

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA
Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“RELACIÓN DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y
LA INFECCIÓN UROGENITAL MATERNA CON LA SEPSIS
NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO
GUEVARA VELASCO. ESSALUD - CUSCO
2008 - 2010”**

TESIS

Presentada por:

Bach. NOÉ BÉJAR COLL CÁRDENAS

Para optar el Título Profesional de:

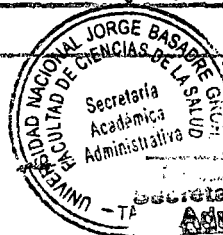
MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2011

Registro N° _____ Escuela: Medicina Humana
Bachiller: Noé Béjar Coll Cárdenas
Fecha de Sustentación: 06-04-2011
Aprobado por: Unanimidad Nota: 16
Calificativo: Bueno
Jurado: - Hgr. Elena Cachi Catani Vargas (Presidente)
- Més Luis David Vela Moscoso (miembro)
- Més Jacinto Bárcena Quintana (miembro)

Observaciones: _____



M Vargas
Secretario Académico
Administrativo

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN-TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“RELACIÓN DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y LA
INFECCIÓN UROGENITAL MATERNA CON LA SEPSIS
NEONATAL EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO
GUEVARA VELASCO. ESSALUD – CUSCO
2008 – 2010”**

TESIS

Presentada por:

BACH. NOÉ BÉJAR COLL CÁRDENAS

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobada por _____, ante el siguiente Jurado:



Mgr. Elena Cachicatari Vargas
Presidenta



Méd. Jacinto Bárcena Quintana
Miembro



Méd. Luis David Vela Moscoso
Miembro



Dr. Claudio Ramírez Atencio
Asesor

Dedicatoria

A mis padres Victoria y Claudio, a mi hermano quienes me brindaron su apoyo, comprensión, sacrificio y confianza incondicional en todos estos años de estudio, porque me enseñaron el camino correcto. A Alexis Javier por brindarme su amistad incondicional.

Agradecimientos

A Dios, por mantenerme vivo, por haberme guiado y orientado en este camino.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Doctor Claudio Ramírez Atencio por ser una excelente persona por preocuparse siempre por sus alumnos y aceptar incondicionalmente ser asesor de este trabajo.

CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
CONTENIDO	iv
INTRODUCCIÓN	vii

CAPÍTULO I

1.- DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema	1
1.1.1 Situación problemática	1
1.1.2 Formulación del problema	9
1.2 Justificación	9
1.3 Objetivos	10
1.3.1 Objetivo general	10
1.3.2 Objetivos específicos	10

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 Antecedentes del problema	14
2.1.1 Antecedentes internacionales	14
2.1.2 antecedentes nacionales	18
2.1.3 Antecedentes regionales	20
2.2 Marco teórico conceptual	22

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA	43
3.1 Diseño metodológico	43
3.2 población y muestra de estudio	43
3.3 Criterios de selección	45
3.3.1 criterios de inclusión	45
3.3.2 criterios de exclusión	46
3.4 técnicas de análisis e interpretación	46

3.5 Variables de estudio 47

3.6 Indicadores 47

CAPÍTULO IV

4.1- RESULTADOS 49

4.2 - DISCUSIÓN 66

Conclusiones 75

Recomendaciones 77

Referencias bibliográficas

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo. La epidemiología es pobre en las naciones del tercer mundo por lo que se cita con frecuencia datos de países desarrollados. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil recién nacidos (RN) vivos; 48% sucede en los menores de un año y 27% en el periodo neonatal. Cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente (98% en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematuridad y asfixia; las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis. El diagnóstico de infecciones en estancia hospitalaria es entre 33 y 66% de los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN). En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 % ¹.

En el Perú nacen alrededor de 35 mil niños por año, y las principales causas directas de muerte neonatal son complicaciones de asfixia e infecciones severas. La sepsis neonatal es la segunda causa de mortalidad con un 8.7%; es así mismo, la tercera causa de morbilidad en

¹ Coronell, W.; Pérez, C.; Guerrero, C.; Bustamante, H. (2009). Sepsis Neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.

este grupo de edad con una tasa de incidencia de 2.5 por cada mil RN vivos (OGEI-MINSA/2004) ². Además según UNICEF – Perú, la tasa de mortalidad infantil (< 1año) 2008 fue de 22 0/00 y la última tasa de mortalidad neonatal descrita (2004) fue de 11 0/00³. En Cusco, según un estudio descriptivo y retrospectivo en el Hospital Regional (2002-2006), se halló una incidencia de 12.89 por 1000 RN vivos⁴; las cifras no son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, con una incidencia entre 1,5 y 3,5 ‰, muy inferiores a las de los países empobrecidos. En realidad esto es sólo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y son tratados con antibióticos. En un estudio estadounidense sólo el 2,2 % de los recién nacidos chequeados para sepsis cumplió finalmente criterios de infección posible, probable o probada⁵.

² Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido: guía técnica / Ministerio de Salud. (2007). Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva – Lima: Ministerio de Salud.

³ http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/peru_statistics.html

⁴ Núñez Vela, P. (2007). “Factores de riesgo y criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital regional Cusco, 2002-2006” Tesis de pregrado. Facultad de Medicina Humana. UNSAAC.

⁵ López Sastre J.; Pérez Solís D. (2006). Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. 525-8.

CAPITULO I

1. DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Situación Problemática

La sepsis es la principal causa de muerte de los pacientes críticamente enfermos en los países en vías de desarrollo. La epidemiología es pobre en las naciones del tercer mundo por lo que se cita con frecuencia datos de países desarrollados. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil recién nacidos (RN) vivos; 48% sucede en los menores de un año y 27% en el periodo neonatal. Cinco millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal anualmente (98% en naciones tercermundistas), la mayoría de ellos por infecciones, prematurez y asfixia; las infecciones neonatales provocan alrededor de 1.6 millones de muertes neonatales, en su mayoría debido a sepsis y meningitis. El diagnóstico de infecciones en estancia hospitalaria es entre 33 y 66% de los

recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN). En América Latina la incidencia de sepsis neonatal se encuentra entre 3.5 y 8.9 %¹ .

En el Perú nacen alrededor de 35 mil niños por año, y las principales causas directas de muerte neonatal son complicaciones de asfixia e infecciones severas. La sepsis neonatal es la segunda causa de mortalidad con un 8.7%; es así mismo, la tercera causa de morbilidad en este grupo de edad con una tasa de incidencia de 2.5 por cada mil RN vivos (OGEI-MINSA/2004)². Además según UNICEF – Perú, la tasa de mortalidad infantil (< 1año) 2008 fue de 22 0/00 y la última tasa de mortalidad neonatal descrita (2004) fue de 11 0/00³. En Cusco, según un estudio descriptivo y retrospectivo en el Hospital Regional (2002-2006), se halló una incidencia de 12.89 por 1000 RN vivos⁴; las cifras no son similares a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, con una incidencia entre 1,5 y 3,5 ‰, muy

¹ Coronell, W.; Pérez, C.; Guerrero, C.; Bustamante, H. (2009). Sepsis Neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Núm. 90.

² Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido: guía técnica / Ministerio de Salud. (2007). Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva – Lima: Ministerio de Salud.

³ http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/peru_statistics.html

⁴ Núñez Vela, P. (2007). “Factores de riesgo y criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital regional Cusco, 2002-2006” Tesis de pregrado. Facultad de Medicina Humana. UNSAAC.

inferiores a las de los países empobrecidos. En realidad esto es sólo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a chequeos para descartar sepsis y son tratados con antibióticos. En un estudio estadounidense sólo el 2,2 % de los recién nacidos chequeados para sepsis cumplió finalmente criterios de infección posible, probable o probada⁵.

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP < 1.500 g). La inmadurez de las defensas del huésped neonatal es el principal factor riesgo que predispone al desarrollo de sepsis. Las razones por las cuales estas infecciones son más frecuentes en el período neonatal, sobre todo en prematuros son: inmadurez del sistema inmune (paso

⁵ López Sastre J.; Pérez Solís D. (2006). Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. 525-8.

transplacentario reducido de Ig. G materna, inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes), exposición a microorganismos del tracto genital materno (infección amniótica por vía ascendente, contacto con microorganismos durante el parto, parto prematuro desencadenado por infección: corioamnionitis), factores periparto (traumatismos de piel, vasos, scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos), procedimientos invasivos en UCIN, incremento de la exposición posnatal, pobre defensas de superficie (piel fina, fácilmente erosionable en prematuros) y el indebido exceso al usar antibióticos. Según el mecanismo de transmisión se diferencian dos tipos de infección: sepsis de transmisión vertical y de transmisión nosocomial⁶. Con respecto al primero, una condición significativa para su desarrollo es la invasión microbiana de la cavidad amniótica que se presenta entre 30 y 50% de las pacientes con rotura prematura de membranas del embarazo de pretérmino. Las consecuencias de la infección intrauterina (corioamnionitis clínica,

⁶ Coto Cotallo, GD.; Ibáñez Fernández, A. (2006). Protocolos de Neonatología: Protocolo diagnóstico - terapéutico de la sepsis neonatal. 125-134.

corioamnionitis histológica y aumento de citoquinas intra-amnióticas), en la mayoría de los estudios, se asocian con morbilidad materna, sepsis, bronconeumonía y muerte neonatal y, en algunos casos, con daños neurológicos (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis cerebral), enfermedad crónica pulmonar y enterocolitis necrotizante de los niños. En un estudio de Chile, el objetivo fue conocer los resultados maternos-neonatales y la patología placentaria asociados con las diferentes bacterias aisladas en la infección intrauterina de noventa y seis pacientes con rotura prematura de membranas de pretérmino, concluyendo que las infecciones intraamnióticas por *S. agalactiae*, *F. nucleatum* o por *H. influenzae* son las más importantes, porque se asocian con alta frecuencia a resultados adversos materno perinatales y a muerte neonatal (46%)⁷. Cabe recalcar que dicho estudio excluyó las gestantes a término. Otro estudio retrospectivo, de casos y controles realizado en Cuba, determinó la influencia de la RPM sobre algunos parámetros perinatales.

⁷ Ovalle Salas, A. y cols. (2005). Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino: Resultados materno-neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. 51-61.

Se seleccionaron de forma aleatoria 952 gestantes con RPM y 952 sin ella, se constató que la sepsis neonatal, el síndrome de dificultad respiratoria y la hipoxia perinatal, fueron las complicaciones neonatales más frecuentes, OR 1,66 (IC 95% 1,17-2,36); 8,88 (95% 2,56-36,92) y 5,06 (95% 1,38-22,05) respectivamente; comparando los dos grupos de estudio⁸.

Por otro lado, la infección de las vías urinarias (ITU), en la actualidad, es uno de los problemas infecciosos más frecuentes y ocupa el tercer lugar, sólo es precedida por la infección de las vías respiratorias y las infecciones diarreicas. En México, durante 18 meses se estudiaron 470 mujeres en el segundo o tercer trimestre mediante examen completo de orina (ECO) y urocultivo. Se denominó ITU por ECO a una cuenta de 5×10^4 leucocitos/ml o más. A los RN potencialmente infectados (PI) se les tomaron biometría hemática completa, VSG, aspirado de secreción gástrica, urocultivo, hemocultivo y coprocultivo; concluyendo que no se justifica la invasión a los RN "PI" por ITU materna del

⁸ Ganfong Elías, A. y cols. (2007). Influencia de la rotura prematura de membranas en algunos resultados perinatales. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". 33(2).

tercer trimestre, los costos varían en 181% de los pacientes sanos, se debe continuar el mismo protocolo en control prenatal e implementar en el Servicio de Pediatría otro manejo para los hijos de estas pacientes⁹. Así también, estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales indican que las infecciones del tracto genitourinario juegan un papel importante en la patogénesis del parto pretérmino, que a su vez es factor de riesgo para sepsis neonatal. Las infecciones intrauterinas aumentan significativamente la mortalidad y la morbilidad perinatal, produciendo alteraciones como la parálisis cerebral y la enfermedad pulmonar crónica. Por ejemplo la vaginosis bacteriana (VB) se asocia con resultados adversos ginecológicos y obstétricos, tales como infecciones del tracto genital superior, enfermedad pélvica inflamatoria, endometritis, parto pretérmino y recién nacido de bajo peso. No obstante, hay muchas dudas con respecto a la patogénesis de la VB en estos resultados. La prevalencia de vaginosis bacteriana varía de 4 a 46 por ciento, dependiendo de la población estudiada. En mujeres

⁹ Marmolejo Moreno, G.; Martínez Garnica, E. (2009). Infección urinaria trans-gestacional asociada a sepsis neonatal. 14-17.

asintomáticas la prevalencia es de 12 a 14 por ciento, y es similar en mujeres gestantes. También se ha encontrado una asociación significativa entre la ruptura prematura pretérmino de membranas con la VB y con un pH vaginal > 5.0 (OR: 2,34 IC 95 % 1,07-4,99)¹⁰. Un metaanálisis de 32 estudios halló igualmente que la VB aumenta el riesgo de abortos tardíos (OR: 6,32) y de infección materna (OR: 6,32), aun en pacientes asintomáticas. Las mujeres con VB a quienes se les realiza cesárea corren un riesgo 5,8 veces mayor de presentar endometritis posparto que las pacientes con flora vaginal normal¹¹. El riesgo de presentar infecciones de vías urinarias también se incrementa (OR: 3,5) en las mujeres gestantes con VB¹², por lo que cabría también la posibilidad de aumentar el riesgo de sepsis neonatal de tipo vertical en dicha población.

¹⁰ Azaroon A, Darvishzadeh S. (2006). Association of bacterial vaginosis, trichomonas vaginalis, and vaginal acidity with outcome of pregnancy. 213-7.

¹¹ Leitich H, Kiss H. (2007). Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 375-90.

¹² Sharami SH, Afrakhteh M, Shakiba M. (2007). Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. J Obstet Gynecol; 252-4.

1.1.2. Formulación del problema

¿Cuál es la relación de la ruptura prematura de membranas y la infección urogenital materna con la sepsis neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. ESSALUD Cusco. 2008 - 2010?

1.2. JUSTIFICACIÓN

La sepsis en el periodo neonatal sigue siendo de gran importancia pues representa un alto grado de letalidad, un aumento considerable en la estancia hospitalaria y en los gastos económicos de la atención. La sepsis neonatal es la segunda causa de mortalidad con un 8.7%; es así mismo, la tercera causa de morbilidad en este grupo de edad con una tasa de incidencia de 12.89 por cada mil RN vivos tanto a nivel nacional y regional, según la OGEI/MINSA, es por esta razón que se plantea la necesidad de realizar un estudio que permita un análisis de factores que se relacionan con la presencia de sepsis neonatal

precoz, lo cual permitirá incidir en la disminución de las tasas de mortalidad por esta causa a través de la prevención en la atención primaria del ámbito perinatólogico; además de no existir estudios de tipo analítico (como diseño casos y controles) en la región que demuestren a través de un análisis multivariado, la presencia de factores de riesgo perinatales relacionados a sepsis neonatal.

1.3.OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo General

- Determinar si la ruptura prematura de membranas y la infección urogenital materna están relacionadas como factores de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

1.3.2. Específicos

Determinar si la ruptura prematura de membranas está relacionada como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional

Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si la infección urogenital materna está relacionada como factores de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si la edad gestacional materna está relacionada como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si la puntuación de APGAR está relacionada como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si el peso del recién nacido está relacionado como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si el sexo del recién nacido está relacionado como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si el líquido amniótico patológico está relacionado como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

Determinar si la corioamnionitis materna está relacionada como factor de riesgo para la sepsis neonatal precoz en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Adolfo

Guevara Velasco en el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2010.

CAPITULO II

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.

En EEUU, un estudio incluyó a 823 mujeres de una población de alto riesgo y se analizaron variables maternas/neonatales y la evolución demográfica. El análisis multivariado de los factores de riesgo para la sepsis neonatal comprobada demostró una asociación estadísticamente significativa con la disminución de la edad gestacional, la duración del control interno de más de 12 horas (OR 7.2 IC 95% 1,6-32,2), infección materna por EGB (OR 4.2 IC 95% 1,4 13.1), corioamnionitis (OR 4.4 IC 95% 1,2-16,1) y la endometritis (OR 6.4 IC 95% 1,2-34.2)¹³.

En un estudio prospectivo de cohorte realizado en la India, se evaluaron 13 factores de riesgo materno y neonatales para sepsis neonatal precoz comprobada (<72 horas) y el uso de profilaxis antibiótica intraparto. Se incluyeron 601 díadas madre (con EG < 34 sem.) – RN, el modelo de

¹³ Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. (2006). Risk factors for neonatal sepsis. 188-194.

regresión logística más adecuado solo incluyó 6 factores de riesgo independientes: exámenes vaginales ≥ 3 (OR=9,5 IC 95% 3–31), corioamnionitis clínica (OR=8,8 IC 95% 2–43), MBPN (OR=2,8 IC 95% 2–5), sexo masculino (OR=2,7 IC 95% 2-5), <30 semanas de gestación (OR=2 IC 95% 1–4) y ausencia de profilaxis antibiótica intraparto (OR=2 IC 95% 1,04–4)¹⁴.

En otro estudio de igual diseño que el anterior, de 11 años de duración, se incluyeron 119 130 RN pretérmino tardíos (34-36 semanas EG) menores de 3 días de vida y 106 142 RN pretérmino tardíos de 4 a 120 días de vida en las UCIN de USA. Se halló una incidencia de sepsis neonatal de 4.42 episodios por 1,000 admisiones a la UCIN; se reportó sepsis neonatal temprana confirmada en 0.4% de los casos (527/119,130), mientras que en otros estudios se ha documentado 0.3%. Se identificaron como factores de riesgo para sepsis neonatal temprana (análisis multivariado): etnicidad hispana (OR 1,24; IC 95% 1,01-1.53), peso al nacimiento entre 2,500 y 3,499 g (OR 1,37: IC 95% 1,01-

¹⁴Dutta S., Reddy R., Sheikh S., Kalra J., Ray P., Narang A. (2010). Uso de antibióticos intraparto y factores de riesgo para la sepsis neonatal precoz. 100-107.

1,87), antecedente de cesárea (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,08) y cuyas madres no recibieron antibioticoterapia prenatal (OR 1,53; IC 95% 1,25-1,88). La mortalidad fue de 0.7% y resultó mayor en los infectados por bacilos Gram negativos (19.1%), en comparación con 1.1% de los pacientes que se infectaron por cocos Gram positivos, en quienes no se reportaron muertes asociadas a *S. agalactiae* o a levaduras. Respecto a la sepsis neonatal tardía, se reportó una incidencia de 6.3 episodios por 1,000 admisiones en la UCIN. Se identificaron como factores de riesgo para este tipo de sepsis (análisis multivariado) si los niños pretérmino tardíos eran hijos de madres entre 11 y 19 años vs. 20 y 29 años (OR 1,34; IC 95% 1,06-1,69) y si habían recibido una calificación APGAR menor a 7 (OR 2,09; IC 95% 1,15-2,19)¹⁵.

En un estudio casos y controles, realizado en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, se incluyeron 62 recién nacidos en total (31 casos: sepsis neonatal) de los cuales 52,8% del sexo femenino, la vía de nacimiento: 76,4% por cesárea. La edad gestacional pretérmino, peso, APGAR y

¹⁵ Cohen-Wolkowicz M, Jr, Smith PB. (2009). Early and late onset sepsis in late preterm infants. 1052-6.

edad materna mostraron significancia estadística en el análisis bivariado, pero solo APGAR menor a 7 a los cinco minutos mostró ser factor de riesgo para la población luego del análisis multivariado (OR 4,62; IC95% 1,22 – 14,08; $p=0,035$)¹⁶.

En el servicio de neonatología del Hospital de la Mujer (La Paz-Bolivia), un estudio de 108 casos y 214 controles de historias clínicas de RN; los factores que tuvieron significancia como riesgo para sepsis neonatal precoz, según el análisis bivariado, fueron: edad gestacional pretérmino (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83), el bajo peso al nacer (OR 3.09, IC 95% 1.55-6.16), la ruptura prematura de membranas (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32), la infección de vías urinarias (OR 3.21, IC 95% 1.49-6.89) y la corioamnionitis (OR 4.69, IC 95% 1.05-21.63). La hipertensión arterial (OR 114.44, IC 95% 37.90-366), la utilización de vía central (OR 5.4 IC 95% 2.57-11.4) y ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.6-6.66) como

¹⁶ Gutiérrez Muñoz, V.; Gutiérrez Muñoz, J.; Rosas Barrientos, V. (2002). Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. 21-24.

procedimientos invasivos fueron factores de riesgo significantes para sepsis neonatal tardía¹⁷.

En otro estudio de igual diseño, realizado en el Hospital Clínico - Quirúrgico Gineco-Obstétrico de Santiago de Cuba; con 85 casos de recién nacidos vivos con sepsis neonatal comprobada y 179 controles RN sanos; hallándose como factores de riesgo, según análisis bivariado: infección vaginal (OR 1,93; IC 95% 1,1-3,4), RPM (OR 1,92; IC 95% 1,02-3,61), parto pretérmino (OR 2,79; IC95% 1,46-5,37) y el cateterismo umbilical (OR 2,76; IC 95% 1,31-5,38)¹⁸.

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES.

En el Instituto Materno Perinatal de Perú, también se realizó un estudio casos y controles, se compararon 245 recién nacidos a término (RNAT) con sepsis neonatal temprana (primeros 7 días de vida) con 246 controles respectivos; la tasa de sepsis neonatal temprana fue 23,3 por mil nacidos vivos, los factores de riesgo hallados fueron: corioamnionitis

¹⁷ Ríos Valdéz, C.; Navia Bueno, M.; Díaz Villegas, M.; Salazar Fuentes, H. (2005). Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. 87-92.

¹⁸ Hing León JR, Poutou Sánchez E, Valenzuela Rodríguez C, Urgellés Aguilar G, Ramírez Álvarez G. (2006). Factores de riesgo de la sepsis neonatal. 10(4).

clínica (OR 3,1; 95% IC 1,3–7,7), leucocitosis materna (OR 7,56; 95% IC 4,8–11,8), fiebre materna intraparto (OR 7,2; 95% IC 2,3–24,6), infección de vías urinarias (OR 1,6, 95% IC 1,0–2,8), líquido amniótico meconial (OR 2,8; 95% IC 1,8–4,2), número de tactos vaginales mayor a 5 (OR 3,7; 95% IC 2,2–6,1), oligohidramnios (OR 2,4; 95% IC 1,2–5,0), sexo masculino (OR 2,1; 95% IC 1,4–3,1), y bajo peso al nacer (OR 14,4; 95% IC 4,1– 5,8), condición de soltera y estado socioeconómico bajo¹⁹.

En un distinto estudio, fueron revisadas 194 historias clínicas de neonatos prematuros ingresados a la UCIN de el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (Lima-Perú) dividiéndose en igual número para los grupos casos y controles. El sexo masculino predominó en el grupo control (73,19%) con referente al grupo casos (51,5%). Concluyendo que el APGAR menor a 7 a los cinco minutos y

¹⁹ Clavo Fera, J.; Vera Ynga, M. (2003). Factores de riesgo para la gestante para sepsis neonatal temprana en el Instituto Materno Perinatal durante el periodo Julio a Diciembre de 2002 Tesis para optar el título profesional de especialista en Ginecología-Obstetricia. Facultad de Medicina Humana UNMSM.

el antecedente de trauma obstétrico fueron los factores de riesgo para la presencia de sepsis neonatal²⁰.

2.1.3. ANTECEDENTES REGIONALES.

En Cusco, se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con 155 historias clínicas de RN diagnosticados de sepsis en el servicio de Neonatología del Hospital Regional (2002-2006), se halló una incidencia de 12.89 por 1000 RN vivos (91% sepsis temprana y 9% tardía), los factores de riesgo más frecuentes fueron RPM > 18 horas (47,7 %), prematuridad (33,5 %) y bajo peso al nacer (26,4 %); los signos clínicos más frecuentes fueron mala termorregulación (66,4%), letargo (61.9%), ictericia patológica (49%), rechazo a la lactancia, retracción intercostal y vómitos (46.4%), taquipnea (43.8%). Además cabe recalcar que solo hallaron 11,6% de hemocultivos positivos (Stafilococcus aureus representaba el 44%), 25.1% de recuento de leucocitos de contenido gástrico (+), 24.5% de PCR positivas cualitativamente, 20% de VSG elevadas y 19.3% de

²⁰ Arias Murga UE. (2009). Factores determinantes de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Tesis para optar el título profesional de Médico-Cirujano. Facultad de Medicina Humana UNMSM.

hemogramas alterados. No se utilizó ninguna prueba estadística ya que su finalidad cognoscitiva solo fue descriptiva. Otro estudio similar, descriptivo y retrospectivo; realizado en el servicio de Neonatología del Hospital Regional - MINSA, con una muestra de 322 historias clínicas de una población de 2156 (1993-2003), se halló una prevalencia de sepsis neonatal de 9.09%, los factores maternos más frecuentemente asociados fueron bajo nivel de instrucción (secundaria: 47.2%, primaria: 34.4%), ruptura prematura de membranas > 18 horas (47.7%), falta de controles prenatales (73.9%), no uso de antibioticoterapia profiláctica (58%); en cambio los factores neonatales más frecuentes que se hallaron fueron antecedente de malformación congénita (41.3%), prematuridad (27.6%), bajo peso al nacer (17 %), los mismos que se relacionan con el fallecimiento posterior del neonato. Asimismo se hallaron 143 cultivos positivos (44.4%) a predominio de GRAM (-) en un 72%²¹.

²¹ Rivas Pacheco, A. (2005). "Frecuencia y factores asociados a la sepsis neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital Regional 1993-2003 Cusco". Tesis de pregrado. Facultad de Medicina. UNCSM.

Otro estudio de igual diseño metodológico pero más actual, determinó los principales factores de riesgo que influían en la morbi-mortalidad neonatal en la UCIN del HNAGV en el periodo 2007 – 2009, con 655 historias clínicas, halló que el rango de edad gestacional más frecuente fue entre 28 – 36.6 semanas (58.2%); los rangos de peso más frecuentes fueron, entre 2500 – 3999 gramos (35.8%) y entre 1500 – 2499 (32.9%); la causa principal de morbilidad más frecuente fue la patología respiratoria con 54.3%, seguida de malformaciones congénitas (15.1%) y sepsis neonatal (13.4%). La mortalidad encontrada fue de 33.8%, dentro de las causas más frecuentes fue la enfermedad de membrana hialina (31%), sepsis neonatal (24.3%) y cardiopatía congénita (9%)²².

2.2. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

La sepsis es sin duda uno de los grandes problemas en el ejercicio de la neonatología. Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en

²² Aragón Quispe, W. (2010). Morbimortalidad neonatal en la UCIN en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco del año 2007 al 2009. Tesis para optar el título profesional Médico-Cirujano. Facultad de Medicina UNSAAC.

los adultos. En el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en ingles: ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. En el 2001, durante la segunda conferencia internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales.

Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72

horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación²³: Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación, inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°), llenado capilar mayor a 3 segundos, alteración en los leucocitos (<4000/mm³ o >34000/mm³), PCR > 1 mg/dl, IL-6, 8 > 70pg/ml, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva. Cabe recalcar que según esta referencia, sepsis se define como uno o más de los criterios de SRIF con signos o síntomas de infección. En contraste, según la conferencia internacional para el consenso de definición de sepsis pediátrica propuesta por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, ya referida anteriormente, define SRIS como dos o más de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales, esta definición es la que consideraremos para el presente trabajo²⁴:

- ✓ Temperatura central: > 38.5 °C o < 36°C.

²³ Khalid N. Haque, FRCP (Lond, Edin, Ire), FRCPCH. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. 45-49

²⁴ Goldstein B., Giroir B., Randolph A. (2005). and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. 2-8.

✓ Frecuencia cardiaca: > 180 o < 100 , en ausencia de estímulos externos y/o vagales, β bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0.5 horas.

✓ Polipnea: frecuencia respiratoria > 50 rpm o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.

✓ Leucocitosis $> 34\ 000/\text{mm}^3$ o $> 10\ \%$ de neutrófilos inmaduros.

- **Infección:** sospechada o probada por cultivo positivo, muestra de tejido o test de RCP causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (leucocitos en fluidos corporales normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequiral o púrpura fulminante).

- **Sepsis:** SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o confirmada.

- **Sepsis severa:** Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de tipo neurológica, hematológica, renal y hepática.

- **Shock séptico:** Sepsis y disfunción cardiovascular, la cual se define como, después de la administración de bolo de fluido isotónico ≥ 40 ml/Kg en una hora:

- Hipotensión < 65 mmHg de PAS (para recién nacidos) o
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina > 5 ug/Kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrelina a cualquier dosis) o
- Dos de los siguientes: acidosis metabólica inexplicable (déficit de base > 5 mEq/l), aumento de lactato arterial (> 2 veces del valor normal), oliguria (diuresis < 0.5 ml/Kg/h), relleno capilar > 5 segundos, diferencia de temperatura central/periférica $> 3^{\circ}\text{C}$.

Síndrome de falla multiorgánica: Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad.

La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en:

- Sepsis primaria: Sin foco aparente de infección.
- Sepsis secundaria: Infección por microorganismo que se encuentran en un sitio primario identificado.
- Sepsis neonatal temprana: Ocurre en las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (por ejemplo, la infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B). Según otros autores hasta los cinco o siete días²⁵, esta última definición es la que consideraremos para el presente trabajo.
- Sepsis neonatal tardía: Se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales).
- Bacteriemia/infección: Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.
- Sepsis probada: Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.

²⁵ Ucrós Rodríguez, Mejía Gaviria. (2009). Guías de Pediatría Práctica basadas en la evidencia. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana, Colombia.

- Sepsis probable: Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis posible: Signos y/o síntomas de infección, con proteína C reactiva (PCR) o IL 6 / IL 8 elevados en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis descartada: Ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio anormales.
- Sepsis nosocomial: Infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo en presencia de indicadores clínicos de infección.

En España, gracias a los estudios del Grupo de Hospitales Castrillo, se conoce la incidencia de sepsis de transmisión vertical que es de 2,5 por 1 000 recién nacidos vivos, y la de sepsis nosocomial en 2,1 % de los ingresos en unidades neonatales, con una mortalidad del 8,7 y el 11,8 %, respectivamente. La mortalidad por sepsis neonatal se ha encontrado estrechamente relacionada al sexo masculino, raza negra y prematuridad en varios estudios. A pesar de la

disminución en el total de los índices de mortalidad por sepsis entre los recién nacidos, la mortalidad en la raza negra persistió durante el período de un estudio realizado en EEUU de 16 años. Casi la mitad de las muertes relacionadas con sepsis se produjo entre los niños que nacieron prematuramente. Las desproporcionadas tasas de prematuridad entre la raza negra pudieron haber contribuido a la persistente alta tasa de mortalidad relacionada a este grupo étnico²⁶.

Los factores de riesgo de tipo materno, ambientales y del huésped determinan que los neonatos expuestos a un microorganismo potencialmente patógeno desarrollarán infecciones severas. Por ejemplo la inmunidad celular y humoral en los recién nacidos no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de inmunoglobulinas, la actividad del complemento o la función de los linfocitos T2). Durante el período intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico significativo que active reacciones inmunitarias preventivas. En las Células fagocíticas (PMN y monolitos), existe una disminución en la migración y

²⁶ Susan L. Lukacs, DO, MSPH; Kenneth C. Schoendorf BJ, Holman RC, Schuchat A. (2004). 23(7)

quimiotaxis, disminución en la actividad fagocítica y bajos niveles de PMN. Con relación con las inmunoglobulinas/Células B, existe síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas, dependencia de IgG materna. Asimismo existe disminución de la citotoxicidad mediada por células T, disminución de la sensibilidad retardada, potencial disminución de la diferenciación de células B, bajo número y citotoxicidad de células Natural Killer, disminución de la remoción de antígenos, disminución de la fibronectina (50% de los niveles del adulto) y por último inmadurez de la vía clásica y alterna del complemento/opsonización.

Se sabe que la sepsis neonatal afecta a 19 de cada mil prematuros que nacen. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación. El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a las 26

semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término. El examen histopatológico de la placenta en prematuros extremos muestra signos de corioamnionitis (entre 50% y 70%), esto disminuye con el incremento de la edad gestacional, de 10 a 15% en recién nacidos a término.

La infección intraamniótica (IIA) puede afectar los tejidos maternos como la decidua, miometrio y los tejidos de origen fetal (membranas amnióticas y coriónicas, líquido amniótico y cordón umbilical o placenta). Dependiendo de la localización de la infección se puede utilizar los términos amnionitis (líquido amniótico), corioamnionitis (amnios y corion), funisitis (cordón umbilical) y vilitis (placenta). La corioamnionitis es una infección materna que se diagnostica por la combinación de fiebre materna, leucocitosis, taquicardia materna, taquicardia fetal, sensibilidad uterina y olor fétido del líquido amniótico; ocurre en 50% de los pretérminos que nacen antes de las 30 semanas. Hay una asociación establecida entre IIA, ruptura prematura de membranas ovulares y parto pretérmino.

Ahora, la RPM se define como la rotura espontánea de membranas antes del comienzo del parto. Cuando la rotura se produce pretérmino, hablamos de RPM pretérmino (RPMP). El término "latencia" se refiere al tiempo entre la RPM y el parto. Tratamiento "conservador" se refiere al manejo dirigido a la continuación de la gestación. El término anglosajón "midtrimester PROM" se refiere a la RPM que sucede aproximadamente antes de las 26 semanas, pero debido a que el límite de la viabilidad ha descendido en los últimos años, actualmente se habla de RPM pre-viable cuando nos referimos a la RPM antes de las 24 semanas aproximadamente. Aproximadamente el 80% de los casos de RPM ocurren a término y, en un 90% de veces, van seguidos del inicio del parto en un intervalo de tiempo inferior a 48 horas. La RPMP ocurre en un 3% de las gestaciones y está implicada en un tercio de los partos pretérmino. El 50-60% de las RPMP presentarán el parto en la primera semana. La morbimortalidad viene derivada principalmente del grado de prematuridad (distrés respiratorio, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y sepsis nosocomial), al que debe añadirse el

riesgo de infección perinatal (13-60%), el desprendimiento de placenta (4-12%) y de distrés derivado de la compresión de cordón en el anhidramnios si existe dinámica uterina (32-76%). En general, en la RPM pre viable, la finalización inmediata de la gestación conduce a la muerte neonatal. El tratamiento conservador conduce a una edad gestacional peri-viable o francamente viable con la consecuente disminución de la morbimortalidad neonatal a medida que aumenta la edad gestacional. Por el contrario, en la RPM cerca del término o a término, la finalización de la gestación y la obtención de un neonato no infectado y no hipóxico será el objetivo principal que mejorará la morbimortalidad²⁷.

Por otro lado, en el diagnóstico de sepsis, no menos importante es la información del tiempo de latencia de la RPM: ya las membranas representan una solución de continuidad en la barrera protectora del feto que evita a los microorganismos poder ascender a la cavidad uterina y ocasionar corioamnionitis e infección fetal por ingestión o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por la vía hematógica. Ante tales

²⁷ Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT (Editores). (2007). Fundamentos de Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología Obstetricia. Primera edición.

circunstancias, las proteasas bacterianas o por el proceso inflamatorio de las membranas, éstas se rompen y se desencadena el trabajo de parto. Es así como el riesgo de infección es mayor cuando el retraso del nacimiento va más de 12 horas. Si bien el empleo profiláctico de antimicrobianos cuando ocurre la RPM disminuye la frecuencia de sepsis en las etapas pre y trans-parto, aún persiste el riesgo de sepsis en 5 a 8% de los casos, tal vez por el hecho de haber recibido tratamiento parcial o porque es difícil valorar los signos de infección en los RN. Es por eso que el antecedente de RPM en un niño es suficiente para considerarlo infectado y es necesaria su hospitalización para descartar esta posibilidad y en ocasiones emplear antibióticos tempranamente²⁸. Hoy en día, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de RPM es clínico, al observar la salida de líquido amniótico a través del cérvix. Las características de este líquido (pH alcalino y/o cristalización en hehecho al microscopio) permiten hacer el diagnóstico ante un cuadro clínico compatible.

²⁸ Nava Salgado, D. Escobar Rojas, V. (2009). Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término. 205-208.

Ahora entre las infecciones urogenitales tenemos a la ITU que es la complicación médica más común durante el embarazo. Su baja prevalencia es similar a la de las pacientes no embarazadas, pero representa un significativo factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria alta en las que sí lo están. En la edad adulta, hasta la sexta década, persiste una notable diferencia a favor de la mujer. Entre los 25 y 65 años, se encontró una prevalencia de bacteriuria asintomática del 5 por ciento en la mujer en comparación con el 0,5 por ciento en el hombre comprendido entre las mismas edades. La mujer embarazada debe ser vigilada desde el inicio de la gestación y con intervalos periódicos, dada la alta frecuencia con la que se presenta la bacteriuria, que en una alta incidencia predispone a la pielonefritis crónica. Entre otros significados clínicos, se ha descrito en algunos estudios que la bacteriuria no tratada se asocia a prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal y muerte neonatal, entre otros. No obstante, estos hallazgos pueden presentarse dada la coexistencia de diversos factores de riesgo y no solo a bacteriuria

asintomática²⁹. La infección urinaria gestacional se clasifica en infección urinaria alta (pielonefritis) o baja (bacteriuria asintomática, cistitis) según su localización en el tracto urinario. La identificación (urocultivo con > 100000 UFC/ml en dos muestras de orina sin contaminación) y tratamiento de la bacteriuria asintomática logra disminuir la recurrencia y progresión de infección urinaria alta. Los esquemas de tratamiento empíricos han sido modificados dado los cambios en resistencia de los microorganismos causales; sin embargo, su prevalencia no ha sido modificada, siendo predecible la implementación de un esquema antibiótico efectivo. La duración del tratamiento de infección urinaria es de 7 a 14 días dependiendo de la severidad, y los esquemas cortos en infecciones bajas no han sido documentados apropiadamente en cuanto a efectividad y recurrencias. Dada la probabilidad de recurrencia, un adecuado seguimiento, y el manejo e implementación de profilaxis antibiótica, forman parte de la evaluación y el manejo integral de estas pacientes³⁰.

²⁹ Macejko AM, Schaeffer AJ. (2007). Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. 34: 35-4

³⁰ Pooja Mittal, Wing DA. (2005). Urinary Tract Infections in Pregnancy. 749- 764

Las infecciones del tracto genital inferior son frecuentes en pacientes en todos los grupos de edad, pero afectan principalmente a pacientes en edad reproductiva. Estas infecciones pueden ser de transmisión sexual o genitales endógenas. La presentación clínica varía de infecciones asintomáticas hasta un compromiso local y sistémico importante. En el embarazo estas infecciones afectan la unidad feto-placentaria, llevando a complicaciones como parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y recién nacido de bajo peso, e incluso maternas, como corioamnionitis e infección puerperal. Algunos estudios han demostrado que con el tamizaje y el tratamiento de infecciones vaginales, como vaginosis bacteriana, tricomoniasis y candidiasis, se logra disminuir la incidencia de parto pretérmino (RR 0,55 IC 95% 0,41-0,75), de parto de niños con bajo peso al nacer (< 2.500 g) y de parto de niños de muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) (RR 0,48 IC 95% 0,34-0,66)³¹.

Las infecciones vaginales como la vaginosis bacteriana y la colonización con bacterias aerobias como *S. aureus*, se

³¹ Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. (2008). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. CD006178.

asocian con la inflamación histológica de la placenta, mientras que la colonización con bacterias aerobias como el *Enterococcus faecalis* se asocia con funisitis³². La VB es el desorden del tracto genital inferior más común en mujeres en edad reproductiva y la mayor causa prevalente de flujo vaginal y mal olor. La VB es una alteración de la flora vaginal, en la cual se aumentan los anaerobios y gérmenes como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus s.p.* y micoplasmas, entre otros, y se disminuyen los lactobacilos. No se conoce adecuadamente por qué se produce, pero no se ha demostrado que sea una infección de transmisión sexual. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios clínicos, descritos por Amsel: presencia de secreción vaginal homogénea y adherente a las paredes, pH mayor a 4,5, prueba de liberación de aminas (con KOH) positiva y presencia de células guías o claves en el examen al microscopio en fresco o con tinción de Gram. El diagnóstico se establece con la presencia de tres de estos cuatro criterios³³. Una prueba de tamizaje rápido para el diagnóstico de la VB podría ser la medición del pH vaginal. Un pH < 4,5 tiene un

³² Rzeberga D, Lazdane G, Kroica J, Sokolova L, Donders GG. (2008). Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. 360-5.

³³ Ángel Müller, E.; Ruiz Parra, A. (2010). Embarazo e Infecciones Cervico-vaginales. 264 –282

valor predictivo negativo de 95 por ciento. En las gestantes con pH < de 4,5 se podría descartar la VB, y cuando el pH es > 4,5 se debe realizar el frotis de Gram y el puntaje de Nugent para el diagnóstico de esta patología³⁴. Con relación a la fisiopatología, el mecanismo por el cual la infección genital produce RPM y parto pretérmino son la hiperactividad uterina; por medio de la activación de fosfolipasas bacterianas A2, IL-1,8 y endotoxinas bacterianas; y el debilitamiento de membranas por medio de la disminución de la colagenasa del amnios tipo III, elastasas de granulocitos, aumento de hidrólisis de proteína de membrana por el peróxido antimicrobiano; respectivamente.

Por último trataremos la “*sepsis de transmisión vertical*” las cuales son causadas por microorganismos localizados en el canal vaginal materno, produciéndose el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto en el momento del parto. La clínica suele iniciarse en las primeras 72 horas de vida, con frecuencia en forma de enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia

³⁴ Rouse AG, Gil KM, Davis K. (2009). Diagnosis of bacterial vaginosis in the pregnant patient in an acute care setting. 545-9.

de complicaciones obstétricas que se consideran factores riesgo de infección bacteriana fetal. Los gérmenes más habitualmente responsables son el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) y el *Escherichia coli* (*E. coli*), que son los que con mayor frecuencia son aislados en el recto y vagina materna al final de la gestación. La tasa de mortalidad oscila entre el 10-30%. Clásicamente estas infecciones se conocen como “sepsis de comienzo precoz” entendiéndose por tales las infecciones que comienzan antes de los 2, 3 ó 7 días de vida según diferentes autores. Esta denominación está sujeta a errores, ya que quedarían excluidas sepsis verticales de comienzo tardío y se incluyen sepsis nosocomiales de comienzo precoz, que tienen una etiopatogenia y tratamiento diferente, por ello para fines del presente estudio la sepsis precoz no es lo mismo que sepsis de transmisión vertical.

Ahora, características asociadas con el binomio madre-neonato para el desarrollo de la sepsis neonatal precoz (SNP) se han estudiado con más rigor con respecto a la etiología de EGB en países desarrollados, pero gran parte de estos datos se han obtenido con anterioridad a la aplicación de la profilaxis

antibiótica intraparto para la prevención de EGB. Tal vez el problema clínico más difícil de la era de la profilaxis de EGB es la identificación y evaluación de los inicialmente asintomáticos y recién nacido prematuro tardío con riesgo de SNP³⁵. Escobar et al, estudiaron una cohorte de más de 18 000 niños nacidos, con peso \geq 2.000 g. y que no había anomalía importante. De ellos, 2 785 niños fueron evaluados para SNP. El análisis multivariado de factores de riesgo para SNP en aquellos, cuyas madres no recibieron antibioticoterapia (n=1568): fiebre intraparto materna definida como \geq 38,6°C (OR 5,78 IC 95% 1,57-21,29), RPM >12 h (OR 2,05 IC 95% 1,06-3,96), neutropenia absoluta para la edad (OR 2,82 IC 95% 1,5-5,3), LA meconial (OR 2,24 IC 95% 1,19-4,22) e infantes asintomáticos (OR 0,27 IC 95% 0,11-0,65; este como factor de protección). Perdiendo significancia estadística la RPM, LA meconial y el estado asintomático en la población que recibió profilaxis antibiótica intraparto (n=1217)³⁶. Aunque este estudio ayuda a comprender los temas de riesgo global para SNP en la era de la profilaxis de EGB, también pone de relieve el desafío

³⁵ Puopolo KM. (2008). Epidemiology of neonatal Early-onset Sepsis. 571-579.

³⁶ Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. (2000). Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: 256-263.

de la evaluación inicial de lactantes asintomáticos, ya que sólo el 1% de los neonatos inicialmente asintomáticos en este estudio tenían SNP. Sin embargo, esta incidencia es 10 veces más alto que el riesgo de la población en general, señalando la importancia de los factores clínicos que se le solicite para la evaluación de la infección y confirmando la idea de que el estado asintomático por sí sola no puede descartar la infección.

CAPITULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio analítico, transversal, retrospectivo, relacional con diseño casos y controles realizado en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco – ESSALUD Cusco.

3.2. POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO

Población Total.- La población fue de 6 764 recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco del Cusco en el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2010, las cuales cumplieren los criterios de inclusión.

Diseño Muestral.-

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula para estudios comparativos teniendo en cuenta el posible factor de riesgo más prevalente para ambos grupos:

$$n = \left[Z_{1-\alpha} \times \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \times \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2 \div [p_1 - p_2]^2$$

Descripción:

n = tamaño de la muestra requerido

Z_{1-α} = nivel de confianza de 95% (valor estándar de 1.96)

Z_{1-β} = potencia de prueba de 80% (valor estándar de 0.84)

P= incidencia de sepsis en el Hospital Regional Cusco (12.89%=0.13⁴)

P₁= prevalencia de ITU materna en el grupo casos (27%=0.27¹⁷)

P₂= prevalencia de ITU materna en el grupo control (10%=0.10¹⁷)

Cuyo resultado es 65.8. Por lo cual se tomará una muestra de 66 para cada grupo: casos (las últimas cronológicamente registradas) y control (las primeras después de un proceso de aleatorización simple). Los factores estudiados fueron: Ruptura prematura de membranas, infección urogenital materna, además de otros factores como: sexo masculino, bajo peso al nacer, puntaje

APGAR bajo, líquido amniótico alterado, prematuridad, antecedente de sufrimiento fetal agudo y corioamnionitis materna.

3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.3.1. Criterios de inclusión

Para el grupo casos se tomarán historias clínicas de recién nacidos que estuvieron hospitalizados entre enero del 2008 a diciembre del 2010 y consignen con el diagnóstico de ingreso/egreso de sepsis en los 7 primeros días de vida.

Para el grupo control se tomarán historias clínicas de recién nacidos que estuvieron hospitalizados entre enero del 2008 a diciembre del 2010 y que no consignen el diagnóstico de sepsis neonatal.

3.3.2. Criterios de exclusión

Historias clínicas de neonatos nacidos extra hospitalariamente.

Historias clínicas de neonatos con muy bajo peso al nacer (<1500 gramos)

Historias clínicas que consignen restricción del crecimiento intrauterino y/o malformaciones congénitas graves.

Historias clínicas incompletas.

3.4. TÉCNICA DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La información se recogió a través de una ficha de datos (ANEXO N°1) para su posterior ingreso a una matriz de datos digital, para el análisis estadístico respectivo. Se utilizó frecuencias y porcentajes para las variables que fueron categóricas en su totalidad, las cuales fueron analizadas con la prueba Chi cuadrado para el análisis bivariado y la regresión logística binaria para el análisis multivariado, este último confirió el valor final de factor de riesgo. Se consideró una

significancia estadística de $p < 0.05$ y como medida de riesgo al *odss ratio* con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 17.

3.5. VARIABLES.

- **VARIABLES INDEPENDIENTES.-** Ruptura prematura de membranas, Infección urogenital materna, edad gestacional, puntuación de APGAR, peso del recién nacido, sexo del recién nacido, líquido amniótico, Corioamnionitis.
- **VARIABLE DEPENDIENTE.-** Sepsis neonatal.

3.6. INDICADORES

- Ruptura prematura de membranas: Registro de RPM.
- Infección urogenital materna: Registro de infección urinaria y/o genital inferior materna (vulvovaginitis, vaginosis), durante el III trimestre de embarazo.
- Edad gestacional: FUR y fecha de nacimiento del neonato.
- APGAR: Registro de la puntuación de APGAR al minuto y a los cinco minutos de nacer.
- Peso del RN: Peso registrado al nacer.
- Sexo del RN: Caracteres sexuales secundarios.

- Líquido amniótico: registro de color macroscópico no claro:
meconial, sanguinolento.
- Corioamnionitis: registro de corioamnionitis materna.

CAPITULO IV

4.1. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se encontró 214 casos de sepsis neonatal, representando una tasa de 19,2 por 1000 nacidos vivos; ingresaron los primeros 66 para el grupo casos, que cumplieren los criterios de elegibilidad, abordando desde los últimos cronológicamente. El sexo predominante fue el masculino con 59,1%, la vía de nacimiento fue vaginal en 31,8%. Todos los factores presuntivos fueron hallados en suficiente frecuencia para su respectivo análisis estadístico, a excepción de las variables: peso macrosómico al nacer, corioamnionitis materna y puntaje APGAR 5' menor a siete. A continuación se presentan los resultados en tablas de contingencia 2 x 2, pertinentes al análisis bivariado, con sus respectivos valores de la prueba estadística y medida de riesgo (OR) si lo requiriese; al final se muestra un cuadro pertinente al análisis multivariado de regresión logística, para las siete variables que fueron asociadas a la presencia de SN en el análisis bivariado, excluyéndose a la corioamnionitis materna debido a su escasa frecuencia hallada en el estudio (10 en total).

Solo conservaron la significancia estadística la ruptura prematura de membranas ($p=0,02$), la infección urogenital materna ($p=0,03$) y el puntaje APGAR al minuto < 7 ($p=0,005$).

TABLA N° 1

Frecuencia de RPM materna según Sepsis Neonatal

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
RPM materna	N	%	N	%	N	%
Sí	21	31,8%	8	12,1%	29	22,0%
No	45	68,2%	58	87,9%	103	78%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la Ruptura prematura de membranas (RPM), se observó que en los casos hubieron 21 (31.8%) con RPM y en los controles 8 (12.1%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 3.38 y un Intervalo de Confianza al 95 % entre 1,37 – 8,34.

TABLA N° 2

Frecuencia de Infección Urogenital materna según Sepsis Neonatal

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
IUG materna	N	%	N	%	N	%
Sí	23	34,8%	10	15,2%	33	25,0%
No	43	65,2%	56	84,8%	99	75,0%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la Infección urogenital materna (IUG), se observó que en los casos hubieron 23 (38.8%) con IUG y en los controles 10 (15.2%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 2.99 i un Intervalo de confianza al 95% entre 1,29 – 6,95.

TABLA N° 3**Frecuencia de Corioamnionitis materna según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
Corioamnionitis	N	%	N	%	N	%
Sí	9	13,6%	1	1,5%	10	7,6%
No	57	86,4%	65	98,5%	122	92,4%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

Sobre la variable Corioamnionitis materna, se observó que en los casos hubieron 9 (13.6%) con Corioamnionitis y en los controles 1 (1.5%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 10.26 y un Intervalo de confianza al 95% entre 1,26 – 83,50.

TABLA N° 4

Frecuencia de Sufrimiento Fetal Agudo según Sepsis Neonatal

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
SFA	N	%	N	%	N	%
Sí	18	27,3%	14	21,2%	32	24,2%
No	48	72,7%	52	78,8%	100	75,8%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

Sobre la variable Sufrimiento fetal agudo (SFA), se observó que en los casos hubieron 18 (27.3%) con SFA y en los controles 14 (21.2%) se observa que no existe relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) con Sepsis neonatal.

TABLA N° 5

Distribución de Edad Gestacional según Sepsis Neonatal

EG	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No		N	%
	N	%	N	%	N	%
Pretérmino	23	34,8%	6	9,1%	29	22,0%
A término	43	65,2%	60	90,9%	103	78,0%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

Sobre la variable Edad gestacional dentro de los casos se obtuvo 23 (34.8%) de pretérminos y en los controles 6 (9.1%), se observa que la prematuridad tiene una relación de asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 5.34 y un Intervalo de confianza al 95% entre 2,00 – 14,25.

TABLA N° 6**Distribución de Líquido Amniótico según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
LA	N	%	N	%	N	%
Patológico	25	37,9%	14	21,2%	39	29,5%
Normal	41	62,1%	52	78,8%	93	70,5%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

Sobre la variable Líquido amniótico, se observó que en los casos hubieron 25 (37.9%) con Líquido amniótico patológico y en los controles 14 (21.2%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 2.26 y un Intervalo de confianza al 95% entre 1,04 – 4,90.

TABLA N° 7**Distribución de APGAR al minuto según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
APGAR 1'	N	%	N	%	N	%
Menor a 7	24	36,4%	4	6,1%	28	21,2%
Mayor igual a 7	42	63,6%	62	93,9%	104	78,8%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la puntuación de APGAR al minuto, se observó que en los casos hubieron 24 (36.4%) con APGAR menor a 7 y en los controles 4 (6.1%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 8.85 y un Intervalo de confianza al 95% entre 2,86 – 27,38.

TABLA N° 8**Distribución de APGAR a los 5' según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
APGAR 5'	N	%	N	%	N	%
Menor a 7	5	7,6%	1	1,5%	6	4,5%
Mayor igual a 7	61	92,4%	65	98,5%	126	95,5%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la puntuación de APGAR a los cinco minutos, se observó que en los casos hubieron 5 (7.6%) con APGAR menor a 7 y en los controles 1 (1.5%) se observa que no existe relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) con Sepsis neonatal.

TABLA N° 9**Distribución de la variable Peso del RN según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
Peso RN	N	%	N	%	N	%
Bajo Peso	24	36,4%	6	9,1%	30	22,7%
Peso Normal	39	59,1%	52	78,8%	91	68,9%
Macrosómico	3	4,5%	8	12,1%	11	8,3%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la distribución de la variable peso del Recién nacido se observa que es distinta entre los grupos de sepsis neonatal y sin sepsis neonatal.

TABLA N° 10**Frecuencia de Bajo Peso al nacer según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
BPN	N	%	N	%	N	%
Sí	24	36,4%	6	9,1%	30	22,7%
No	42	63,6%	60	90,9%	102	77,3%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la variable peso del recién nacido, se observó que en los casos hubieron 24 (36.4%) con bajo peso y en los controles 6 (9.1%) se observa que existe relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con Sepsis neonatal. Con fuerza de asociación Odds Ratio de 5.71 y un Intervalo de confianza al 95% entre 2,15 – 15,19.

TABLA N° 11**Frecuencia de Peso Normal al nacer según Sepsis Neonatal**

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
PN	N	%	N	%	N	%
Sí	39	59,1%	52	78,8%	91	68,9%
No	27	40,9%	14	21,2%	41	31,1%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la variable peso del recién nacido, se observó que en los casos hubieron 39 (59.1%) con peso normal y en los controles 52 (68.9%) se observa que no existe relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) con Sepsis neonatal. Es más debe de considerarse un factor de protección para la ocurrencia de sepsis neonatal por tener un Odds Ratio menor de uno (0.38). Con un Intervalo de Confianza entre 0,18 – 0,83.

TABLA N° 12

Frecuencia de Peso Macrosómico al nacer según Sepsis Neonatal

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No		Total	
Macrosómico	N	%	N	%	N	%
Sí	3	4,5%	8	12,1%	11	8,3%
No	63	95,5%	58	87,9%	121	91,7%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la variable peso del recién nacido, se observó que en los casos hubieron 3 (4.5%) macrosómico y en los controles 8 (12.1%) se observa que no existe relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) con Sepsis neonatal.

TABLA N° 13

Distribución de la variable sexo del RN según Sepsis Neonatal

	Sepsis Neonatal				Total	
	Sí		No			
Sexo	N	%	N	%	N	%
Masculino	38	57,6%	40	60,6%	78	59,1%
Femenino	28	42,4%	26	39,4%	54	40,9%
Total	66	100%	66	100%	132	100%

En relación a la variable sexo del recién nacido, se observó que en los casos hubieron 38 (57.6%) y 28 (42.4%) de sexo masculino y femenino respectivamente, en los controles 40(60.6%) y 26 (39.4%) de sexo masculino y femenino respectivamente, se observa que la variable sexo no tiene asociación estadísticamente significativa ($p>0,05$) con Sepsis neonatal.

TABLA N° 14**Análisis estadístico multivariado****Regresión Logística Binaria: Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	Gl	p-valor	Exp(B)
RPM	1,215	,521	5,452	1	,020	3,372
IUG materna	1,042	,490	4,526	1	,033	2,835
EG Pretérmino	,450	,840	,287	1	,592	1,569
APGAR 1' < 7	1,840	,653	7,951	1	,005	6,296
Bajo Peso al Nacer	,606	,822	,543	1	,461	1,832
LA patológico	,341	,479	,508	1	,476	1,407
Constante	-9,862	2,077	22,554	1	,000	,000

De los siete factores de riesgo encontrados en el análisis bivariado solamente tres fueron significativos en el análisis multivariado, siendo estos: la Ruptura prematura de membranas, la Infección urogenital

materna y el puntaje de APGAR al minuto menor de siete. Además entre el 25% y el 33% de los casos de Sepsis neonatal se produjeron por la exposición a los factores analizados. Según el R cuadrado de Cox y Snell ($R^2 = 0,246 = 25\%$) y R cuadrado de Nagelkerke ($R^2 = 0,328 = 33\%$).

4.2. DISCUSIÓN

La frecuencia del antecedente materno de ruptura prematura de membranas en el grupo de sepsis neonatal es del 31,8%, mientras que en el grupo control es del 12,1%. La frecuencia del factor de exposición (antecedente materno de RPM) es numéricamente distinta en ambos grupos. Además existe asociación entre el antecedente materno de RPM y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$), lo cual es corroborado por el análisis multivariado, por lo que el antecedente de RPM es un factor de riesgo que está relacionado con la presencia de sepsis neonatal, siendo que los recién nacidos con el antecedente mencionado tienen 3,4 veces más probabilidad de enfermar de sepsis que los recién nacidos que no lo tengan.

De acuerdo con los resultados de Ríos Valdez et al ⁽¹⁷⁾ y Hing León et al ⁽¹⁸⁾; efectivamente la RPM es un factor de riesgo reconocido tanto en el Hospital de la Mujer (Bolivia) como en el Hospital de Santiago (Cuba), respectivamente; coincidiendo ello con nuestros resultados. Cabe recalcar que dichos estudios no hacen mención de algún análisis multivariado. Sin embargo si lo hace, Escobar et al ⁽³⁶⁾,

quien concede a la RPM mayor a 12 horas como un factor de riesgo, pero solo en aquellos cuyas madres no recibieron anti-bióticoterapia profiláctica intraparto (n=1568).

La frecuencia del antecedente materno de infección urogenital en el tercer trimestre de la gestación, en el grupo de sepsis neonatal es del 34,8%, mientras que en el grupo control es del 15,2%. La frecuencia del factor de exposición (antecedente materno de IUG) es numéricamente distinta en ambos grupos. Además existe asociación entre el antecedente materno de IUG y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$), lo cual es corroborado por el análisis multivariado, por lo que el antecedente de IUG materna es un factor de riesgo para la presencia de sepsis neonatal, siendo que los recién nacidos con el antecedente mencionado tienen tres veces más probabilidad de enfermar de sepsis que los recién nacidos que no lo tengan. Otros autores ^(17, 18) coinciden en reportar a la infección uro-genital materna como un factor de riesgo. Según Clavo Feria et al ⁽¹⁹⁾, dicha variable más la leucocitosis materna, fiebre materna intraparto/corioamnionitis clínica, número de tactos vaginales >5 , oligohidramnios entre otras, son factores de riesgo reconocidos en el Instituto Materno Perinatal de Perú.

En cambio, la frecuencia del antecedente materno de corioamnionitis en el grupo de sepsis neonatal es de 13,6%, mientras que en el grupo control es del 1,5%. La frecuencia del factor de exposición (antecedente materno de corioamnionitis) es numéricamente distinta en ambos grupos, siendo mayor en el grupo casos. Además existe asociación entre el antecedente materno de corioamnionitis y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$). Sin embargo, no se puede evaluar su medida de riesgo para la presencia de sepsis neonatal, en análisis multivariado, debido a su escasísima frecuencia obtenida.

La frecuencia del antecedente de sufrimiento fetal agudo en el grupo casos es del 27,3%, mientras que en el grupo control es del 21,2%. La frecuencia del factor de exposición (SFA) es numéricamente distinta en ambos grupos, siendo un poco mayor en el grupo casos. Sin embargo no existe asociación entre el antecedente de sufrimiento fetal agudo y la presencia de sepsis neonatal ($p > 0.05$).

La frecuencia de la edad gestacional pretérmino en el grupo de sepsis neonatal es del 34,8%, mientras que en el grupo control es del 9,1%. Además existe asociación entre la edad gestacional pretérmino y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$). Sin embargo

dicha variable no está relacionada con la presencia de sepsis neonatal debido a perder significancia estadística en el análisis multivariado. No obstante, la mayoría de estudios ^(13, 14, 17, 18, 26) reconoce a la prematuridad como factor de riesgo relacionado con sepsis. Esto podría deberse a que en el grupo control se halló un precario número de prematuros, siendo poco suficientes para un mejor análisis estadístico.

Por otro lado, la frecuencia del antecedente de líquido amniótico patológico (meconial o sanguinolento) en el grupo de sepsis neonatal es del 37,9%, mientras que en el grupo control es del 21,2%. La frecuencia del factor de exposición (LA patológico) es numéricamente distinta en ambos grupos. Además existe asociación entre el LA patológico y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$). Sin embargo dicha variable no es un factor de riesgo ya que perdió significancia estadística en el análisis multivariado de regresión logística binaria. De acuerdo con los resultados de varios autores ^(13, 14, 15, 16, 17, 18 y 20) efectivamente dicho factor de exposición no resultó ser de riesgo. En contraste, Escobar et al ⁽³⁶⁾ encontró que el LA meconial es un factor de riesgo en la población que no recibe profilaxis intraparto. En la tabla N° 7, se observa que la frecuencia

del puntaje APGAR al minuto de nacimiento menor a siete, en el grupo de sepsis neonatal es del 36,4%, mientras que en el grupo control es del 6,1%.

La frecuencia del indicador de depresión neonatal (APGAR al 1' < 7) es numéricamente distinta en ambos grupos. Además existe asociación entre el puntaje APGAR al minuto de nacimiento menor a siete y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$), lo cual es corroborado por el análisis multivariado, por lo que dicho indicador está relacionado como un factor de riesgo para la presencia de sepsis neonatal, siendo que los recién nacidos con puntaje APGAR al 1' menor a siete tienen nueve veces más probabilidad de enfermar de sepsis que los recién nacidos que no lo tengan. En cambio, la frecuencia del puntaje APGAR a los cinco minutos de nacimiento menor a siete en el grupo casos es del 7,6%, mientras que en el grupo control es del 1,5%. La frecuencia del indicador de depresión neonatal (APGAR 5' < 7) es numéricamente distinta en ambos grupos, siendo un poco mayor en el grupo casos. Sin embargo no existe asociación entre el puntaje APGAR a los cinco minutos de nacimiento menor a siete y la presencia de sepsis neonatal ($p > 0.05$). Según con los resultados de Gutiérrez Muñoz, et al ⁽¹⁶⁾;

efectivamente solo el puntaje APGAR pero a los cinco minutos <7 es un factor de riesgo reconocido en la Ciudad de México. Además, de acuerdo con las conclusiones de Cohen et al ⁽¹⁵⁾ los hijos de madres entre 11 y 19 años de edad vs 20 y 29 años; y la calificación APGAR 5' menor a siete son factores de riesgo reconocidos en una población de 106 142 RN pretérmino tardíos de 4 a 120 días de vida en las UCIN de USA. En otro estudio similar ⁽²⁰⁾, realizado en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (Perú), coligieron que el APGAR menor a 7 a los cinco minutos y el antecedente de trauma obstétrico están relacionados como riesgo para la presencia de sepsis neonatal. En la tabla N°10, se evidencia que la frecuencia del bajo peso al nacer en el grupo de sepsis neonatal es del 36,4%, mientras que en el grupo control es del 9,1%. La frecuencia del marcador de exposición (BPN) es numéricamente distinta en ambos grupos. Además existe asociación entre el bajo peso al nacer y la presencia de sepsis neonatal ($p < 0.05$). Sin embargo dicha variable no es un marcador de riesgo para la presencia de sepsis neonatal debido a perder significancia estadística en el análisis multivariado de regresión logística binaria. Aunque algunos estudios ^(17, 19) reconocen al BPN como factor de

riesgo independiente; otros ^(13, 15, 16 y 20) no lo hacen. También cabe recalcar, de igual manera que en la prematuridad, existe un escaso número de neonatos con BPN en el grupo control, afectando ello el análisis estadístico multivariado. Ahora, la frecuencia del peso normal al nacer en el grupo de sepsis neonatal es del 59,1%, mientras que en el grupo control es del 78,8%, existiendo asociación estadísticamente significativa entre el peso normal al nacer y la presencia de sepsis neonatal ($p=0.014$, OR 0,38 IC 95% 0,18-0,38) por lo que dicho indicador sería un factor de protección para la presencia de sepsis neonatal, pero ello escapa de la finalidad del presente estudio. Asimismo la frecuencia del peso macrosómico al nacer en el grupo de sepsis neonatal es del 4,5%, mientras que en el grupo control es del 12,1%. Sin embargo no existe asociación entre el peso macrosómico y la presencia de sepsis neonatal ($p>0.05$). Es interesante percatarse que de acuerdo a Cohen et al, ya mencionado, el peso al nacimiento entre 2,500 y 3,499 g resulta ser un factor de riesgo para sepsis neonatal en RN pretérmino tardíos, menores de 3 días de vida. Por último, la frecuencia del sexo masculino en el grupo de sepsis neonatal es del 57,6%, mientras que en el grupo control es del 60,6%. La frecuencia del marcador de

exposición (sexo masculino) es numéricamente distinta en ambos grupos, siendo un poco mayor en el grupo control. Sin embargo no existe significancia estadística en la asociación entre el sexo masculino y la presencia de sepsis neonatal. Al igual que en el caso de BPN, existe evidencia a favor ^(14, 19 y 26) y en contra ^(15, 16 y 20) sobre que se le considere como marcador de riesgo para sepsis neonatal. Así por ejemplo, el sexo masculino predominó en el grupo control (73,19%) con referente al grupo casos (51,5%) en un estudio ⁽²⁰⁾ de 194 neonatos prematuros ingresados a la UCIN del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (Lima-Perú). Cabe mencionar que la principal limitación del presente estudio fue el tamaño pequeño de la muestra al no preverse la baja prevalencia de algunas variables de estudio, en especial en el grupo control, lo cual no permitió un análisis estadístico más exhaustivo. Conjuntamente una observación importante es que no se estudio otros factores de riesgo como: edad joven materna, estado socioeconómico, infección materna por EGB, la endometritis materna, número de exámenes vaginales, ausencia de profilaxis antibiótica intraparto y antecedente de trauma obstétrico. Así lo prioritario para la prevención primaria, será encontrar otros factores que tengan mayor preponderancia en

la asociación y tengan asignación de riesgo para enfermar de sepsis neonatal. Sin embargo el presente estudio puede servir como base acreditada para posteriores investigaciones a fin de menguar las tasas de morbilidad/mortalidad por esta turbadora enfermedad, ya que en pocos estudios se ha realizado un análisis multivariado para conferir el verdadero valor de los factores presuntivos de riesgo para sepsis neonatal.

CONCLUSIONES

PRIMERO

Los recién nacidos con antecedente materno de Ruptura prematura de membranas (RPM) están asociados a morbilidad por Sepsis neonatal ($p < 0.05$), y tienen 3.38 veces más probabilidades de desarrollar Sepsis neonatal que aquellos sin antecedente materno de RPM.

SEGUNDO

Los recién nacidos con antecedente materno de infección urogenital (IUG) están asociados a sepsis neonatal ($p < 0.05$), y tienen 2.99 veces más probabilidades de desarrollar Sepsis neonatal que aquellos sin antecedente de IUG.

TERCERO

La Corioamnionitis (OR=10,26), la Prematurez (OR=5,34), el Líquido amniótico patológico (OR=2,26), la puntuación de APGAR al minuto menor de 7 (OR=8,85), el bajo peso al nacer (OR= 5,71), están asociadas a Sepsis neonatal ($p < 0.05$), y tienen más probabilidades de desarrollar dicha enfermedad.

CUARTO

Los factores de riesgo relacionados para la ocurrencia de sepsis neonatal fueron: antecedente materno de infección urogenital en el tercer trimestre (Exp(B)= 2,835), ruptura prematura de membranas (Exp(B)=3,372) y puntaje APGAR al minuto menor a siete (Exp(B)=6,296), según el análisis multivariado.

QUINTO

El sexo, el Sufrimiento fetal agudo, la edad gestacional a término, la puntuación de APGAR a los 5 minutos menor de 7, el peso adecuado al nacer y la macrostomia fetal no demostraron estar asociados a Sepsis neonatal ($p>0.05$).

RECOMENDACIONES

1. Identificar desde el punto de vista multivariado y con el análisis estratificado los factores de riesgo más preponderantes para desarrollar el siguiente nivel investigativo, el explicativo.
2. Plantear un instrumento que nos permita hacer seguimiento a los recién nacidos con sepsis neonatal a fin de poder comparar los resultados entre un estudio y otro.
3. Desarrollar estudios descriptivos y analíticos con el mayor número de muestra posible, para hallar la flora microbiana local de cada UCIN y encontrar otros factores que tengan mayor preponderancia en la asignación de riesgo para enfermar de sepsis de transmisión vertical, respectivamente.
4. Implementar protocolos para la administración de antibióticos intraparto, por cada institución de salud, basados en las guías internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronell, W.; Pérez, C.; Guerrero, C.; Bustamante, H. (2009). Sepsis Neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXIII Núm. 90.
2. Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido: guía técnica / Ministerio de Salud. (2007). Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva – Lima: Ministerio de Salud.
3. http://www.unicef.org/spanish/infobycountry/peru_statistics.html
4. Núñez Vela, P. (2007). "Factores de riesgo y criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital regional Cusco, 2002-2006" Tesis de pregrado. Facultad de Medicina Humana. UNSAAC.
5. López Sastre J.; Pérez Solís D. (2006). Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. An Pediatr (Barc). 525-8.
6. Coto Cotallo, GD.; Ibáñez Fernández, A. (2006). Protocolos de Neonatología: Protocolo diagnóstico - terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr. (SUPL. 1): 125-134.
7. Ovalle Salas, A. y cols. (2005). Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino: Resultados materno-neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. Rev Méd Chile; 133: 51-61.
8. Ganfong Elías, A. y cols. (2007). Influencia de la rotura prematura de membranas en algunos resultados perinatales. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Rev Cubana Obstet Ginecol; 33(2).

9. Marmolejo Moreno, G.; Martínez Garnica, E. (2009). Infección urinaria trans-gestacional asociada a sepsis neonatal. *Rev Sanid Milit Mex*; 63(1) Ene - Feb: 14-17.
10. Azargoon A, Darvishzadeh S. (2006). Association of bacterial vaginosis, trichomonas vaginalis, and vaginal acidity with outcome of pregnancy. *Arch Iran Med*; 9(3): 213-7.
11. Leitich H, Kiss H. (2007). Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 21(3): 375-90.
12. Sharami SH, Afrakhteh M, Shakiba M. (2007). Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. *J Obstet Gynecol*; 27(3): 252-4.
13. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. (2006). Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*; 87: 188-194.
14. Dutta S., Reddy R., Sheikh S., Kalra J., Ray P., Narang A. (2010). Uso de antibióticos intraparto y factores de riesgo para la sepsis neonatal precoz. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. Vol. 29 Núm. 3, pp. 100-107.
15. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB. (2009). Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*; 28(12):1052-6.
16. Gutiérrez Muñoz, V.; Gutiérrez Muñoz, J.; Rosas Barrientos, V. (2002). Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, Vol. 10, Núm. 2, pp. 21-24.
17. Ríos Valdéz, C.; Navia Bueno, M.; Díaz Villegas, M.; Salazar Fuentes, H. (2005). Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. *Rev Soc Bol Ped*; 44(2): 87-92.

- 18.**Hing León JR, Poutou Sánchez E, Valenzuela Rodríguez C, Urgellés Aguilar G, Ramírez Álvarez G. (2006). Factores de riesgo de la sepsis neonatal [artículo en línea]. MEDISAN; 10(4).
- 19.**Clavo Feria, J.; Vera Ynga, M. (2003). Factores de riesgo para la gestante para sepsis neonatal temprana en el Instituto Materno Perinatal durante el periodo Julio a Diciembre de 2002 Tesis para optar el título profesional de especialista en Ginecología-Obstetricia. Facultad de Medicina Humana UNMSM.
- 20.**Arias Murga UE. (2009). Factores determinantes de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Tesis para optar el título profesional de Médico-Cirujano. Facultad de Medicina Humana UNMSM.
- 21.**Rivas Pacheco, A. (2005). "Frecuencia y factores asociados a la sepsis neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital Regional 1993-2003 Cusco". Tesis de pregrado. Facultad de Medicina. UNCSM.
- 22.**Aragón Quispe, W. (2010). Morbimortalidad neonatal en la UCIN en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco del año 2007 al 2009. Tesis para optar el título profesional Médico-Cirujano. Facultad de Medicina UNSAAC.
- 23.**Khalid N. Haque, FRCP (Lond, Edin, Ire), FRCPCH. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* Vol. 6, No. 3 (Suppl.): 45-49
- 24.**Goldstein B., Giroir B., Randolph A. (2005). and members of the International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* Vol. 6, N° 1 (Suppl.): 2-8.

25. Ucrós Rodríguez, Mejía Gaviria. (2009). Guías de Pediatría Práctica basadas en la evidencia. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana. Colombia.
26. Susan L. Lukacs, DO, MSPH; Kenneth C. Schoendorf BJ, Holman RC, Schuchat A. (2004). *Pediatr Infect Dis J*; 23(7) © Lippincott Williams & Wilkins.
27. Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT (Editores). (2007). *Fundamentos de Obstetricia*. Sociedad Española de Ginecología Obstetricia. Primera edición.
28. Nava Salgado, D. Escobar Rojas, V. (2009). Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término. *Rev Mex Pediatr*; 76(5); 205-208.
29. Macejko AM, Schaeffer AJ. (2007). Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Urol Clin N Am*; 34: 35–4
30. Pooja Mittal, Wing DA. (2005). Urinary Tract Infections in Pregnancy. *Clin Perinatol* 32 749– 764
31. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. (2008). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; (2): CD006178.
32. Rezeberga D, Lazdane G, Kroica J, Sokolova L, Donders GG. (2008). Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 87(3): 360-5.
33. Ángel Müller, E.; Ruiz Parra, A. (2010). Embarazo e Infecciones Cervico-vaginales. Capítulo 17 p. 264 – p. 282 Colombia.

34. Rouse AG, Gil KM, Davis K. (2009). Diagnosis of bacterial vaginosis in the pregnant patient in an acute care setting. *Arch Gynecol Obstet*; 279(4): 545-9.
35. Puopolo KM. (2008). Epidemiology of neonatal Early-onset Sepsis. *NeoReviews*. Vol. 9. N° 12; e571-e579.
36. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. (2000). Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics*; 106: 256-263.
37. Newman, T.; Puopolo, K.; Soora Wi.; Draper, D.; Escobar, DJ. (2010). Interpreting Complete Blood Counts Soon After Birth in Newborns at Risk for Sepsis. *Pediatrics*; 126: 903-909.
38. Edmond K., Zaidi A. (2010). New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. *Plos Medicine*. Vol. 7. N° 3. e1000213.
39. Sánchez Bojorge N, Perea E, Sanchez Cantalejosn E. (2003). Factores asociados a sepsis neonatal en nacimientos ocurridos en el hospital Bertha Calderón, productos de madres procedentes del municipio de Managua, en el periodo de Julio a Septiembre del 2003. [http://campus.easp.es/Abierto/file.php?file=%2F78%2FInvestigacion%2FFactores de riesgos asociados a sepsis neonatal-EDIT-2.pdf](http://campus.easp.es/Abierto/file.php?file=%2F78%2FInvestigacion%2FFactores%2Fde%2Friesgos%2Fasociados%2Fa%2Fsepsis%2Fneonatal-EDIT-2.pdf)
40. Reyna-Figueroa, J. (2009). Costo económico marginal del fracaso terapéutico con ampicilina más amikacina en el tratamiento de la sepsis neonatal temprana. *An Pediatr (Barc)*. 71(1):54–59.
41. Tuuli Metsvaht. (2009). Clinical parameters predicting failure of empirical antibacterial therapy in early onset neonatal sepsis, identified by classification and regression tree analysis. *BMC Pediatrics*, 9:72.
42. Van Dyke M., Ph.D. (2009). Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. *N Engl J Med*; 360:2626-36.

43. De Jesús Gómez, MT.; Del Castillo Comas, C.; Díaz Díez-Picazo, L. García-Monzón, L. (2004). Leucocituria aislada de repetición. JANO 17-23 Septiembre. Vol. LXVII N.º 1.532
44. Fernández Colomer, B. y cols. (2008). Sepsis del recién nacido. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: p189 - p206.

ANEXOS

ANEXO N° 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA	1	2	3	4	5
Nombre					
Sepsis neonatal					
RPM (horas si consta)					
Infecciones urogenital materna (ITU y/o Vulvovaginitis)					
Edad gestacional pretérmino					
APGAR al 1' < 7					
APGAR a los 5' < 7					
Peso del RN					
Sexo masculino del RN					
Líquido amniótico patológico					
Fiebre materna					

Codificación para todas las variables excepto peso del RN:

1 = Si

2 = No

En peso del RN: 1 = MBPN, 2 = Peso Normal, 3 = Macrosómico.

ANEXO N° 2: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
INDEPENDIENTES			
Infección urogenital materna	Registro de infección urinaria y/o genital inferior materna (vulvovaginitis, vaginosis) durante el III trimestre del embarazo.	Si – No	Nominal dicotómica
Ruptura prematura de membranas	Registro de RPM	Si – No	Nominal dicotómica
Edad gestacional	FUR y fecha de nacimiento del neonato	RNPrT: < 37 s RNAT: 37 - < 42 s	Ordinal dicotómica
APGAR	Registro de APGAR al minuto y a los cinco minutos de nacer	Depresión: < 7 Normal: 7 – 10	Ordinal dicotómica
Peso del RN	Peso registrado al nacer	BPN: <2500 gr. PN: 2500 - <4000 gr M: 4000 o > gr.	Ordinal politómica
Sexo del RN	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Nominal dicotómica
Líquido amniótico	Registro de color macroscópico no claro: meconial, sanguinolento	Si – No	Nominal dicotómica
Corioamnionitis	Registro de corioamnionitis materna	Si – No	Nominal dicotómica
VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
DEPENDIENTE			
Sepsis neonatal	Diagnóstico de ingreso y/o egreso de sepsis neonatal.	Si – No	Nominal dicotómica