. Sur une mammite contagieuse des vaches laitieres. *Ann Inst Pasteur* 1:109.
- Noya FJ, Rench MA, Metzger TG, Colman G, Naidoo J, Baker CJ. 1987. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 155:1135–1144.
- Ocampo M, Sánchez H, Nazar A. 2000. Factores asociados a la colonización por Streptococcus del grupo B en mujeres embarazadas de Los Altos, Chiapas. *Salud Pública de México* 42(5):413-421.
- Oddie S, Embleton ND. 2002. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case–control study. *BMJ* 325:308.
- Ohlsson A, Shah VS. 2013. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007467.
- Ovalles A, *et al.* 2002. Infección vaginal y tratamiento de Estreptococos grupo B en embarazadas con factores universales de riesgo de infección. Resultados neonatales y factores de riesgo de infección neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 67:467-475.
- Palacios-Saucedo GC. 2009. Neumonía por Estreptococo del grupo B. *Infecciones Respiratorias en Pediatría*. McGraw-Hill Interamericana Editores, México, pp. 352-358.
- Palacios GC, Caltenco R, Torres J, Tapia R, Muñoz O, Solorzano F. 2002. Exposición a estreptococo del grupo B en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud PubMex* 44:50-56.

- Palacios GC, Eskew EK, Solorzano F, Mattingly SJ. 1997. Decreased capacity for type-specific-antigen synthesis accounts for high prevalence of nontypeable strains of group B streptococci in Mexico. *J Clin Microbiol* 35:2923-2926.
- Palacios GC, Eskew EK, Solorzano F, Mattingly SJ. 1999. Identification of the high-virulence clone of group B streptococci in Mexican isolates by growth characteristics at 40°C. *Curr Microbiol* 38:126-131.
- Palacios GC, González MN, Beltrán M, Arredondo JL, Torres J, Solórzano F. 2005. Serotypes of 286 group B streptococci isolated from asymptomatic carriers and invasive disease cases in Mexico. *Rev Latinoam Microbiol* 47:21-24.
- Palacios GC, González MN, Beltrán M, Arredondo JL, Torres J, Solórzano F. 2007. High-virulence clone of group B streptococci unable to grow at high temperature is present in serotypes other than type III. *Curr Microbiol* 54:42-47.
- Palacios GC, Timmons BC, Eskew EK, Solorzano F, Mattingly SJ. 2003. Identification of high-virulence clone of group B streptococci by using a probe containing a putative aldolase gene. *Curr Microbiol* 47:319-322.
- Palmeiro JK, Dalla-Costa LM, Fracalanza SEL, Botelho ACN, Nogueira KS, Scheffer MC, Torres ARLS, Carvalho NS, Cogo LL, Madeira HMF. 2010. Phenotypic and genotypic characterization of group B streptococcal isolates in southern Brazil. *J Clin Microbiol* 12:4397-4403.
- Panza, N. 2005. Frecuencia de colonización recuencia de colonización vaginal y anorrectal de estreptococo beta hemolítico del grupo b en gestantes con amenaza de parto pretérmino. hospital central universitario "Dr. Antonio María Pineda" Barquisimeto, 2003 - 2004. Barquisimeto : s.n.
- Parry S, Strauss 3rd JF. 1998. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 338:663–70.
- Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon Jr HC. 1979. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 95:437–43.
- Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jorgensen C, Persson PH. 1985. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 17(2):195–199.

- Phares CR, Lynfield R, Farley M, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. 2008. Epidemiology of invasive group B Streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 299:2056-2065.
- Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. 1995. Enhanced antenatal detection of group B streptococcus colonization. *Obstet Gynecol.* 85:437-9. 27.
- Quentin R, Huet H, Wang FS, Geslin P, Goudeau A, Selander RK. 1995. Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: identification of multiple virulent clone families that cause invasive neonatal disease. *J Clin Microbiol* 33:2576-2581.
- Reyna-Figueroa J, Ortiz-Ibarra F, Esteves-Jaramillo A, Casanova-Roman G. 2007. Colonización materna por *Streptococcus* del grupo B en México: estimación de la prevalencia basada en la revisión bibliográfica. *GinecolObstetMex* 75:399-403.
- Reyna-Figueroa, J. Ortiz-Ibarra, F. Beltrán-Zúñiga, M. Villeda-Gabriel, G. Limón-Rojas, A. 2005. Riesgo de infección neonatal temprana en recién nacidos hijos de mujeres embarazadas colonizadas con *Streptococcus agalactiae* serotipo III. *Revista de Enfermedades Infecciosas* 18:73.
- Reyna Figueroa J, Ortíz Ibarra F, Esteves Jaramillo A, Casanova Roman G. 2007. Colonización materna por *Streptococcus* del grupo B en México: estimación de la prevalencia basada en la revisión bibliográfica. *Ginecol Obstet Mex.* 75:399-403.
- Reyna-Figueroa J, Ortiz-Ibarra FJ, Pérez-Antonio B, Navarro-Godinez S, Casanova-Roman G, García-Carrillo LE. 2008. Quimioprofilaxis para evitar la colonización materna por estreptococo grupo B. Consecuencias de no adoptar la recomendación internacional. *Salud Publica Mex.* 50:155-161.
- Rick AM, Aguilar A, Cortes, R, Gordillo R, Gordillo R, Melgar M, Samayoa G, Frank D. 2017. Group B Streptococci Colonization in Pregnant Guatemalan Women: Prevalence, Risk Factors, and Vaginal Microbiome. *Open Forum Infect Dis* 4 (1).

- Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A. 2012. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:2097-2104.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. 2012. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, pp.1-52 (ISBN 978-84-615-8044-6).
- Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Opinión de Expertos sobre Infecciones Congénitas y Perinatales (ICP) SLIPE- 2014. Disponible en: <http://www.slipe.org/informesAcademicos.asp>. Consultado: 10-Marzo-2015.
- Skoff TH, Farley MM, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Gershman K, Harrison H, Lynfield R, Mohle, J, Zansky S, Albanese BA, Stefonek K, Zell ER, Jackson D, Thompson T, Schrag SJ. 2009. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007. *Clin Infect Dis* 49:85–92. 10.1086/599369.
- Solórzano-Santos F, Echaniz-Aviles G, Conde-Gonzalez CJ, Calderon-Jaimes E, Arredondo-García JL, Beltran-Zuñiga M. 1989. Cervicovaginal infection with group B Streptococci among pregnant Mexican women. *J Infect Dis* 159:1003–1004.
- Solórzano-Santos F, Diaz-Ramos RD, Arredondo-García JL. 1990. Diseases caused by group B *Streptococcus* in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 9:66.
- Solórzano-Santos F, Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra F, Díaz-Ramos RD, Cázares-Ortiz M, Echániz-Avilés G. 1990. *Streptococcus* del grupo B en la etiología de la infección neonatal. *Bol MedHospInfantMex* 47:146-152.
- Soo Y, Srinivasan U, Kwan-Young O. 2010. Changing molecular epidemiology of group B *Streptococcus* in Korea. *J Korean Med Sci* 25:817-823.

- Suara RO, Adegbola RA, Mulholland EK, Greenwood BM, Baker CJ. 1998. Seroprevalence of antibodies to group B streptococcal polysaccharides in Gambian mothers and their newborns. *J Natl Med Assoc* 90:109–114.
- Schuchat A. 1999. Group B streptococcus. *Lancet* 353:51–6.
- Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B. 1990. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 162:672–677.
- Takahashi S, Detrick S, Whiting AA. 2002. Correlation of phylogenetic lineages of group B streptococci, identified by analysis of restriction-digest patterns of genomic DNA with *infB* alleles and mobile genetic elements. *J Infect Dis* 186:1034-1038.
- Tamariz J *et al.* 2004. Colonización vaginal y anorectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered* 15(3):144-150.
- Teatero S, McGeer A, Low DE, Li A, Demczuk W, Martin I, Fittipaldi N. 2014. Characterization of invasive group B *Streptococcus* from the greater Toronto area, Canada. *J Clin Microbiol* 52:1441–1447.
- Tyrrell GJ, Senzilet LD, Spika JS, Kertesz DA, Alagaratnam M, Lovgren M, Talbot JA. 2000. Invasive disease due to group B streptococcal infection in adults: results from a Canadian, population-based, active laboratory surveillance study—1996. Sentinel Health Unit Surveillance System site coordinators. *J Infect Dis* 182:168–17
- Turner C, Turner P, Po L, Maner N, De Zoysa A, Afshar B, *et al.* 2012. Group B streptococcal carriage, serotype distribution and antibiotic susceptibilities in pregnant women at the time of delivery in a refugee population on the Thai–Myanmar border. *BMC Infect Dis* 12:34.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. 2010. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 59:1–36.
- Verani JR, Schrag SJ. 2010. Group B streptococcal disease in infants: progress in

pre-vention and continued challenges. Clin Perinatol 37:375–92.

- Villaseñor-Sierra A, Morales-Velázquez P, Palacios-Saucedo G, Solórzano-Santos F. 2004. Prevalencia de *Streptococcus agalactiae* del serotipo III en embarazadas. GinecolObstetMex 72:103-108.
- Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, Arnold E, Warner M, Heath PT. 2004. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. Clin Infect Dis 38:1203–1208.
- Whitney CG, Daly S, Limpongsanurak S, *et al.* 2004. The international infections in pregnancy study: group B streptococcal colonization in pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med 15:267–74. 28.
- Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML. 2000. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. Clin Infect Dis 30:276–281.
- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. 1992. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR CDC Surveill Summ 41:25–32.

12. ANEXO 1

12.1 Consentimiento informado del paciente a investigar (Adulto)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)



mujeres embarazadas deben ser estudiadas para detectar esta bacteria, y si se justifica o no la administración de antibióticos a ellas en caso de detectarla.

Posibles riesgos y molestias: Puede sentir molestia cuando se le tome la muestra de la entrada de su vagina y de alrededor de su ano. Puede haber una molestia cuando se le tome la muestra de sangre y es posible la formación de un moretón en el sitio donde se le tome la muestra. Los investigadores harán todo lo posible por minimizar estos riesgos y molestias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: 1) Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra. 2) Se podrá identificar de manera temprana si usted tiene la bacteria *Estreptococo del grupo B*, y si se detecta en usted, una vez que dé a luz se le estará solicitando su consentimiento si usted lo permite para que también se busque esta bacteria en su hijo. 3) Si se detecta *Estreptococo del grupo B* en usted, se informará de manera inmediata a su médico tratante. Además usted estará bajo vigilancia clínica estrecha por un médico especialista en mujeres embarazadas para detectar de manera temprana si desarrolla o no enfermedad por esta bacteria y así iniciar tratamiento rápido y oportuno. 4) Si durante la vigilancia clínica usted presenta síntomas que sugieran infección por esta bacteria, se realizarán de manera inmediata todos los estudios de laboratorio y de rayos X necesarios, y se iniciará también de manera inmediata tratamiento con los antibióticos adecuados.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Durante el transcurso de este estudio le informaremos de cualquier hallazgo nuevo, sea bueno o malo, que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio sólo si usted lo permite.

Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que usted tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en este estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que como derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto modifique de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: Para garantizar su privacidad, la información que usted nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla, como nombre, teléfono y dirección, será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos y de laboratorio y rayos X obtenidos en esta investigación. El equipo de investigadores y los médicos de la UMAE No. 23 que están a cargo de su atención médica sabrán que usted está participando en este estudio. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida y ocultada, por lo que le asignaremos un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Debido a que en este estudio se le tomarán a usted muestras de material biológico, como las muestras para cultivo de la bacteria *Estreptococo del grupo B* y muestra de sangre para estudio de genes [herencia], usted debe decidir si autoriza o no la toma de dichas muestras, y si autoriza la toma de las muestras usted debe decidir si autoriza el uso de las mismas sólo para los fines de este estudio o si autoriza su empleo para este estudio y estudios posteriores. Estas muestras corresponden a la bacteria *Estreptococo del grupo B* si es encontrada en usted. Si usted autoriza el uso de dicha bacteria para estudios posteriores, los investigadores guardarán la bacteria durante cinco años para realizar diversos estudios microbiológicos y genéticos con dicha bacteria. Siéntase libre de tomar la decisión que considere mejor para usted. **Por favor marque con una X una de las opciones que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que usted decida):**

No autorizo que se tomen las muestras.

Sí autorizo que se tomen las muestras para este estudio.

Sí autorizo que se tomen las muestras para este estudio y su empleo para estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable y colaboradores: En caso de que usted o su esposo tengan alguna duda acerca del estudio en el que se encuentra participando o sobre sus derechos o trato que debe estar o está recibiendo, o sobre el sitio al cual debe dirigirse en caso de requerir atención médica, comunicarse de lunes a viernes de 7:30 a 14:00 horas con los investigadores Dr. Amílcar Caballero Trejo o Dra. Evangelina Briones Lara al teléfono (01-81) 8371-4100 ext. 41713 o con el Investigador Responsable Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo al teléfono (01-81) 8371-4100 ext. 41315, o con el Médico que fue encargado de obtener el Consentimiento Informado Dr. _____, al teléfono _____, o bien puede dirigirse a cualquiera de los siguientes correos electrónicos: dramilcabcaballero@hotmail.com o evangelina.briones@imss.gob.mx o gerardo.palacios@imss.gob.mx



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante en esta investigación podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono 01 (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado: Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído o alguien me ha leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato doy libremente mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Paciente Participante

Nombre, firma, dirección y teléfono

Esposo o Compañero

Nombre, firma, dirección y teléfono

**Nombre y firma del encargado
de obtener el consentimiento informado**

Testigo 1

Nombre, firma, dirección y teléfono
Relación con el paciente (familiar, amigo, conocido, etc.)

Testigo 2

Nombre, firma, dirección y teléfono
Relación con el paciente (familiar, amigo, conocido, etc.)

Clave: 2810-009-014

Clave: 2810-003-002

12.2 Consentimiento informado del paciente a investigar (Neonato)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: "Epidemiología clínica y molecular de la infección perinatal por *Streptococo* grupo B en una unidad médica de tercer nivel de atención del Noreste de México"

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y fecha: ___ / ___ / ____.

Número de registro: _____.

Justificación y objetivo del estudio: Le estamos invitando para que su recién nacido participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Ignacio Morones Prieto" (UMAE 23) del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, el cual tiene como propósito evaluar diversas características clínicas de su recién nacido, de la bacteria y relacionadas con la herencia de la infección causada durante el embarazo y el nacimiento por *Streptococo* del grupo B (EGB), una bacteria que puede infectar a la mujer embarazada y a su recién nacido. Se le hace esta invitación debido a que a usted se le detectó esta bacteria y, al igual que usted, a otras pacientes de la UMAE No. 23 a las que se les haya detectado esta bacteria se les extenderá la invitación para que sus recién nacidos participen en este estudio si así lo desean.

Se solicita su autorización para buscar la presencia de esta bacteria en su recién nacido, para así evaluar qué tan frecuentemente y cómo se transmite a los recién nacidos, así como evaluar que factores podrían estar condicionando que unas mujeres la transmitan o no a sus recién nacidos y le causen o no enfermedad.

La autorización para la participación de su recién nacido en este estudio es completamente voluntaria, depende sólo de usted y del padre de su hijo. Por favor, lean usted y el padre de su hijo a detalle y detenidamente la información que le estamos proporcionando y hagan todas las preguntas que les parezcan necesarias antes de decidir si desean o no autorizar la participación de su recién nacido en este estudio.

Procedimientos: Si ustedes aceptan que su recién nacido participe en este estudio de investigación, a su recién nacido se le tomará una muestra con un aplicador de algodón o "cotonete" de la garganta, de alrededor del ombligo y de alrededor del ano para determinar si tiene la bacteria EGB, la cual a usted se le detectó antes. Si se detecta esta bacteria en su recién nacido, se dará aviso de esto de manera inmediata al médico tratante y su hijo será seguido de manera estrecha por un Infectólogo Pediatra durante tres meses, con visitas cada mes o antes si es necesario, además de contacto telefónico o por otros medios, para vigilarlo clínicamente. En este caso, sólo si a su hijo se le detectó la bacteria *Streptococo* del grupo B, usted y el padre de su hijo serán instruidos, utilizando un lenguaje sencillo, para la vigilancia de los datos clínicos que pueden sugerir infección por EGB. Ustedes vigilarán si su hijo presenta calentura o que se sienta frío, que esté irritable o que reaccione poco a los estímulos, que no quiera comer o tenga vómito, que tenga pausas prolongadas para respirar, que respire agitado, que se le hundan las costillas o se le abran mucho las narices al respirar, que su piel se le torne azul o con aspecto de un piso de mármol, que la mollera se le abombe, que tenga convulsiones, o que deje de mover alguna parte de su cuerpo. Si se detecta cualquiera de estas manifestaciones llevarán a su hijo inmediatamente a evaluación clínica al Servicio de Infectología en el 6° Piso de la UMAE 23 con el Dr. Amílcar Caballero Trejo. Si en base a los datos clínicos el médico sospecha que su hijo tenga infección por EGB, se realizarán de manera inmediata los estudios clínicos, de laboratorio y/o de rayos X necesarios, y se iniciará inmediatamente el tratamiento específico contra dicha bacteria, como a continuación se detalla. Los exámenes de laboratorio incluirían examen de glóbulos rojos y blancos de la sangre, estudios para evaluar si el cuerpo de su hijo está respondiendo a la infección, pruebas de sangre para valorar su azúcar y el funcionamiento de su riñón e hígado, examen de la orina, y una punción en su espalda para obtener una muestra del líquido de su médula espinal. En caso de requerirse se le tomarían también estudios de rayos X, como una radiografía de tórax y un ultrasonido a través de su mollera. También se le realizarían los estudios microbiológicos pertinentes, que incluirían cultivos de sangre, cultivo de orina, cultivo del líquido obtenido de su espalda, y dependiendo de la sospecha clínica cultivo de las flemas de la garganta o bronquios. Además se iniciaría, también de manera inmediata, el tratamiento específico contra la bacteria EGB indicado por el Infectólogo Pediatra y que consistiría, entre otras cosas, de la administración de antibióticos como cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina, amikacina, gentamicina u otros, los cuales serían administrados a las dosis pediátricas recomendadas para la edad y peso de su hijo.



Si usted autoriza la participación de su hijo en esta investigación, usted también autoriza que los resultados obtenidos sean registrados en una base de datos para los propósitos de este estudio: Conocer la frecuencia con la que esta bacteria es transmitida de la mujer embarazada a su recién nacido y conocer si existen características de la mujer embarazada, del embarazo, del parto y del Estreptococo del grupo B que se relacionen con la presencia de esta bacteria y con su paso al recién nacido y el desarrollo de enfermedad. Esto en un futuro podría ayudar a los médicos a establecer si todas las mujeres embarazadas deben ser estudiadas para detectar esta bacteria, y si se justifica o no la administración de tratamiento antibiótico a ella y a su recién nacido.

Posibles riesgos y molestias: Si usted autoriza la participación de su hijo en esta investigación, su hijo puede sentir molestia al tomarle la muestra con el aplicador de algodón o "cotonete" en la garganta, alrededor del ombligo y alrededor de su ano. Los investigadores harán todo lo posible por minimizar estos riesgos y molestias.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: 1) Usted no recibirá ninguna remuneración económica al autorizar la participación de su recién nacido en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra. 2) En el momento en el que se detectó EGB en usted se informó inmediatamente al médico responsable de su tratamiento. De la misma manera, si usted da su consentimiento para que su hijo participe en esta investigación, y a su hijo se le detecta la bacteria EGB se informará inmediatamente al médico responsable, quién junto con uno de los investigadores participantes Infectólogo Pediatra iniciarán la vigilancia clínica estrecha de su hijo. 3) Si se detecta EGB en su recién nacido, éste estará en vigilancia clínica estrecha para detectar de manera temprana si desarrolla o no enfermedad por esta bacteria y así iniciar tratamiento rápido y oportuno. 4) Si durante la vigilancia clínica su recién nacido presenta síntomas que sugieran infección por EGB, se realizarán de manera inmediata todos los estudios de laboratorio y de rayos X necesarios, y se iniciará también de manera inmediata tratamiento con los antibióticos adecuados.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Durante el transcurso de este estudio le informaremos de cualquier hallazgo nuevo, sea bueno o malo, que sea importante para la decisión de que su hijo participe o continúe participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por la participación de su hijo en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre la participación de su hijo en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para que su hijo siga participando en este estudio sólo si usted lo permite.

Participación o retiro: El consentimiento para la participación de su hijo en este estudio es completamente voluntario. Si usted decide que su hijo no participe, su hijo seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que usted y él tienen derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted decide que su hijo no participe en este estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que como derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio usted da su consentimiento para que su hijo participe en el estudio y posteriormente cambia de opinión, su hijo puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto modifique de ninguna manera los beneficios que usted y su recién nacido tienen como derechohabientes del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: Para garantizar su privacidad, la información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla a usted y a su hijo, como nombre, teléfono y dirección, será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de los estudios clínicos, de laboratorio y rayos X obtenidos en esta investigación. Los investigadores y los médicos de la UMAE No. 23 que están a cargo de la atención médica de usted y su hijo, sabrán que usted está participando en este estudio. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida y ocultada, por lo que le asignaremos un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Debido a que en este estudio se le tomarán a su hijo muestras de material biológico, como las muestras para cultivo de la bacteria Estreptococo del grupo B, usted debe decidir si autoriza o no la toma de dichas muestras, y si autoriza la toma de las muestras usted debe decidir si autoriza el uso de las mismas sólo para los fines de este estudio o si autoriza su empleo para este estudio y estudios posteriores. Estas muestras corresponden a la bacteria Estreptococo del grupo B si es encontrada en su hijo. Si usted autoriza el uso de dicha bacteria para estudios posteriores, los investigadores guardaran la bacteria durante cinco años para realizar diversos estudios microbiológicos y genéticos con dicha bacteria. Siéntase libre de tomar la decisión que considere mejor para usted. **Por favor marque con una X una de las opciones que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que usted decida):**

No autorizo que se tomen las muestras.

Sí autorizo que se tomen las muestras solo para este estudio.

Sí autorizo que se tomen las muestras para este estudio y su empleo para estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable y colaboradores: En caso de que usted o el padre de su hijo tengan alguna duda acerca del estudio en el que su hijo se encuentra participando o sobre sus derechos o trato que debe o está recibiendo, o sobre el sitio



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

al cual debe dirigirse en caso de requerir atención médica, comunicarse de lunes a viernes de 7:30 a 14:00 horas con los investigadores Dr. Amílcar Caballero Trejo o Dra. Evangelina Briones Lara al teléfono (01-81) 83-71-41-00 ext. 41713 o con el Investigador Responsable Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo al teléfono (01-81) 83-71-41-00 ext. 41315, o con el Médico que fue encargado de obtener el consentimiento informado Dr. _____, al teléfono _____, o bien puede dirigirse a cualquiera de los siguientes correos electrónicos: dramilcabcaballero@hotmail.com o evangelina.briones@imss.gob.mx o gerardo.palacios@imss.gob.mx.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos o los derechos de su hijo como participantes en esta investigación podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono 01 (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado: Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído o alguien me ha leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

12.3 Formato de recolección de datos

Instituto Mexicano del Seguro Social
 UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 23

Fiebre: Si () No () Grados: _____
 Ruptura prematura de membranas: Si () No () Tiempo de ruptura de membranas: _____ horas
Título del proyecto de investigación: Epidemiología clínica y molecular de la infección perinatal por *Streptococo* grupo B en una
 Unidad de atención del noreste de México

Diabetes tipo 2: Si () No () Diabetes gestacional: Si () No ()
Datos de la mujer embarazada:
 Obesidad: Si () No () IMC: _____ kg/m²
 Nombre: Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____ Nombres (s) _____
 Glucosa: _____ mg/dl
 Edad: _____ años Afiliación: _____
 Hemoglobina: _____ %
 Dirección: Calle y No. _____ Colonia _____
 Tricéridos: _____ mg/dl
 Municipio _____ Estado _____
 HDL: _____ mg/dl
 Teléfono: _____ mm/Hg Celular: _____
 Lugar de nacimiento de los abuelos: Municipio _____ Estado _____

Datos sobre factores genéticos:
Estrato socio-económico: Escala de Graffar-Méndez-Castellano
 Antecedentes en los progenitores de: Diabetes tipo 2 / Obesidad / Hipertensión Arterial ¿En quién? Madre / Padre / Ambos

Edad de los progenitores al momento del inicio: Madre: _____ años Padre: _____ años
 Lugar de nacimiento de los abuelos: Abuelo P. _____ Abuelo M. _____
 Grupo ABO: _____ Rh: Familia HLA: _____

Colonizada por estreptococo del Grupo B: Profesión: _____
Características del EGB aislado (colonización materna): Serotipo: _____ Tipo clonal: _____ Síntesis de polisacárido _____ µg/dl

Datos del producto:
 Estado al nacer: _____
 Nombre: _____
 Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____
 Edad: _____ (días) Sexo: _____
 Edad gestacional: _____ semanas
 Asfisia al nacimiento: Si () No ()
 Apgar 1 a los 5 minutos: / _____

Colonizado por estreptococo del Grupo B: Fuente de infección: _____
Características del EGB aislado (colonización producto): Serotipo: _____ Tipo clonal: _____ Síntesis de polisacárido _____ µg/dl

Seguimiento:
 Fecha (dd/mm/aa): _____
 1ª Consulta: _____
 2ª Consulta: _____
 3ª Consulta: _____
 4ª Consulta: _____
 5ª Consulta: _____

Estrato	Total de Puntaje Obtenido
Estrato I /	4,5,6
Estrato II /	7,8,9
Estrato III /	10,11,12
Estrato IV /	13,14,15,16
Estrato V /	17,18,19,20

Estado del producto al final del seguimiento: _____

La mujer desarrolló enfermedad relacionada a EGB: Si () No () ¿Cuál?
Selección del resultado: Puntaje: _____

El RN desarrolló enfermedad grave relacionada a EGB: Si () No ()
 ¿Cuál? Meningitis () Neumonía () Sepsis () Otra ()
 ¿Cuándo (dd/mm/aa)? _____
 Edad de inicio de la enfermedad (días): _____ Resultado de la enfermedad: _____

¿Se aisló EGB? Si () No () ¿De dónde? Sangre _____ LCR _____ Otro _____
Características del EGB aislado (enfermedad producto): Serotipo: _____ Tipo clonal: _____ Síntesis de polisacárido _____ µg/dl

Observaciones: _____
 Corioamnionitis previa: Si () No ()
 Infecciones de vías urinarias previas: Si () No () ¿Cuántas por EGB? _____
 Infección por EGB en productos previos: Si () No () ¿Cuántos hijos con infección por EGB? _____

Datos gineobstétricos actuales:
 Corioamnionitis actual: Si () No ()
 Nombre del investigador: _____
 Infección de vías urinarias actual: Si () No () ¿Por EGB? Si () No () Se desconoce ()

12.4 Artículo no publicado, aceptado para publicación.

Gaceta Médica de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

FUNDADA EN 1864

www.anmm.org.mx



Inicio | Mensajes | Nuevo | Salir | Bienvenido: Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Mis artículos en proceso				
Código	Título	Estado	Fecha	Opciones
GMM/0351/13	Valores de referencia de triyodotironina total, tiroxina libre y tirotropina obtenidos por quimioluminiscencia en niños menores de 6 años del noreste de México	Rechazado	15-01-2014	 
GMM/2376/16	Infección perinatal por Estreptococo del grupo B: Panorama global, en América Latina y en México	Aprobado para publicación	28-06-2016	 

Artículo: Infección perinatal por Estreptococo del grupo B: Panorama global, en América Latina y en México.

Revista: Gaceta Médica de México

Fecha de aceptación: Junio 2016

RESUMEN BIOGRÁFICO

Talyha Itzel Hernández Hernández
Candidato para el Grado de
Maestría en Ciencias con Orientación en Inmunobiología

Tesis: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN PERINATAL POR ESTREPTOCOCO GRUPO B

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 5 de Febrero de 1990, hija de Humberto Hernández Landeros y Rosa Lilia Hernández Hernández.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido de Químico Bacteriólogo Parasitólogo en 2011.

Experiencia Profesional: Desarrollo virtual de curso en Epidemiología y Nutrición en Universidad Iberoamericana para el Desarrollo en 2015, Especialista de Producto en Endomédica desde marzo 2016.