

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS-MANAGUA.**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO Y CIRUJANO**

**Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**

**Elaborado por:**

- Br. Elmer Guardián Picado.
- Br. Kevin López Martínez.
- Br. Yener Valle Aranda.

**Tutor:** Dra. Silvia Bove  
Pediatra epidemióloga.

Managua, Diciembre 2015

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo fue analizar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.

**Material y Método:** El estudio fue de tipo analítico, observacional, de casos y controles. El universo lo constituyeron 494 recién nacidos egresados de la sala de neonatología del HPCC durante el periodo de estudio. La muestra fue probabilística aleatoria simple, se estableció una relación de 2 controles por cada caso. Se estudiaron 33 casos y 66 controles para un total de 99 expedientes utilizados para el estudio, obteniendo cada dato de los expedientes clínicos. La fuente de recolección de información fue secundaria. Se realizaron medidas descriptivas (frecuencias y porcentajes) y analíticas (OR, chi cuadrada y valor de P).

**Resultados:** Dentro los factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana los que presentaron relación estadísticamente causal fueron el analfabetismo con un OR 8.8, IC 2.5-30.4, valor de P 0.0002; la RPM con un OR 4.6, IC 1.0-20.0, valor de P 0.035; la UVU activa en el III trimestre del embarazo con un OR 4, IC 1.6-9.9, valor de P 0.001 y de los factores de riesgo neonatales en los que se encontró asociación estadística fueron el bajo peso al nacer con un OR 4.6, IC 1.0-20.0, valor de P 0.035; el APGAR al minuto  $\leq 3$  con un OR 5.7, IC 1.9-17.1, valor de P 0.0001; APGAR al 5 minuto  $\leq 7$  con un OR 8.6, IC 1.6-44.2, y valor de P 0.005.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana encontrados fueron el analfabetismo, la RPM mayor de 18 horas y la infección de vías urinarias activa durante el parto y los factores de riesgo neonatales asociados fueron el bajo peso al nacer y el APGAR  $\leq 3$  al minuto y APGAR  $\leq 5$  a los 5 minutos de nacimiento del recién nacido.

## OPINIÓN DEL TUTOR

La Sepsis neonatal temprana en nuestro país ha venido ocupando la segunda causa de morbi-mortalidad de neonatos en los últimos años; asociando factores de riesgo de diversas índoles tanto maternos como propios del recién nacido.

Por lo que es necesario intervenir de manera temprana en la educación Sobre la importancia de los controles prenatales continuos, precoz, periódicos y de amplia cobertura, apoyándose de manera integral de diversas instituciones para reducir aquellos factores de riesgos asociados a dicha problemática de salud.

A los autores del presente trabajo, les felicito por su esfuerzo en la realización de este trabajo, por el interés en esta problemática de salud pública; y que los resultados sirvan de línea base para futuros trabajos orientados a la mejora de los indicadores de la salud pública.

Las autoridades locales de salud deben de tomar el compromiso, de atender estos resultados y recomendaciones, para elaborar un plan de intervención, con el fin de mejorar la esperanza de vida de la población en general y del recién nacido en particular.

Atentamente:

---

Silvia Mayela Bove Urbina  
Pediatra Epidemióloga

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS.**

Por permitirnos concluir otra etapa de nuestra vida a nivel profesional y poder seguir adelante en esta ardua labor siempre bajo su iluminación y sabiduría y por todas las bendiciones que nos brinda día a día.

### **A nuestros PADRES.**

Por su amor, dedicación, esfuerzo, ejemplos de superación que nos han ayudado a crecer como persona y su apoyo incondicional brindado durante estos largos años de formación académica.

## AGRADECIMIENTO

A **Dios** el creador de todas las cosas, el cual nos ha dado fortaleza para continuar ante los momentos de prueba los tiempos difíciles y nos ayudó a llegar a una meta más de nuestras vidas.

A nuestros **Padres** quienes nos han apoyado en todo momento, por sus sabios consejos, valores y motivación constante para salir adelante, que con su esfuerzo iniciaron el camino de nuestra preparación.

A nuestros **Maestros** que participaron en nuestra preparación durante todo el periodo de estudio, por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales.

A nuestra **Tutora** Dra. Silvia Bove por la ardua labor que desempeño durante esta investigación y que gracias a su ayuda incondicional durante las tutorías hemos concluido este trabajo, el cual será de gran ayuda para reducir la mortalidad neonatal en nuestro país.

## INDICE

CAPITULOS	PÁGINA
Resumen.....	i
Opinión del Tutor.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Dedicatoria.....	iv
I.GENERALIDADES.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Justificación.....	9
1.4 Planteamiento del Problema.....	10
1.5 Objetivos.....	11
1.6 Marco Teórico.....	12
1.7 Hipótesis.....	56
II. DISEÑO METODOLOGICO.....	57
2.1 Tipo de Estudio.....	57
2.2 Lugar de Estudio.....	57
2.3 Universo.....	57
2.4 Muestra.....	57
2.5 Tipo de Muestreo.....	57
2.6 Criterios de Inclusión.....	58
2.7 Criterios de Exclusión.....	58

2.8 Técnicas y Procedimientos.....	59
2.9 Lista de Variables.....	60
2.10 Operacionalización de Variables.....	61
2.11 Plan de Análisis.....	62
2.12 Plan de Tabulación.....	66
III. DESARROLLO.....	67
3.1 Resultados.....	67
3.2 Análisis y Discusión.....	70
3.3 Conclusiones.....	76
3.4 Recomendaciones.....	77
IV. BIBLIOGRAFIA.....	80
V. ANEXOS.....	85

## INTRODUCCION

Durante el periodo neonatal la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad, a pesar de los grandes adelantos en el cuidado intensivo neonatal y el uso de antibióticos de amplio espectro. Las infecciones del feto y el recién nacido son una causa importante de morbilidad, mortalidad y secuelas en el RN.

Las características propias de la etapa fetal hacen que las infecciones que ocurren en este período tengan una patogenia especial y produzcan una infección con características clínicas únicas. Estas varían según el semestre del embarazo en que ocurren. En el período neonatal, las características propias de la inmunidad del RN le dan también una forma de presentación y evolución característica.

Las muertes neonatales, constituyen una proporción importante de la mortalidad infantil; según la organización mundial de la salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen casi 500,000 recién nacidos anualmente y que el 93% ocurre en países, en desarrollo. Las principales causas de muertes neonatales; son las infecciones, representados por el 30-40% seguido de la asfixia neonatal y la prematurez.

En Nicaragua la mortalidad neonatal en los últimos tres años ha representado más del 60% de las muertes infantiles, más del 75% ocurrió en etapas tempranas. La sepsis neonatal precoz generalmente se presenta como una enfermedad fulminante y multisistémica más frecuente durante los primeros tres días de vida. Estos recién nacidos han tenido historia de uno o más factores de riesgo perinatales tales como la prematuridad, el bajo peso al nacer y la puntuación baja de APGAR tanto al minuto como al 5 minuto.



## ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en todo el mundo fallecen alrededor de cinco millones de neonatos por año y de estas el 75 % ocurren la primera semana de vida y de 25 a 45 % en el primer día de vida; 98 % ocurre en países en vías de desarrollo y la infección causa de 30 a 40 % de las muertes. La incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre 0,6 % y el 1,2% de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40% de todos los nacidos vivos.

En países industrializados como Estados Unidos de América, la incidencia de sepsis neonatal se reporta entre 1 a 8.6 casos por cada mil recién nacidos vivos, mientras que en México, la tasa es de cuatro a 15.4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos. El 48 % de todas las infecciones ocurre en menores de un año de edad y la mitad de estas durante el periodo neonatal las infecciones intrahospitalarias causan 1.6 millones de muertes anuales, es decir, 40 % de las muertes neonatales en los países en desarrollo. (Revista Cubana de Pediatría, 2015)

La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2,2 a 8,6/1 000 nacidos vivos; 48 % sucede en menores de 1 año y 27 % en el período neonatal. En Latinoamérica y el Caribe se plantea una mortalidad de 17/1 000 nacidos vivos, con una incidencia de la sepsis entre 3,5 y 8,9 %. Así en Asia, la incidencia es de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. (Revista Cubana de Pediatría, 2015)

Un estudio realizado en el Instituto Mexicano de Seguro Social, sobre Factores de Riesgo Materno Relacionados a Sepsis Neonatal Temprana en Prematuros revelo que los factores de riesgo materno con mayor asociación fueron: edad materna

con el 44.09%, el estado civil representó el 46% mujeres casadas; la ocupación materna el 64% se dedicaban al hogar. El grado de escolaridad materno, lo represento el bachillerato en un 42%. En patología materna la de mayor prevalencia fue la cervicovaginitis con un 51% y un 50% la Infección de vías urinarias. La ruptura de membranas solo se observó en un 46%. En Preeclampsia la prevalencia es de 9% y la Diabetes Gestacional no represento factor de riesgo para sepsis neonatal temprana en estos prematuros. (Rodríguez, 2014)

En un estudio de casos y controles realizado en el Hospital Vitarte, ciudad de Lima, Perú, se evaluaron los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal precoz. La muestra estuvo conformada por 224 recién nacidos, para el estudio se formaron 2 grupos, el Grupo Caso: 112 recién nacidos con sepsis neonatal precoz y el Grupo Control: 112 recién nacidos sin sepsis neonatal precoz. (Coral, 2014). En este estudio en el análisis de los factores maternos propuestos se observó:

- Existe una asociación entre la rotura prematura de membrana ( $p=0,001$ ), la fiebre materna periparto ( $p=0,01$ ) e infección de las vías urinarias en el III trimestre ( $<0,001$ ).
- Al evaluar su riesgo la RPM presentó  $OR=4.1$ ,  $IC=1.7-9.9$ ; la fiebre materna en el periparto presentó  $OR=5.9$ ,  $IC=1.3-27.7$ .
- No se pudo evaluar el riesgo del factor “infección urinaria de III trimestre” debido a la falta de pacientes en el grupo control, pues ninguna paciente con neonato sano presentó infección en el III trimestre.
- Al analizar los factores del nacimiento (tipo de parto, duración del periodo expulsivo o duración de la cesárea) no se encontró asociación estadísticamente significativa con la sepsis neonatal precoz.

- Finalmente al relacionar y evaluar el riesgo de los factores del recién nacido se constató que la prematuridad <37 semanas, presenta relación significativa y es factor de riesgo (OR=12.1, IC=1.5-95.3), así como el bajo peso al nacer <2500 gr (OR=4.8, IC=1.1- 22.8), sexo masculino (OR=2.2, IC=1.3-3.8) y la reanimación neonatal (OR=4.4, IC=1.2- 15.9).

Avilés, Cabrera (2013) en Cuenca, Ecuador expone que según la valoración del APGAR al minuto en los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, mostro que un 6.13 % obtuvieron un score de 0-3, el 19.13 % de 4-7 y el 74.23 % de 8-10. En relación APGAR a los 5 minutos mostro que el 5.52 % presento score de 4-7 y el 94.47 % de 8-10.

En cuanto a los factores de riesgo maternos para sepsis neonatal podemos citar 10 estudios evaluados mediante un metaanálisis los cuales se revelaron la relación entre factores de riesgo maternos y sepsis neonatal, incluyendo ruptura prematura de membranas, ruptura prolongada de membranas e infección de vías urinarias y cervicovaginitis, razón por la cual aquellos recién nacidos de madres con factores de riesgo tuvieron 2,3 veces mayor probabilidad de presentar sepsis en comparación con aquellos hijos de madres sin factores de riesgo. (Chan, Lee, Baqui Tan y Black, 2013)

En cuanto a la pregunta sobre tamizaje para EGB identificamos una revisión sistemática de la literatura de la colaboración Cochrane. Esta revisión incluye cuatro ensayos clínicos que evalúa un total de 852 mujeres gestantes con tamizaje positivo para EGB. (Cochrane, 2012)

Los resultados encontrados en esta revisión son los siguientes:

- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con el no uso de antibiótico para mortalidad neonatal por todas las causas: RR 0,19 (IC 95% 0,01 a 3,82).

- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento para mortalidad neonatal por infección por EGB: RR 0,31, (IC 95% 0,01 a 7,50).
- No hubo efecto estadísticamente significativo del uso de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento para mortalidad neonatal por infecciones causadas por bacterias distintas a EGB: RR 0,31 (IC 95% 0,01 a 7,50).
- Hubo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infección por EGB en neonatos después de la administración de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento: RR 0,17 (IC 95% 0,04 a 0,74).
- No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sepsis neonatal, meningitis, infección del tracto urinario o neumonía debidos a bacterias diferentes a EGB después de la administración de antibiótico intraparto comparado con ningún tratamiento: RR 1,00 (IC 95% 0,15 a 6,79).
- No hubo efecto estadísticamente significativo para mortalidad neonatal por todas las causas comparando la administración de ampicilina con penicilina intraparto: RR 3,03 (IC 95% 0,12 a 73,98).

Por otra parte durante el tamizaje para *Streptococcus agalactiae* en gestantes, Clínica del Prado de Medellín, Colombia, la prevalencia de colonización rectovaginal por *S. agalactiae* determinada fue de 17,6%. La edad promedio de las gestantes fue 25 años, la edad gestacional promedio fue 35,4 semanas. Se suministró profilaxis con penicilina cristalina en 21,4% de las mujeres tamizadas y en 44% de las colonizadas, entre las que el 17% tuvieron el parto por cesárea y recibieron profilaxis con cefazolina. En el 48,9% no se suministró profilaxis.

Ninguno de los hijos de las madres incluidas desarrolló sepsis neonatal. Entre los nacidos en 2010 la prevalencia de esta entidad fue 0,14%. No se encontró asociación estadística ( $p = 0,062$ ) entre el tamización rectovaginal y la administración de profilaxis antibiótica, apoyando la recomendación de adoptar la tamización sistemática de las gestantes para conocer su estado de portador y tomar medidas oportunas. (Ceballos, Loaiza, Romero, Ospina y Vásquez, 2014)

La sepsis neonatal en Nicaragua, antes del año 2010 ocupaba el segundo lugar entre las causas de morbilidad neonatal, después de la asfixia. En 12 hospitales del Ministerio de Salud (MINSa), en los departamentos de: Jinotega, Estelí, Chinandega, Puerto Cabezas, Ocotal, Juigalpa, Matagalpa, Bluefields, Madriz, Boaco, Granada y Masaya, se reportó un total de 1,286 casos de sepsis neonatal.

Según datos de MINSa (2012) en el período 2006-2011, la proporción de defunciones se redujeron para los menores de 6 días (de 6.4 a 5.75%), para los de 7 a 28 días (de 4.1 a 3.7%), de 29 días a 11 meses (de 3.4 a 3.1%). Las principales causas reportadas son los trastornos respiratorios, la sepsis del recién nacido, asfixia, neumonía y malformaciones congénitas.

La mortalidad perinatal en el SILAIS Estelí para los años 2004-2005 registro un total de 44 y 62 casos respectivamente, alcanzando una tasa de 12 a 16 por 1000 nacidos vivos registrados. Sus principales causas de muerte fueron sepsis, síndrome de membrana hialina, malformaciones congénitas y prematuridad.

En estudios anteriores en el Hospital Berta Calderón se demostró que las infecciones maternas durante el embarazo frecuentemente culminan en trabajo de parto antes de término, ruptura temprana de las membranas y nacimientos espontáneos antes de término, lo que frecuentemente va acompañado con productos de bajo peso al nacer. Con relación al peso al nacer 40% casos y 11% controles tenían menos de 37 semanas de edad gestacional ( $p 0.001$ , OR 0.19), Peso al nacer 45.5% casos y 12.3% controles presentaron peso menor a 2500 g

( $p < 0.001$ , OR = 4.7. (Alvarenga, Bravo, Suarez, Leyton, Moradel y Morales, 2003)

La cervicovaginitis y la infección de vías urinarias son factores predictivos de sepsis neonatal y que al asociarse a ruptura prematura de membranas y ha manipulaciones frecuentes previas al nacimiento potencializa el proceso séptico. Al ser comparado casos y sus controles tuvieron valor significativo desde el punto de vista estadístico, con valores  $p < 0.03$ , OR = 5.2 (ITS),  $p < 0.02$ . OR= 2.9 (Cervicovaginitis),  $p < 0.001$ , OR= 2.5 (IVU). (Alvarenga et al, 2003)

Durante el periodo del 2005-2006 en el servicio de neonatología del Hospital San Juan de Dios Estelí, al evaluar el comportamiento de la mortalidad neonatal, la mortalidad neonatal precoz registro el 33.7 %, y dentro de esta la sepsis neonatal temprana represento la tercer causa de mortalidad con un 9.3%. (Canales, 2007)

USAID a través de su proyecto Mejoramiento de la Atención en Salud (USAID/HCI) ha brindado asistencia técnica al Ministerio de Salud de Nicaragua desde el año 2006 en el desarrollo de acciones dirigidas a disminuir la mortalidad neonatal por sepsis. El hospital Victoria Mota (HVM) reportaba la sepsis temprana como la segunda causa de mortalidad neonatal. Se sospechaba que había un sobrediagnóstico por diferentes razones: Las interrogantes eran si los diagnósticos introducidos en la CIE 10 y reportados al MINSA en verdad eran casos de sepsis (en vista de los criterios no unificados considerados por los clínicos para diferenciar entre riesgo de sepsis y sepsis temprana, diferencia entre riesgo e infección), o los criterios de laboratorio para su corroboración. Era usual que la mitad de las 28 cunas y cuneros en neonatos estaban ocupadas por recién nacidos con este diagnóstico y el empleo de antimicrobianos se extendía por varios días, aumentando los costos por estancia y la utilización de insumos probablemente innecesarios

Para abordar el problema, se planteó utilizar la metodología PEVA (probar, ejecutar, verificar, actuar) de los ciclos rápidos de mejoramiento, con la asesoría técnica de USAID a través de su proyecto de Mejoramiento de la Atención en Salud.

Los resultados fueron impresionantes. Durante el mes de abril 2009, antes de iniciar el ciclo de mejora, ingresaron 47 recién nacidos con algún factor de riesgo de sepsis, de los cuales 29 (61.7%) fueron egresados con diagnóstico de sepsis temprana. El ciclo de mejora empezó en mayo 09 y el porcentaje de casos con riesgo de sepsis a los que se les aplicó el paquete completo de pruebas (mayo 09 a julio 09) fue de 53%, 46% y 93% respectivamente. Los casos egresados con diagnóstico comprobados de mayo a julio 2009 fueron mucho menores, demostrando el problema del sobrediagnóstico por falta de implementación de procedimientos estandarizados: 24 (45%), 3 (5.2%) y 1 (2.3%).

Un estudio realizado en el Nuevo Hospital Monte España, se demostró que la sepsis neonatal temprana representa la segunda patología más frecuentes en los neonatos (29.4 %), a su vez la sepsis neonatal temprana junto al Síndrome de Dificultad Respiratoria representan la principal causa de mortalidad neonatal con un 29.4 % respectivamente. (Pichardo, 2013)

En el estudio realizado en el Hospital Fernando Veles País, se demostró que los factores de riesgo maternos que mostraron asociación estadísticamente significativa a sepsis neonatal temprana fueron: la edad materna mayor de 35 años (OR de 0.29, IC 0.14- 0.6 y un valor de p 0.0004) y la ruptura prematura de membranas mayor o igual de 18 horas (OR de 1.22, IC 1.30-4.61, un valor de p 0.004). De los factores del recién nacido asociados sepsis neonatal temprana se encontró asociación estadísticamente significativa en el sexo masculino (OR de 2.36, IC 1.29 - 4.31 con un valor de p de 0.004) y APGAR bajo a los 5 minutos (OR de 4.37, IC 0.64 -11.42, con un valor de p 0.001). (Zelaya, Gaitán y Nazaret, 2014)

## JUSTIFICACION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el mundo fallecen casi 5, 000,000 de recién nacidos al año, siendo las principales causas de muerte las infecciones, asfixia y prematuridad. El 98% de estas muertes ocurre en países en desarrollo y el 30 a 40% están relacionadas con las infecciones.

El 98% de las muertes neonatales ocurren en países en desarrollo. La prematuridad, las complicaciones asociadas al parto y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal. En conjunto, estas tres causas representan el 71% de todas las muertes en el periodo neonatal y 28,7% de todas las muertes en menores de 5 años. En estos países, las infecciones son responsables entre el 8 y 80% de todas las causas de muerte neonatal, y hasta del 42% de las causas de muerte en la primera semana de vida. La incidencia de sepsis neonatal en países en desarrollo varía entre 49 y 170 por cada 1000 nacimientos vivos.

Si se conoce qué factores aumentan el riesgo de ésta grave patología; se podrá orientar medidas a unidades de salud para mejorar la atención a embarazadas e incidir en una detección precoz de estos factores identificando oportunamente a las embarazadas con alto riesgo para que sus recién nacidos desarrollen sepsis neonatal precoz y de esta manera iniciar el manejo adecuado y oportuno que permita prevenir la posterior aparición de sepsis en el neonato.

Por lo antes expuesto es que nos planteamos la necesidad de realizar el presente estudio que ha permitido el conocimiento y análisis de los factores que se asocian a la presencia de Sepsis Neonatal Temprana, el que adquiere gran valor por que nos permitirá incidir en la disminución de las tasas de mortalidad por esta causa a través de la prevención en la atención primaria y en atención de segundo nivel.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En América Latina y el Caribe las muertes neonatales representan más de la mitad (52%) de todas las muertes en menores de 5 años. Dentro de las muertes neonatales por infecciones de inicio tardío en el ámbito nacional y del SILAIS Managua la Sepsis Neonatal Temprana ocupa un segundo lugar tanto en morbilidad como mortalidad.

Dado que la sepsis neonatal temprana sigue siendo uno de las principales causas de morbimortalidad y teniendo en cuenta que la identificación oportuna de los factores de riesgo disminuiría su incidencia, nos planteamos el siguiente problema:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Analizar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.

### **Objetivos específicos:**

1. Establecer los factores de riesgos maternos asociados a sepsis neonatal temprana.
2. Determinar factores de riesgos del recién nacido asociados a sepsis neonatal temprana.

## MARCO TEÓRICO

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos. En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: 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 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. (Coronel, Pérez, Guerrero y Bustamante, 2009)

**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. (Coronel et al., 2009)

**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 continuación (Coronel et al., 2009) :

- Taquipnea (FR >60 rpm) además de quejido, retracción y desaturación.
- Inestabilidad en la temperatura (<36°C o >37.9°C).
- Llenado capilar mayor a 3 segundos.
- Alteración en los leucocitos (<4000/mm<sup>3</sup> o >34000/mm<sup>3</sup>).

- PCR >10 mg/dl.
- Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) > 70 pg/ml.
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva.

**Sepsis severa:** Se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano. (Coronel et al., 2009)

**Shock séptico:** Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico. (Coronel et al., 2009)

**Síndrome de falla multiorgánica:** Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad. (Coronel et al., 2009)

## **Sepsis Neonatal Temprana**

### **Definición**

Sepsis neonatal temprana se define como un síndrome clínico de infección hematógena con respuesta sistémica a una infección, con o sin localización en diferentes sitios del organismo, con hemocultivo positivo o no, que se manifiesta en las primeras 72 horas de vida. (República de Nicaragua, INSS, 2006)

La definición actual (2010) refiere que es una infección bacteriana con invasión inicial al torrente sanguíneo del recién nacido, con respuesta inflamatoria inespecífica y manifestaciones clínicas atípicas, adquirida de la madre en forma transplacentaria y ascendente, debido a factores de riesgo maternos. El mayor número de casos son producidos por *Streptococcus agalactie* (*Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del Grupo B) y la enterobacteria *Escherichia coli*. En países en desarrollo, sin embargo, *Streptococcus agalactie* no es una causa predominante, ya que el papel de las enterobacterias y, en general otros gramnegativos, ocupa

los primeros lugares, encabezados por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. (Ganatra, Stoll y Zaida, 2010)

Al considerar la definición de sepsis neonatal, se debe tomar en cuenta la fuente de la infección, los agentes etiológicos, la forma de transmisión y las manifestaciones clínicas.

Una confusión grande en relación con la fuente infecciosa (los denominados factores de riesgo maternos), es la de incluir algunos que la evidencia no ha comprobado que lo sean, o incluir una gama de microorganismos que en caso de transmitirse al neonato intraútero, se comportan de manera distinta que la sepsis neonatal. Por ejemplo, los virus, aunque sean transmitidos transplacentariamente no dan origen a sepsis sino a la enfermedad que afectó o afecta a la madre: varicela en la madre, dará origen a varicela en el neonato. Igual ocurre con enfermedades parasitarias (toxoplasmosis) o alguna bacteriana como la sífilis.

### **Clasificación**

**Según el momento de aparición de síntomas se clasifica la sepsis neonatal en:**

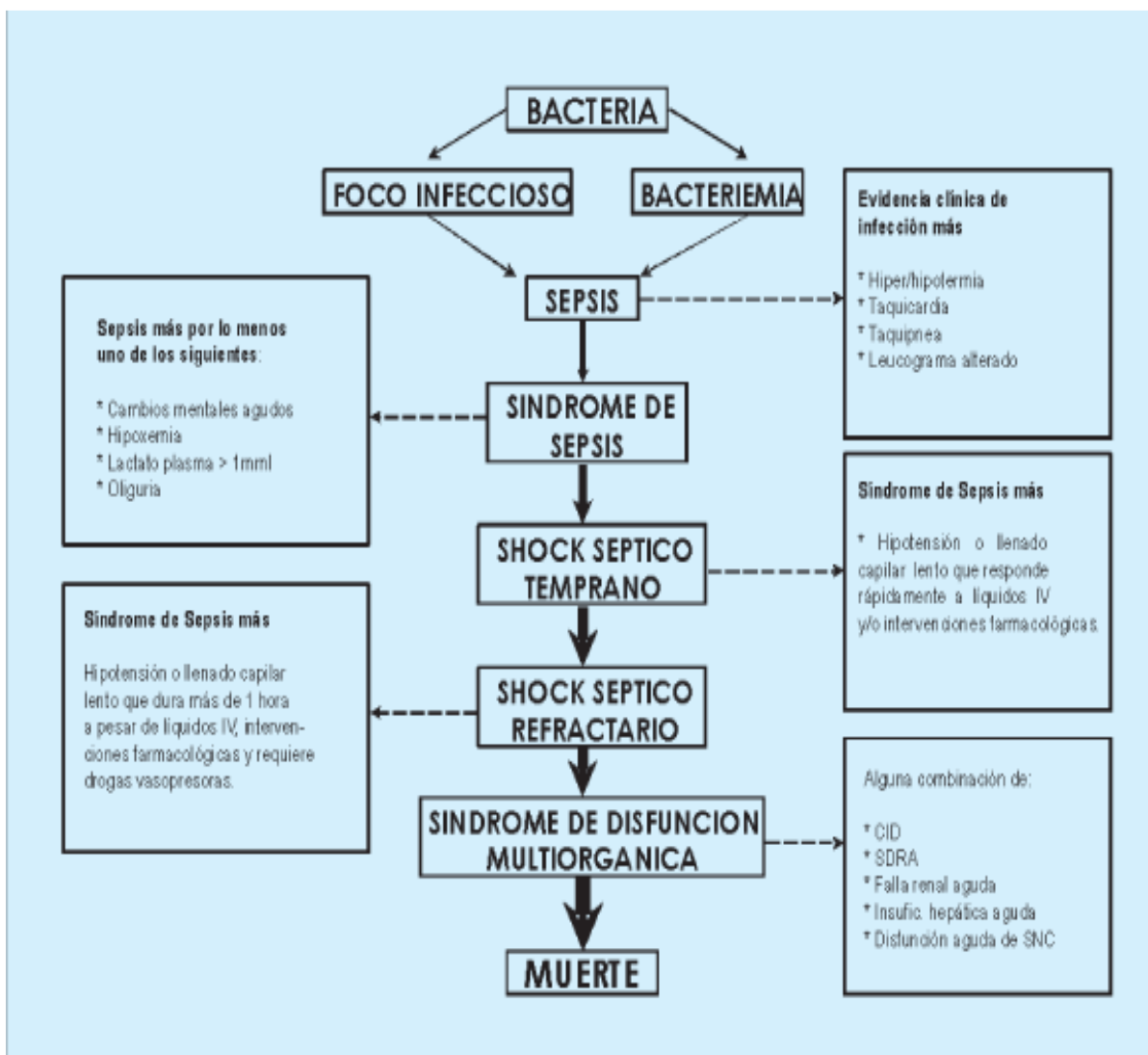
**Sepsis temprana (transmisión vertical).** Se presenta en las primeras 48-72 horas de vida. La infección generalmente ocurre "in útero", el neonato nace enfermo y la evolución suele ser fatal. Predomina el compromiso pulmonar. Los neonatos de bajo peso suelen tener respuesta inflamatoria deficiente, por lo que la positividad de las pruebas de respuesta inflamatoria puede ser más lenta, lo cual se puede detectar con una segunda prueba. (República de Nicaragua, MINSA, 2013)

**Sepsis tardía.** Se presenta después de las 48-72 horas hasta los 28 días de vida. Refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (en el ambiente

postnatal), la evolución es más lenta. Predomina el compromiso del sistema nervioso central. (República de Nicaragua, MINSA, 2013)

**Sepsis nosocomial.** Se presenta 48 horas después del nacimiento y se deben a patógenos no transmitidos por la madre, o 48-72 después de la hospitalización del recién nacido (RN), sin existir infección previa o en período de incubación. (República de Nicaragua, MINSA, 2013)

**Según su evolución**



**República de Nicaragua. Ministerio de salud (2013). Guía para el manejo de neonato. Managua: MINSA**

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3-5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de sepsis de inicio precoz, mientras que las sepsis nosocomiales, suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas sepsis de inicio tardío. Sin embargo, este criterio cronológico para diferenciar el tipo de sepsis, no está exento de errores, pues hay sepsis de transmisión vertical de inicio tardío que con este criterio no serían consideradas como tales y sepsis nosocomiales de inicio precoz que serían falsamente clasificadas como verticales.

Por ello, consideramos más correcto clasificar las infecciones según su mecanismo de transmisión y no según el momento de aparición de los síntomas, evitando así mezclar infecciones de distinta patogenia, etiología y tratamiento. Finalmente están las sepsis adquiridas fuera del hospital o sepsis comunitarias, que son muy infrecuentes y que habitualmente aparecen asociadas a otra infección localizada como neumonía, infección urinaria o meningitis. (Fernández, 2008; López, 2002 y Republica de Nicaragua, MINSA, 2010).

## **Epidemiología**

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 industrializados. La incidencia de infección en países subdesarrollados es de 2.2 a 8.6 por cada mil nacidos vivos; 48% sucede en los menores de un año y 27% en el periodo neonatal. (OMS, 2010)

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 %. (República de Nicaragua, 2011)

Para el año 2009 la Organización mundial de la salud (OMS) reporta que las afecciones originadas en el período perinatal constituyen el 47.04% de muertes en menores de 1 año de edad siendo esta la principal causa de muerte. Para el año 2008 (OMS) específicamente la sepsis neonatal constituye el sexto lugar de causa de mortalidad en menores de cinco años (6%) siendo la tasa de mortalidad neonatal global de 26 por 1000 nacidos vivos. %. (OMS, 2010 y República de Nicaragua, 2011)

Nicaragua, ha logrado reducir un 50% las tasas de mortalidad del menor de cinco años en el período 1990 – 2006 (tasa 72 x 1000 nacidos vivos a 35 x 1000 nacidos vivos) sin embargo esta reducción a sido a expensas principalmente de la mortalidad infantil (tasa 58 x 1000 nacidos vivos a 29 x 1000 nacidos vivos). En los últimos veinte años, más del 80% de los niños menores de cinco años que fallecen son menores de un año. De estas muertes infantiles, más del 70% son muertes neonatales. (OMS, 2010; República de Nicaragua, 2011 y Republica de Nicaragua, MINSA, 2011)

Desde 1998 hasta la fecha, las tasas de mortalidad neonatal permanecen casi inalteradas, siendo de 20 x 1000 nacidos vivos en el año 98 y 16 x 1000 nacidos vivos en el 2007, habiendo logrado únicamente un descenso del 20%. (OMS, 2010; República de Nicaragua, 2011; Republica de Nicaragua, MINSA, 2011)

En el período 1997 – 2006, el MINSA registró un total de 13,671 muertes neonatales de las cuales casi la mitad (41%) ocurrió en las primeras 48 horas de vida y casi un 25% en su primer día de vida. El 82% de las muertes neonatales



ocurren en la primera semana. (OMS, 2010; República de Nicaragua, 2011 y República de Nicaragua, MINSA, 2011)

Entre los años 2008 y 2009 se reduce la mortalidad 10,63 a 9,66 % por cada mil nacidos, reduciéndose en un 10% para el 2011. (OMS, 2010; República de Nicaragua, 2011 y República de Nicaragua, MINSA, 2011)

En el año 2010 en el hospital materno infantil Fernando Vélez Paiz del total de ingresos al servicio de neonatología (2,874) falleció el 2.64% (76) siendo el 14.4% de las muertes debidas a sepsis neonatal temprana. Además de 2879 egresos, 202 corresponden a sepsis neonatal temprana, es decir un 7% de la morbilidad para el año 2010. (OMS, 2010)

## **Etiología**

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o *coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*). (Orfali, 2004)

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B (EGB) o el

*Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación. (Orfali, 2004)

El *S. aureus* es una causa importante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético. La principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados intensivos. Los *Staphylococcus coagulasa-negativos*, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía (SNT). Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematurez, estancia hospitalaria prolongada. (Orfali, 2004)

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas intactas. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20%. (Orfali, 2004)

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son *Staphylococcus aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococos* y, en un estado más tardío, *Candida spp* o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, etcétera, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores que se asocian a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer

(<1000 gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

Las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) juegan un rol importante en la sepsis neonatal, debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%. La colonización previa por hongos, principalmente *Candida spp*, es el factor número uno para desarrollar IFI y el intestino es el sitio anatómico donde se localiza más frecuentemente. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial. Los factores de riesgo relacionados con IFI incluyen prematurez, inmadurez inmune y factores exógenos como son procedimientos invasivos, cirugías abdominales, uso de anti H2 y antibióticos de amplio espectro, entre otros. (Coronel et al., 2009)

## **Patogenia**

Las infecciones perinatales precoces se adquieren antes o durante el momento del parto. Al producirse la infección intrauterina, los gérmenes pueden alcanzar la cavidad amniótica y al feto por diferentes vías:

1. Vía ascendente, gérmenes del canal vaginal y cérvix, es la más frecuente.
2. Por vía hematológica, diseminándose a través de la placenta (transplacentaria).
3. Vía retrógrada de la cavidad peritoneal, a través de las trompas de Falopio.
4. Contaminación accidental al realizar procedimientos invasivos, amniocentesis, toma de muestras de sangre del cordón, toma de biopsias de vellosidades coriónicas, etc. (López, Coto y Fernández, 2000)

La vía más frecuente es la ascendente, lo cual se soporta en el hecho de que la corioamnionitis histológica es más común y severa en el sitio de ruptura de la membrana. En presencia de neumonía congénita, la inflamación de las

membranas corioamnióticas por lo general siempre está presente. (López et al., 2000)

En la infección intrauterina se observan 4 etapas:

**Etapa 1.** Cambios en la flora microbiana vaginal y cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix (vaginosis).

**Etapa 2.** Algunos microorganismos ascienden a la cavidad intrauterina y se encuentran en la decidua.

**Etapa 3.** La infección puede invadir los vasos fetales (coriovasculitis) o ingresar a través del amnios (amnionitis) en la cavidad amniótica y provoca invasión microbiana e infección intraamniótica.

**Etapa 4.** En la cavidad amniótica la bacteria puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada como es la aspiración de líquido amniótico que conlleva a neumonía congénita. (República de Nicaragua, MINSA, 2010 y 2013).

La patogenia de la sepsis neonatal se da principalmente por la acción de los productos bacterianos en el organismo como la endotoxina de las bacterias gramnegativas y el complejo del ácido lipoteicoico-peptidoglicanos de las bacterias grampositivas. Cuando los componentes de la pared bacteriana se liberan y pasan a la corriente sanguínea, las citosinas se activan, lo que a su vez produce deterioros fisiológicos. (Orfali, 2004)

Los mediadores endógenos de la sepsis actualmente abarcan el factor de necrosis tumoral , las interleucinas 1, 2, 4, 6 y 8, el factor activador de las plaquetas (PAF), el interferón, los eicosanoides, el factor estimulador de la colonia de granulocitos y macrófagos, el factor de relajación derivado del endotelio, la endotelina 1, los fragmentos del complemento C3ay C5a, los radicales de oxígeno tóxicos y las enzimas proteolíticas de los neutrófilos polimorfo nucleares, las moléculas de adhesión, las plaquetas, el factor beta transformador de crecimiento, el factor de permeabilidad vascular, las citocinas pro coagulantes e inflamatorias

de los macrófagos, la bradisinina, la trombina, los factores de la coagulación, la fibrina, los inhibidores del activador del plasminógeno, la sustancia depresora miocárdica, las endorfinas y las proteínas del shock térmico. (Coronell, 2009 y Orfali, 2004)

Juntos o por separado, los productos bacterianos y las citocinas proinflamatorias desencadenan reacciones fisiológicas dirigidas a detener los invasores microbianos. Estas reacciones son:

- 1) Activación del sistema complemento.
- 2) Activación del factor de Hageman (factor XII), que pone en marcha la cascada de la coagulación.
- 3) Liberación de hormona adrenocorticotropa y de endorfinas.
- 4) Estimulación de los neutrófilos polimorfo nucleares.
- 5) Estimulación del sistema calicreina-cininas. (Coronell, 2009 y Orfali, 2004)

El factor de necrosis tumoral y otros mediadores de la inflamación aumentan la permeabilidad vascular, produciendo fugas capilares difusas, disminución del tono vascular y un desequilibrio entre el riego sanguíneo y las mayores demandas metabólicas de los tejidos. La actividad de los mediadores de la inflamación o su reactividad excesiva contribuyen a la patogenia de la sepsis. (Coronell, 2009 y Orfali, 2004)

Las hipótesis actuales indican que las moléculas pro inflamatorias también disparan la liberación de moléculas antiinflamatorias con el fin de limitar la respuesta inflamatoria. La invasión microbiana fetal provoca un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIF) que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno. En esta situación se produce incremento en las concentraciones plasmáticas de matriz metaloproteinasas, y enzimas involucradas en la digestión de colágeno tipo IV.

Presentan neutrofilia, un alto número de glóbulos rojos nucleados y elevados niveles plasmáticos de factor estimulante colonias de granulocitos. (Coronell, 2009 y Orfali, 2004)

Dentro de los cambios histológicos se encuentra la funisitis (inflamación en el cordón umbilical) que incrementa el riesgo de sepsis. La inflamación fetal se relaciona con parto pretérmino e infección intrauterina ascendente. El mecanismo para conocer si un feto presenta SRIF es estudiar el cordón umbilical; la funisitis y la vasculitis coriónica son los hallazgos histopatológicos más importantes de este proceso. (González, Saltigeral y Macias, 2006)

La funisitis desarrolla una activación endotelial que da lugar a una lesión orgánica; así mismo, los neonatos tienen mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral. La inflamación coriónica se relaciona con parto pretérmino y ruptura de membranas ovulares. (González et al., 2006)

Los órganos afectados por el SRIF incluyen: sistema hematopoyético, sistema adrenal, corazón, cerebro, aparato respiratorio y piel. (Coronell, 2009; Orfali, 2004 y González, 2006)

En las primeras etapas de la sepsis existe una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un descenso de la precarga, lo cual conduce a taquicardia, aumento del gasto cardíaco y una mayor amplitud de presión del pulso debido a la caída de la presión diastólica. La lesión del endotelio inducida por las citocinas conduce a una fuga de líquidos circulantes hacia los tejidos e intensifica la hipovolemia relativa. En las etapas siguientes del shock séptico las extremidades aparecen frías, con pulsos periféricos débiles y aparece una disminución de la presión arterial que refleja la depresión miocárdica y la disminución del gasto cardíaco. A medida que el consumo de oxígeno tisular supera el aporte de oxígeno, la hipoxia tisular resultante producirá una acidosis láctica. (González, 2006 y López, 2000)

Con frecuencia la función pulmonar está gravemente deteriorada y el desarrollo del pulmón de shock o del síndrome de dificultad respiratoria se asocia con un pronóstico desfavorable. La insuficiencia renal aguda, la insuficiencia hepática, las alteraciones funcionales del sistema nervioso central y la coagulación intravascular diseminada pueden aparecer por separado o combinado tardíamente. (República de Nicaragua, MINSA, 2013)

### **Diagnóstico clínico y de laboratorio**

La identificación temprana de Sepsis Neonatal es difícil antes de que se evidencien los síntomas o que ocurra el deterioro clínico. El diagnóstico de sepsis neonatal (SNT) temprana es un reto médico que debe apoyarse en cuatro pilares básicos:

1. La anamnesis para investigar los factores de riesgo.
2. La evolución clínica.
3. Exámenes de laboratorio: incluidos datos bacteriológicos.
4. Diagnóstico Bacteriológico. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

- **Factores de riesgo**

#### **Concepto de riesgo y de factor de riesgo**

La definición de riesgo constituye una probabilidad de daño o condición de vulnerabilidad, siempre dinámica e individual. No implica necesariamente daño, no otorga certezas, ni relaciones directas y deterministas, sino una probabilidad de ocurrencia de éste. (Lothar, Gottfried y Heide, 2007)

La idea central del enfoque de riesgo es poder anticiparse al daño, y centrarse en la prevención, por lo que es indispensable que se realice una buena distinción entre riesgo y daño. (Lothar et al., 2007)

Los factores de riesgo son características genéticas, fisiológicas, del comportamiento y socioeconómicas de los individuos que les sitúan dentro de una cohorte de la población en la que es más probable el desarrollo de un problema sanitario o enfermedad concretos que en el resto de la población. Este concepto suele aplicarse para enfermedades multifactoriales en las que no se conoce una causa única precisa y ha resultado particularmente útil para identificar personas candidatas a seguir las medidas de prevención primaria y para valorar la eficacia de los programas de prevención en el control de los factores de riesgo estudiados. (Lothar et al., 2007)

Según la guía para el manejo de sepsis neonatal del año 2013 del ministerio de salud sobre los factores de riesgos para que el recién nacido desarrolle sepsis neonatal precoz refiere que la confirmación del diagnóstico de sepsis neonatal debe partir de la identificación de los factores de riesgo maternos que son la fuente de la infección en el neonato. Los factores de riesgo a comprobar son los siguientes:

- Ruptura prematura o prolongada de membranas.
- Corioamnioitis.
- Colonización recto vaginal por *Streptococcus agalactie*.
- Infección activa de vías urinarias.
- Fiebre intraparto de origen indeterminado. (Republica de Nicaragua, MINSA, 2013)

Según la Revista oficial de la Academia Americana de Pediatría (pediatrics) toma en cuenta los siguientes criterios:



Factores de riesgo mayores asociadas a sepsis neonatal temprana:

- Nacimiento pretermino
- Ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas
- Signo y síntomas maternos de infección intraamniótica
- Colonización materna por GBS

**Se considerará factor de riesgo positivo** en los casos que exista el antecedente en la historia clínica perinatal de un factor de riesgo mayor (FRM) o dos FR menores (FRm) (República de Nicaragua, MINSA, 2006):

### **Maternos**

#### **Factores de riesgo mayores:**

Infección materna (vías urinarias, cervicitis y vaginosis, predisponen a ruptura prematura de membranas y Corioamnionitis)

RPM > de 18 h

Fiebre materna intraparto > de 38 °C

Corioamnionitis: si se encuentra al menos uno de los siguientes datos fiebre materna intraparto > 38°C, FCF > 160/minuto sostenida, dolor uterino, taquicardia materna, secreción vaginal fétida, leucocitosis materna > 20.000/ mm<sup>3</sup>)

#### **Factores de riesgo menores:**

RPM antes del trabajo de parto >12h

Leucocitosis materna > 15.000x mm<sup>3</sup>

Fiebre materna intraparto > 37.5° C

Instrumentación Obstétrica

Parto atendido en medio séptico

Estado socioeconómico bajo

Adicción a drogas (alcohol, cocaína, heroína)

Loquios fétidos

Colonización materna por Estreptococos del grupo B

Procedimientos invasivos durante el embarazo o trabajo de parto (amnio-centesis, tactos vaginales repetidos, punciones del cuero cabelludo fetal).

## **Recién Nacido**

### **Factores de riesgo mayores**

Prematuridad (< 35 sem.)

### **Factores de riesgo menores**

Prematuridad > 35 semanas

Muy bajo peso al nacer (Peso < 1500 g)

Asfixia al nacer o perinatal (Apgar <5 al primer minuto o <7 a los 5 minutos)

Sexo masculino

Primer gemelo

Reanimación neonatal

Cateterismo

Nacimiento traumático

### **Factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana:**

Existe la posibilidad de sufrir daño por una condición directamente relacionada con características demográficas y sociales de una población, los cuales tienen gran relevancia en el desarrollo de sepsis neonatal temprana y de mortalidad neonatal.

#### **1. Edad**

La edad de la madre es un factor de riesgo importante para mortalidad neonatal. Se ha identificado especialmente 2 grupos etarios de mayor riesgo: las madres adolescentes y las mayores de 35 años. A las primeras se las asocia fundamentalmente con una mayor incidencia de bajo peso al nacer. Se ha descrito que este suceso es de 2 a 6 veces más frecuente en adolescentes, de estos el

85% son niños prematuros y un 15% niños pequeños para la edad gestacional. Estos resultados desfavorables del embarazo de adolescentes más que a inmadurez biológica “perse”, estarían asociados a otras variables sociodemográficas como inadecuado control prenatal, desnutrición y bajo nivel educacional. (Mejía, 2000)

## 2. Estado Civil

Esta variable se ha asociado sobre todo a un riesgo aumentado de bajo peso al nacer y guarda estrecha relación con otros factores de riesgo como el embarazo en la adolescencia, consumo de alcohol y tabaquismo. En un estudio sobre 36.608 nacimientos en el distrito de Colombia encontró un 34% más de incidencia de bajo peso y 35% más de mortalidad neonatal en niños nacidos de madres solteras, el riesgo permaneció importante a pesar de controlar por edad y educación materna. (Mejía, 2000)

## 3. Educación Materna

La educación materna ha mostrado una relación inversamente proporcional con la morbilidad neonatal asociado a sepsis neonatal temprana, Según algunos investigadores esto se explicaría porque las madres de un mejor nivel educacional posponen la maternidad o la edad de matrimonio y además optan por cuidados médicos para el control del embarazo y parto, por lo cual que esta variable está íntimamente relacionada con actitudes y prácticas de las madres. (Mejía, 2000)

## 4. Condición Socioeconómica

La pobreza interactúa con otras variables como la baja escolaridad de la madre, ruralidad y falta de acceso a servicios de salud; constituyéndose en un factor de riesgo que tiene asociación con el desarrollo de sepsis neonatal temprana. En un estudio realizado en el Brasil demostraron un rol fuerte e independiente de los

ingresos económicos familiares sobre la sepsis neonatal temprana ajustando por bajo peso de nacimiento. (Mejía, 2000)

Según su mecanismo de transmisión, se deben diferenciar dos tipos fundamentales: las sepsis de transmisión vertical y la sepsis de transmisión nosocomial.

La mayoría de las sepsis verticales debutan en los primeros 3-5 días de vida, por lo que también reciben el nombre de sepsis de inicio precoz, esta es causada por gérmenes localizados en el canal genital materno y contaminan al feto por vía ascendente (progresando por el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico) o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.

Por otro lado las sepsis nosocomiales, suelen iniciar los síntomas pasada la primera semana de vida y son denominadas sepsis de inicio tardío. (Mejía, 2000)

Por tanto la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante constituye el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones. Esta colonización genital materna está también relacionada con la aparición de rotura prematura de membranas amnióticas, corioamnionitis y parto prematuro. (Mejía, 2000)

##### 5. Ruptura prematura de membrana y Corioamnionitis

El riesgo de infección después de ruptura prematura de membrana (ruptura espontánea del corion/amnios antes del comienzo del trabajo de parto) es una preocupación para madre y feto o neonato.

- 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.  
(Mejía, 2000)

Según las normas de ministerio de salud de Nicaragua (2013) **Criterios de GIBSS**, se establece este diagnóstico cuando:

Temperatura materna mayor o igual a 37.5 grados centígrados y dos o más de los siguientes parámetros:

- Hipersensibilidad uterina.
- Salida de secreción vaginal fétida o líquido amniótico fétido.
- Leucocitos mayor o igual a 15,000 y presencia en banda > 6%.
- Taquicardia materna persistente mayor de 100 latidos por minutos.
- Proteína C reactiva 2 veces su valor normal (VN 0.7-0.9mg/dl) suele aumentar 2-3 días antes de la sintomatología clínica.
- Taquicardia fetal sostenida (mayor de 160 lat. por minuto). (República de Nicaragua, MINSa, 2013)

La corioamnioititis ocurre en 50% de los Pretérmino que nacen antes de las 30 semanas. Hay un asociación establecidas entre infección intraamniótica, ruptura prematura de membranas y parto prétermino. (Coronell et al., 2009)

La incidencia de infección neonatal después de una ruptura de membrana de más de 24 horas es aproximadamente 1%, y cuando la clínica corioamnioititis está presente el riesgo incrementa entre 3 y 5 %. En diversos estudios la ruptura prematura de membranas con duración mayor de 12 horas, de 24 a 48 horas y más de 48 horas ha mostrado asociación para el incremento del riesgo de sepsis neonatal. (Gareth, Seaward, Hannah y Myhr, 1998)

Además en investigaciones se ha encontrado que el número de exámenes vaginales digitales era un predictor independiente de infección neonatal, con el

efecto siendo estadísticamente significativo cuando eran realizadas 7 exámenes vaginales durante labor. Exámenes vaginales puede predisponer al desarrollo subclínico de corioamnionitis o pueden introducir bacterias directamente en el útero que no proliferan o invaden hasta que han alcanzado el feto. (Gareth et al., 1998)

En estudios más recientes se ha visto que la examinación vaginal repetida (más de tres veces en labor), es uno de los factores de riesgo independiente para sepsis neonatal temprana. Las exámenes repetidas incrementan la oportunidad de introducir bacterias del ambiente externo al canal de parto. (Dutta, Reddy, Sheik, Kalra, Ray y Narang 2009)

La vía de terminación del embarazo se refiere medio por el cual tuvo lugar el nacimiento del niño y este puede ser por vía vaginal y cesárea. Es importante tener en cuenta que cada uno de ellos tiene consecuencias negativas en ciertas circunstancias y pueden poner en riesgo la vida del niño. En muchas ocasiones, la infección adquirida durante el embarazo, muchas veces inaparente y asintomática en la madre, puede tener efectos devastadores en el feto, el recién nacido y el niño y la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante constituye uno de los principales factores de riesgo de sepsis neonatal, pudiendo ser causa de rotura prematura de membranas, corioamnionitis y parto prematuro. (Mandell, Bennett y Dolin, 2005)

## 6. Colonización materna por estreptococo del grupo B

El *Streptococcus* grupo B (SGB) es uno de los principales agentes causales de sepsis neonatal precoz, siendo un importante factor de morbimortalidad neonatal y de costos en salud pública. Se han implementado múltiples estrategias para evitar la transmisión vertical desde la madre colonizada a su recién nacido, de modo de prevenir la infección de éste último. La más usada en la actualidad es la profilaxis antibiótica administrada a la madre en el momento del parto dependiendo del

resultado de un cultivo perineal realizado entre las semanas 35 y 37 de gestación. (Romero, Maldonado y Cols, 2013)

Mediante esta estrategia se ha logrado disminuir de manera importante la incidencia de la sepsis neonatal por este agente, pero existen aprehensiones acerca de la posible generación de resistencia antibiótica o reacciones adversas a fármacos por parte de la madre. Por esto último, nuevas técnicas de prevención se encuentran en estudio, como las vacunas contra el SGB. En los recién nacidos la infección por *Streptococcus agalactiae* puede manifestarse de diversas maneras, siendo la sepsis y la meningitis las más frecuentes y mortales. El porcentaje de secuelas entre los sobrevivientes es elevado, por lo que ante la sospecha precoz de infección debe iniciarse tratamiento antibiótico a la brevedad. (Romero et al., 2013)

Si bien el SGB suele ser asintomático en las madres, puede ser causante de infección del tracto urinario, endometritis, corioamnionitis, sepsis, y rara vez, meningitis. También, se ha visto que existe una asociación importante entre la colonización materna por SGB y la ruptura prematura de membranas. Esto se debe a la capacidad de este microorganismo de producir fosfolipasas y proteasas, generar prostaglandinas e inducir respuesta inmune, que debilitan las membranas fetales. (Larcher, Capetillo, De Giusto, Travella, Gómez y Belangione, 2005)

### **Infección materna**

Infecciones, ya sea debida a microorganismos bacterianos o virales, constituye una causa común de fiebre intraparto. El ejemplo más común es la corioamnioitis. Otras incluyen infección de vías urinarias, infección de vías aéreas superior y septicemia. En cuanto a infección de las vías urinarias, debe corroborarse que la infección **está activa** durante el trabajo de parto. Por otro lado, la presencia de fiebre debe obedecer al hecho de que ésta se manifiesta durante el trabajo de

parto y se debe identificar su origen. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006; Romero, 2013)

### **La fiebre materna intraparto**

Está establecido como factores de riesgo menores (si mayor a 37.5) y como factor de riesgo mayor (si mayor 38) en las normas del ministerio de salud de Nicaragua (2006, 2010 y 2013). Se denomina fiebre intraparto cuando se han descartado causas bien conocidas y que no son un factor de riesgo para sepsis neonatal, por ejemplo fiebre como consecuencia de una infección respiratoria superior que estaba incubándose al inicio del trabajo de parto. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

Una complicación que ocurre bastante frecuentemente durante el nacimiento es la elevación de la temperatura corporal materna por encima de los rangos normales siendo esta la fiebre materna intraparto, la cual tiene implicaciones tanto para la madre como para el bebé. El termostato del cuerpo está localizado en el núcleo preóptico y anterior hipotalámico, estos reciben señales de receptores térmicos localizados en la piel y en órganos más profundos del cuerpo como los órganos abdominales. La temperatura corporal central usualmente se mantiene en un nivel constante al mantenerse un balance entre producción y pérdida de calor. La actividad física incrementada como ocurre en la mujer en labor sin alivio efectivo del dolor resulta en una elevación de la temperatura central. El centro de control de temperatura hipotalámico se encarga de regresar la temperatura a sus valores normales a través de incremento de pérdida de calor a través del aumento de flujo sanguíneo a la piel (vasodilatación) también a través de la producción aumentada de sudor cuya posterior evaporación facilita la pérdida de calor del cuerpo.

Además la fiebre intraparto podría ser debido a causas no infecciosas tal como analgesia epidural, parto en un cuarto sobrecalentado y deshidratación. Un número de factores de riesgo han sido identificados como predisponentes a fiebre



materna intraparto tales como nuliparidad, ruptura de membranas de más de 24 horas y una fase latente de prolongada de trabajo de parto.

### **Factores de riesgo del recién nacido**

Las infecciones del feto y el recién nacido son una causa importante de morbilidad, mortalidad y secuelas en el recién nacido. Las características propias de la etapa fetal hacen que las infecciones que ocurren en este período tengan una patogenia especial y produzcan una infección con características clínicas únicas. Estas varían según el semestre del embarazo en que ocurren. (González, Saltigeral y Macias, 2006)

### **Prematurez**

En el período neonatal, las características propias de la inmunidad del recién nacido le dan también una forma de presentación y evolución características. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional, es decir, mientras mayor sea el grado de prematuridad:

- La transferencia placentaria materna de IgG al feto recién comienza a las 32 semanas de gestación.
- IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal. Además las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.
- Hay una disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3). Existe una deficiencia en la opsonización de los gérmenes con cápsula polisacárida.

- Rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos maduros medulares cuando hay exposición a una infección. Estos neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis y menor capacidad bactericida.
- La inmunidad mediada por linfocito T helper y linfocito natural killer está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.
- A mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones. (Coral, 2014 y Orfali 2004)

### **El peso**

Constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1000 gramos. El riesgo de infección para recién nacidos pre término es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término. El peso al nacer refleja, además, la experiencia intrauterina; no sólo es un buen indicador del estado de salud y la nutrición de la madre, sino también de las probabilidades de supervivencia, crecimiento, salud a largo plazo y desarrollo psicosocial del recién nacido. Estos niños por ende, tienen mayor riesgo para presentar bacteriemias por staphylococcus coagulosa negativo. (Zea-Vera, Turín y Ochoa, 2014)

### **Apgar**

Otro factor que la literatura refiere y que predispone al recién nacido a padecer esta patología es el hecho de tener una puntuación baja en el test de APGAR, este es a su vez predictor de asfixia neonatal y se evalúa en el momento del nacimiento. Este ha demostrado a través de los años ser de gran utilidad para evaluar la condición del recién nacido al momento de nacer. Se evalúa al minuto y

a los 5 minutos de vida. El Apgar al minuto expresa principalmente la evolución prenatal. (Coral, 2014)

El Apgar a los 5 minutos tiene un mayor valor pronóstico en cuanto a la normalidad o potencial anormalidad neurológica y riesgo de mortalidad. La asfixia neonatal (Apgar bajo al minuto (0-3)) es significativamente más frecuente a más bajo peso y aumenta el riesgo de mortalidad. El test de Apgar es por lo tanto, una información esencial de la anamnesis perinatal. (Coral, 2014)

## **Sexo**

Todavía no está bien documentado como factor de riesgo definitivo, el sexo del bebe en el desarrollo de sepsis neonatal temprana, sin embargo, varios estudios lo comentan y coinciden en que los varones tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que las mujeres para desarrollar sepsis. (Smaill, 1996)

- **La evolución clínica.**

Las manifestaciones clínicas que se podrían presentar en los casos de sepsis neonatal no son específicas para este tipo de infección, ya que suelen presentarse también en otros tipos, incluso en patologías no infecciosas. (Orfali, 2004 y Republica de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

Cuando no se utilizan pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, otras infecciones se pueden confundir con sepsis neonatal, tales como ocurre con la neumonía adquirida intraútero y la meningitis. En estos dos últimos casos, igualmente puede haber bacteremia. Por lo tanto, basarse exclusivamente en la clínica para hacer el diagnóstico, puede llevar a conclusiones erróneas y tratamientos equivocados o innecesarios. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

La observación cuidadosa de los síntomas en las primeras 48 horas de vida es un factor clave en la estrategia diagnóstica para sepsis neonatal temprana. Alrededor del 85% de los neonatos sépticos presentan los síntomas en las primeras 24 horas de vida, un 5% entre las 24-48 horas y el resto los presenta después de las 48 horas. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

Los signos de sepsis neonatal son inespecíficos en la mayoría de los casos, no obstante incluyen:

1. Dificultad respiratoria: quejido, retracciones intercostales, taquipnea, cianosis, apnea. El pulmón es el sitio más común de infección en el neonato.
2. Cardiovascular: mala perfusión, taquicardia, hipotensión, choque.
3. Alteraciones en la termorregulación: fiebre infrecuente, o hipotermia (frecuente en neonatos Pretérmino)
4. Gastrointestinal: pobre alimentación, mala tolerancia al alimentar, distensión abdominal, regurgitación, vómitos, íleo.
5. Neurológico: convulsiones, letargia, hipotonía, hipoactividad, irritabilidad, fontanela abombada.
6. Piel: petequias, púrpuras, palidez, cianosis, ictericia.
7. Metabólico: hipo/hiperglucemia, acidosis metabólica.
8. General: Mal aspecto general. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

### **Exámenes de laboratorio.**

- Biometría Hemática Completa: La relación inmaduros (bandas) / neutrófilos totales (I/T)  $>0.2$  es el parámetro de mayor sensibilidad y especificidad. Cuando se utilizan los parámetros de número total de PMN, número absoluto de neutrófilos y la relación I/T la posibilidad de detectar un neonato

séptico es del 94 al 100%. En el recuento de plaquetas, se debe considerar, como elemento que sugiere infección, la presencia de trombocitopenia  $< 100.000$ , aunque es un cambio tardío que suele aparecer después de las 72 horas de vida. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

- Proteína C reactiva (PCR): Este examen es útil en la confirmación diagnóstica. La PCR elevada es útil como indicativo de infección neonatal, cuando se determina en forma seriada cada 12-24 horas. Se consideran valores normales  $< 10\text{mg/l}$  (que equivale a  $1\text{mg/dl}$ ). Dos niveles de PCR  $< 10\text{ mg/l}$  obtenidos con 24 horas de diferencia sugieren que la Sepsis es improbable. La normalización de PCR es un buen indicador de la resolución de la infección con el tratamiento y puede ser usada para determinar la duración de la antibioticoterapia. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)
- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): Consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (tratado con solución de citrato o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora. Se considera positiva un valor mayor de  $15\text{ mm/h}$  en la primera hora de nacido, por sí sola tienen poco valor predictivo, pero al determinarse y emplearse en forma conjunta con el resto de las pruebas pueden llegar a tener un valor predictivo de hasta un 90%, algunos autores la llegan a considerar positivo mayor de  $20\text{ mm/h}$  como test diagnóstico de infección bacteriana neonatal tal como la sepsis neonatal tiene especificidad aunque alta sensibilidad (82-97%). (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)
- Procalcitonina: su utilidad diagnóstica es superior a la PCR siendo un marcador sensible y temprano de sepsis tardía. Se recomienda solicitarla

en infección que se presenta posterior al 3er día de vida para disminuir la tasa de falsos positivos, ya que presenta un aumento normal en las primeras 48 horas postparto. Es más útil en infección tardía. (República de Nicaragua, MINSA, 2006)

Sin embargo su utilidad en neonatos no ha sido contundente pero el tener niveles elevados de procalcitonina se ha asociado con pronóstico desfavorable en el curso de un cuadro de sepsis, denotando falla terapéutica.

- Citoquinas: Dependiendo del estadio de la sepsis puede haber aumento de citoquinas proinflamatorias como antiinflamatorias. Las más relacionadas con sepsis son el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10. Con severidad se han correlacionado niveles elevados de IL-6 IL-8 y aunque no hay estudios sistemáticos que demuestren la importancia de la IL-6 en el diagnóstico de sepsis puede ser de ayuda en la detección de complicaciones. (República de Nicaragua, MINSA, 2006)

### **Datos bacteriológicos**

Los exámenes bacteriológicos son específicos y definitivos, ya que confirman la presencia del patógeno.

- Hemocultivo: Aunque es el estándar de oro para identificar el agente etiológico responsable de la infección, presenta una sensibilidad sólo del 50-80 %, no obstante, dependen de la técnica de obtención de estos, de la cantidad de microorganismos, del tratamiento antibiótico iniciado y del volumen de la muestra, como se menciona previamente. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

Este debe tomarse por punción venosa periférica antes de comenzar el tratamiento, realizando un seguimiento estricto, para dirigir el manejo según el aislamiento o suspenderlo en caso de no aislarse y que la clínica sea favorable. La mayoría de estos pacientes tienen catéteres centrales, las muestras en estos casos se deben obtener a través de esta vía, además de otra muestra tomada por acceso periférico, para lograr así una mejor interpretación de los resultados. (Orfali, 2004 y Republica de Nicaragua, 2011)

Para considerar un episodio como sepsis confirmada es necesario aislar el mismo microorganismo en dos hemocultivos o en un hemocultivo y un cultivo de un sitio normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, líquido articular, líquido pleural, etc.), o en un hemocultivo y adicionalmente tener una PCR elevada. En caso de no cumplirse estos criterios, si el paciente recibió terapia antiestafilocócica por más de 5 días, se considera una sepsis probable. Esto último basado en las definiciones y recomendaciones de la red de investigación neonatal del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NICHD Neonatal Research Network).

- Punción lumbar: Se recomienda realizar a los neonatos con síntomas de meningitis (letargo, hipo ó hipertonia, convulsiones, apnea, excesiva, fontanela abultada ó shock séptico) y en niños sintomáticos en los que la sepsis es el diagnóstico principal. Otra indicación es en niños con un hemocultivo positivo. (González, 2006; Orfali, 2004 y Republica de Nicaragua, MINSA, 2010 y 2013)
- Análisis y cultivo de la orina: El estudio microscópico demostrará fundamentalmente leucocituria y bacteriuria. Los cilindros leucocitarios son propios de la pielonefritis. El urocultivo permitirá demostrar la existencia de gérmenes patógenos en la orina. Si hay más de 100 000 colonias/ml se considera infección urinaria segura. (González, 2006; Orfali, 2004 y Republica de Nicaragua, MINSA, 2010 y 2013)

- Coprocultivo: En casos de diarrea enteroinvasiva y enterocolitis. En caso de diarrea viral solicitar estudio para Rotavirus.

### Índice compuesto para diagnóstico de sepsis neonatal

Screening de sepsis (anormal > 2)	Puntos
Recuento absoluto de neutrófilos < 1.750/mm <sup>3</sup>	1
Recuento total de leucocitos < 7.500 o > 40.000/mm <sup>3</sup>	1
Neutrófilos I/T > 0,20	1
Neutrófilos I/T > 0,40	2
PCR > 1 mg/dl ( = 10 mg/l)	1
PCR > 5 mg/dl ( = 50 mg/l)	2

*República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana. Managua: INSS*

### Combinación de test:

	Sensibilidad %	Especificidad %
I/T ratio+ PCR	89	41
PCT+ PCR	93	68
IL-8 + PCR	91	90

*República de Nicaragua. Ministerio de salud (2013). Guía para el manejo de neonato. Managua: MINSA*



## VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO USADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS EN RECIÉN NACIDOS

Variables
<b>Variable clínica</b>
Inestabilidad de temperatura
Frecuencia cardíaca > 1DS por encima de lo normal para la edad ( $\geq 180$ latidos/min, $\leq 100$ latidos/min)
Frecuencia respiratoria (>60 respiraciones/min) más quejido o desaturación
Letargia o alteración del estado mental
Intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre > 10mmol/L)
Intolerancia alimentaria
<b>Variable hemodinámica</b>
Presión arterial 2DS por debajo de lo normal para la edad
Presión sistólica < 50 mm Hg
Presión sistólica < 65 mm Hg (infantes $\leq 1$ mes)
<b>Variable de perfusión tisular</b>
Llenado capilar > 3 segundos
Lactato en plasma > 3 mmol/L
<b>Variable inflamatoria</b>
Leucocitosis (Leucocitos > 34 000 x 10 <sup>9</sup> /L)
Leucopenia (Leucocitos < 5000 x 10 <sup>9</sup> /L)
Neutrófilos inmaduros > 10%
Tasa de neutrófilos inmaduros/totales > 0,2
Trombocitopenia < 100 000 x 10 <sup>9</sup> /L
Proteína C-reactiva (PCR) >10 mg/dL o >2DS por encima del valor normal
Procalcitonina > 8,1 mg/dL o 2DS por encima del valor normal

Vera A., Turín C., Ochoa T. Unificar los criterios de sepsis neonatal temprana: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2014; 31 (2): 358-363.

## **Algoritmo para la confirmación diagnóstica y tratamiento de sepsis neonatal**

El algoritmo para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal por medio de laboratorio, facilita al personal de salud la toma de decisiones en relación con neonatos que han estado expuestos a factores de riesgo maternos de sepsis neonatal. Inicia con la definición de sepsis.

Recuento y fórmula de células blancas. El total de leucocitos es una señal importante de respuesta inflamatoria cuando:

- Leucocitosis  $\geq 20,000 \times \text{mm}^3$ ; sin embargo, es más significativo cuando hay Neutropenia igual o menor a  $1,500$  neutrófilos  $\times \text{mm}^3$ .
- Relación de neutrófilos inmaduros en relación con el total de neutrófilos  $\geq 0.2$ .
- Las plaquetas  $< 150.000 \times \text{mm}^3$ , suelen disminuir cuando la infección está avanzada, por lo tanto no es un marcador temprano de infección.
- Las vacuolas de los neutrófilos y las granulaciones tóxicas también sugieren infección bacteriana.
- La proteína C reactiva (PCR) valores  $> 1\text{mg/dL}$  ( $10 \text{mg/L}$ ).
- Procalcitonina PCT  $> 2 \text{ng/ml}$  (donde esté disponible).
- Interleuquina IL-8  $> 70 \text{pg/ml}$  (donde esté disponible). (República de Nicaragua, MINSA, 2010)

## **Abordaje del Recién Nacido Sintomático o con FR de Corioamnionitis**

La evaluación temprana del neonato con signos sospechosos de sepsis obliga a efectuar exámenes de laboratorio iniciales: Recuento de leucocitos, PCR, Hemocultivos (antes de aplicar antibióticos), Rx tórax si hay dificultad respiratoria, Punción lumbar (PL) si hay síntomas relacionados con meningitis o si la sepsis sintomática es el diagnóstico principal. Al mismo tiempo se inicia antibiótico terapia. Los recuentos seriados de leucocitos, relación neutrófilos inmaduros y

neutrófilos totales (I/T) y PCR, desde las primeras 12 horas de vida, orientan para decidir la continuación o suspensión del tratamiento antimicrobiano. (República de Nicaragua, MINSA, 2006)

Si existe algún factor de riesgo materno para sepsis neonatal de los enumerados en el algoritmo, se indica la toma de muestra de sangre del cordón umbilical y luego se ingresa al recién nacido a la sala respectiva. Si el FR está bien fundamentado, el inicio con antimicrobianos es importante en tanto se inicia la primera toma de la muestra las 4-6 horas del nacimiento, para detectar si hay respuesta inflamatoria. El laboratorio debe proporcionar los resultados en menos de 2 horas. Si los resultados de las 4 pruebas del paquete de laboratorio indican que hay reacción inflamatoria confirmada por un índice de relación entre las bandas/neutrófilos igual o mayor de 0.2 y una de las otras dos pruebas es positiva (total de leucocitos o PCR), el diagnóstico queda confirmado, siempre y cuando no haya otra causa infecciosa. (República de Nicaragua, MINSA, 2006)

Los neonatos de bajo peso suelen tener respuesta inflamatoria deficiente, por lo que la positividad de las pruebas puede ser más lenta, lo cual se puede detectar con una segunda prueba. En caso de que se confirme el diagnóstico, se debe continuar el tratamiento antimicrobiano durante 7 o más días, dependiendo de la evolución y se puede autorizar el egreso 48 horas después que las pruebas de laboratorio sean normales. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

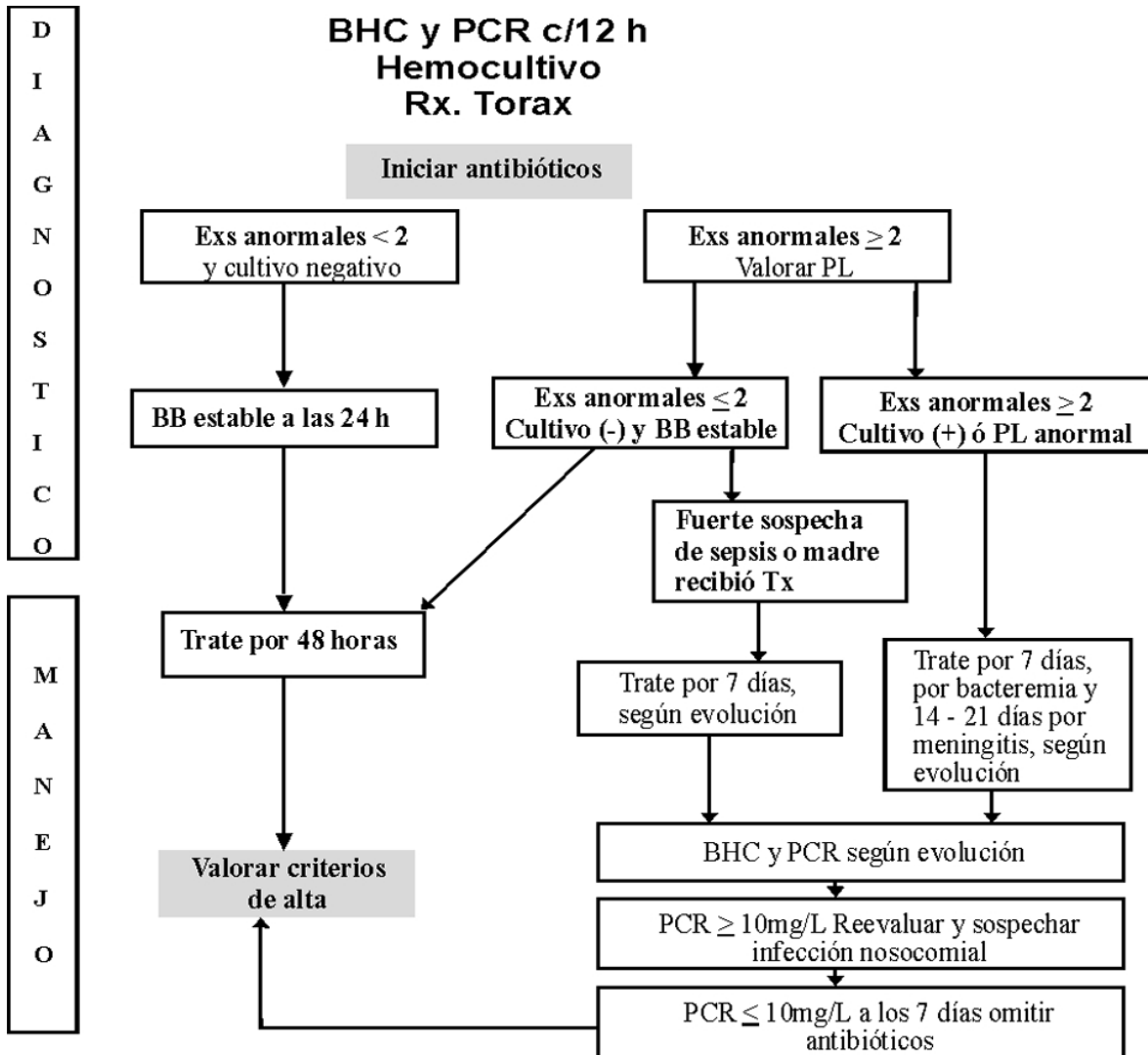
Si el resultado de las pruebas en la primera toma de la muestra está entre límites normales o son parcialmente positivas (por ejemplo, PCR positivo pero índice banda/neutrófilos menor de 0.2), se debe repetir el mismo paquete de 4 pruebas a las 24 horas del nacimiento. Los resultados se deben interpretar de la forma que se ha descrito arriba. Si hay evidencias de positividad en la relación banda/neutrófilos más la positividad de una de las otras dos pruebas marcadoras

de reacción inflamatoria, queda confirmado el diagnóstico y se continúa el tratamiento. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

El laboratorio de bacteriología debe reportar el primer resultado a las 24 horas, indicando si hay crecimiento bacteriano y el resultado del Gram: crecimiento de gram positivos o gramnegativos, aunque usualmente puede requerirse hasta 5 días, los sistemas modernos puede identificar la mayoría de patógenos en 24-48 horas. Debido al pequeño volumen obtenido principalmente en RNPT una verdadera bacteriemia puede ser indetectable por lo cual se requiere de un volumen mínimo de 1 ml. Un resultado de hemocultivo positivo y reacción inflamatoria negativa debe sugerir contaminación a la hora de la toma de la muestra. El resultado del hemocultivo negativo a las 24 horas se debe acompañar de un segundo informe a las 48 horas. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

La sensibilidad para identificación de bacteriemia en sepsis neonatal varía de un 50%- 80%. El incremento del uso de antibióticos maternos ha contribuido a reducir la tasa de positividad de los cultivos en sepsis temprana. El *Staphylococcus epidermidis* es un contaminante frecuente de los hemocultivos, esta contaminación se puede originar a partir de la piel del neonato, uso de técnica no aséptica durante la toma o en el laboratorio, lo que conlleva un problema para lograr diferenciar la contaminación de la bacteriemia verdadera.

Si no hay crecimiento bacteriano en el segundo reporte y el segundo paquete de 4 pruebas de laboratorio indica que no hay respuesta inflamatoria que sugiera sepsis, se le debe suspender los antimicrobianos y autorizar el egreso (sin antimicrobianos) a las 48 horas de su ingreso; así mismo, citarlo a las 48 horas para constatar que todo marcha bien, salvo en aquellos casos en los que exista otra causa por la cual el recién nacido deba permanecer ingresado en la sala. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013)

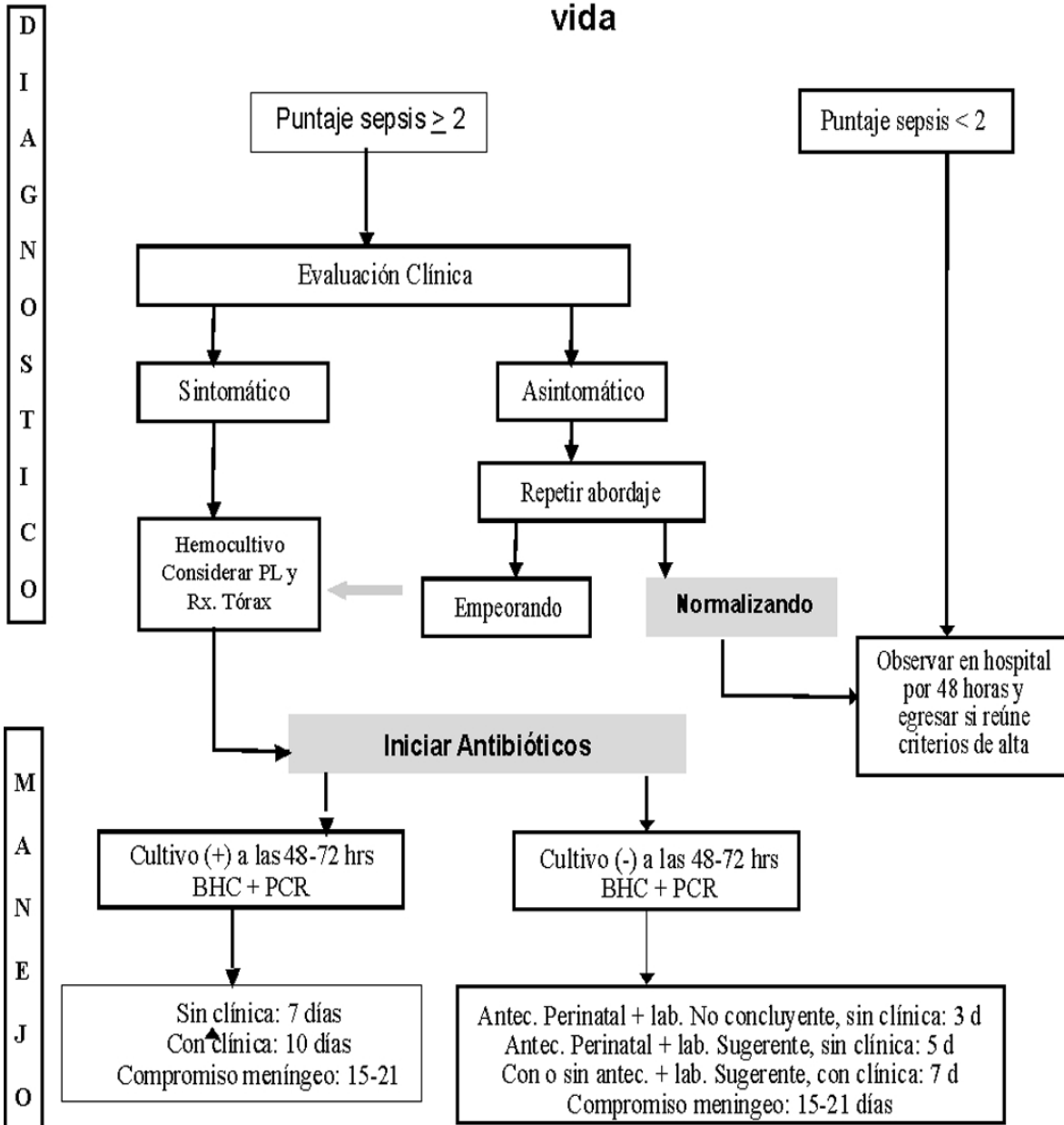


República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana*. Managua: INSS.

### Recién nacido asintomático con factores de riesgo (Riesgo de Sepsis Temprana)

Dada la dificultad para determinar tempranamente si el RN asintomático con factores de riesgos cursa con proceso infeccioso, se recomienda observación estrecha y realizar exámenes de laboratorio recuento leucocitario y PCR a las 12 y 24 h.

## BHC y PCR en 12-24 h . de vida



República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana*. Managua: INSS.

Un resumen del diagnóstico fundamentado por medio de laboratorio se presenta en la tabla siguiente:

## Interpretación de hallazgos para confirmar o descartar sepsis neonatal

Factores de Riesgo (FR) Materno	Paquete de pruebas de laboratorio	Manifestaciones clínicas	Conclusión
<b>Positivo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Existen</b>	<b>Sepsis neonatal</b>
<b>Negativo</b>	Positivo	Existen	Busque otra causa infecciosa (No es sepsis)
<b>Positivo</b>	<b>Positivo</b>	<b>No existen</b>	<b>Sepsis neonatal</b>
<b>Negativo</b>	Negativo	Existen	Busque otra causa no infecciosa (No es sepsis)

República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana*. Managua: INSS.

### Tratamiento

La terapéutica de la sepsis de transmisión vertical es con frecuencia compleja y se deben tener en cuenta el tratamiento antibiótico, el de soporte de las complicaciones y una serie de tratamientos controvertidos que precisan demostrar la evidencia de que son útiles y que sus efectos secundarios son asumibles. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 Y 2006)

### Medidas Generales:

Control de temperatura corporal, hidratación, balance hidromineral, equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, ventilación y oxigenación, perfusión, volumen y gasto cardíaco, nutrición, etc. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 Y 2006)

## **Elección de antibióticos:**

En el tratamiento con antibióticos hay que diferenciar la antibioterapia empírica inicial, que se instaurará cuando haya un diagnóstico precoz de posible sepsis y la terapéutica posterior cuando se llegue al diagnóstico definitivo de sepsis vertical, sepsis clínica o bacteriemia. Los antibióticos a utilizar en la terapéutica inicial deben estar en función de los resultados bacteriológicos y las sensibilidades bacterianas obtenidas en los últimos años en cada servicio de neonatología. En este sentido nosotros utilizamos una combinación de ampicilina por ser activa frente a *S. agalactiae* y *S. faecalis* y gentamicina. (Coronell et al., 2009)

Los aminoglucósidos son nefro y ototóxicos especialmente en el RN prematuro y, por ello, se aconseja monitorizar los valores séricos; recientemente se ha demostrado que el empleo de dosis más elevadas con intervalos de 24 horas, mantiene la eficacia bactericida, disminuye los efectos secundarios renales y cocleares y no precisa control de valores séricos. (Coronell et al., 2009)

Muchos estudios han demostrado el hecho alarmante de que, por cada caso confirmado de infección, un número mucho mayor de recién nacidos no infectados son tratados; este uso excesivo de antimicrobianos pueden producir cambios en la flora de recién nacidos y los mecanismos de resistencia bacteriana, lo que favorece la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos responsables de las altas tasas de mortalidad. (Coronell, 2009 y López, 2000)

Según las condiciones clínicas del paciente y los resultados de los laboratorios ya mencionados, se debe iniciar de manera inmediata un esquema antibiótico de modo empírico según el sitio de donde provenga el paciente: si el paciente proviene de la casa, los gérmenes son los mismos analizados en la sepsis de origen temprano, por consiguiente, un esquema de ampicilina más gentamicina o cefotaxima sería el más indicado, manteniendo estricta vigilancia a los hemocultivos para dirigir la terapia o retirarla. (Coronell, 2009 y López, 2000)



Por el contrario, si el paciente ha permanecido hospitalizado, la terapia antibiótica debe ser guiada según la epidemiología del servicio, siendo vancomicina más cefepime un esquema empírico que cubre la mayoría de los gérmenes involucrados; cuando se tienen resultados de cultivos, se recomienda fuertemente ajustar el tratamiento de acuerdo con los resultados de sensibilidad, además de los múltiples esquemas de manejo antibióticos cuales lo predisponen a una infección micótica, siendo la *Candida spp.* la más frecuente, y nuevamente guiados por la epidemiología del servicio se definirá si fluconazol o anfotericina B. (López et al., 2000)

<b>Sepsis Temprana</b>	<b>Primera elección</b>	<b>Segunda elección.</b>
<b>Sin foco evidente</b>	Ampicilina + Gentamicina	Cefotaxime + Amikacina
	Penicilina Cristalina + Gentamicina	
<b>Con Meningitis</b>	Ampicilina + Amikacina	Cefotaxime + Amikacina o Meropenen + Amikacina
<b>Enterocolitis Necrotizante</b>	Agregar al esquema inicial Clindamicina	Considerar metronidazol
<b>Con sospecha de infección Nosocomial</b>	Ceftazidima + Amikacina	Meropenen + Amikacina

República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana*. Managua: INSS.

### Duración del tratamiento

#### Hemocultivos negativos a las 48-72 horas:

1. Antecedentes perinatales + BHC y PCR no concluyente, sin clínica 3 días.
2. Antecedentes perinatales + BHC y PCR sugerente, sin clínica 5 días.
3. Con o sin antecedentes + BHC y PCR sugerente, con clínica 7 días.

4. Compromiso meníngeo: 15-21 días. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

#### **Hemocultivos positivos a las 48-72 horas:**

- Sin clínica + normalización de exámenes (BHC y PCR) 7 días.
- Con clínica + normalización de exámenes (BHC y PCR) 10 días.
- Compromiso meníngeo + normalización exámenes (BHC y PCR) 15-21 días. (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

#### **Medidas Específicas:**

5. Tratamiento del estado del choque: Uso de aminas presoras (dopamina, dobutamina, epinefrina), corregir trastornos de la coagulación (vitamina K, plasma fresco congelado o crioprecipitado si fuera necesario). (República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)

#### **Tratamiento coadyuvante:**

1. Inmunoglobulinas IV: la administración profiláctica en los RNPr de IGIV reduce solamente un 3-4% la infección nosocomial, pero no hay reducción de la mortalidad por lo que no se recomienda su uso profiláctico. (González, 2006 y República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)
2. La transfusión de IGIV policlonal: reduce la mortalidad en sepsis y shock séptico por lo que se recomienda como terapia coadyuvante. (González, 2006 y República de Nicaragua, MINSA, 2010, 2013 y 2006)
3. El factor estimulante de colonias de granulocitos obtenido por ingeniería genética (rhG-CSF) a dosis de 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en perfusión de 2 horas y

durante 3 días (se puede prolongar el tratamiento en función de la respuesta) moviliza y estimula la proliferación de células progenitoras a neutrófilos maduros, aumenta su número en sangre periférica de forma precoz y mejora su función, en el RN apenas tiene efectos secundarios, aunque se han descrito trombopenia y empeoramiento en neonatos con enfermedad de membrana hialina. En el momento actual y hasta que existan estudios de evidencia, el uso de rhG-CSF debe limitarse a los casos de sepsis con neutropenia grave. (Coronell, 2009 y López, 2000)

4. El factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (rhGM-CSF), estimula además la proliferación de eosinófilos y macrófagos y se ha comprobado que disminuye la mortalidad en modelos experimentales de sepsis neonatal, su principal inconveniente es que estimula la producción de TNF $\alpha$  y puede agravar la sepsis y favorecer la instauración de CID. (Coronell, 2009 y López, 2000)
5. AINES: Algunos fármacos antiinflamatorios (ibuprofeno, paracetamol, naproxeno, pentoxifilina, etc.) condicionan mayor supervivencia en sepsis experimentales. Quizás el más estudiado sea la pentoxifilina que a dosis de 5 mg/kg cada 6 horas y durante 3 días consecutivos, disminuye el valor de TNF $\alpha$ , la acidosis metabólica, la incidencia de enterocolitis necrotizante, la insuficiencia renal y la mortalidad. (Coronell, 2009 y López, 2000)
6. Con la transfusión de neutrófilos en RN con sepsis y neutropenia se pretende aportar células con capacidad de fagocitosis, pero con los riesgos teóricos de causar una reacción de injerto contra huésped, transmitir *citomegalovirus* con los neutrófilos y provoca sensibilización de grupo o de HLA. Con este tipo de tratamiento algunos autores han conseguido disminuir la mortalidad otros no. (Coronell, 2009; López, 2000)

7. Con la exanguinotransfusión se reponen factores de la coagulación e inmunoglobulinas, se aportan hematíes que mejoran la oxigenación de los tejidos y se eliminan productos tóxicos y bacterianos, el principal problema es que causa cambios hemodinámicos que pueden ser muy peligrosos en un RN séptico con compromiso cardiovascular. (Coronell, 2009 y López, 2000)

### **Complicaciones:**

- Shock Séptico: Se presenta en el 40% de infecciones por gram negativo y en un 5% por gram positivo.
- Coagulación Intravascular diseminada (CID): Ocurre en mayor o menor grado, si no es controlada lleva a diátesis hemorrágica.
- Endocarditis.
- Meningismo neonatal.
- Neumonía.
- Muerte. (Fernández, López, Coto, Ramos e Ibáñez, 2008)

### **Prevención:**

Durante los años 80 diversos ensayos clínicos realizados buscando **estrategias de prevención** frente a estas infecciones, demostraron que la administración de antibióticos en el momento del parto a la madre colonizada por EGB, era capaz de prevenir la enfermedad invasiva neonatal y que el cultivo recto-vaginal realizado entre la 35-37 semanas de gestación podía identificar a estas mujeres susceptibles de profilaxis. (López, 2000 y Smaill, 1996)

La culminación de estos estudios y de los esfuerzos colaborativos de distintos estamentos sanitarios norteamericanos, fue la publicación en 1996 de las

recomendaciones para la prevención de la enfermedad perinatal por EGB, consensuadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatría y el CDC y que han sido recientemente revisadas. (Coronell, 2009; Larcher, 2005 y López, 2000)

Los principales puntos a destacar en estas pautas de prevención son: recomendación de realizar cultivo vaginal y rectal a todas las gestantes entre la 35 y 37 semanas de gestación, debiendo repetirse el estudio si han pasado más de 5 semanas desde su realización hasta el parto (disminuye el valor predictivo dada la naturaleza intermitente de la colonización) y recomendación de profilaxis antibiótica intraparto en las siguientes situaciones:

1. Todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales de EGB en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto.
2. Todas las mujeres en que se detecte EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal si éste se ha realizado.
3. Todas las gestantes que previamente neonatal por EGB, con independencia del resultado del cultivo vaginal o rectal si se ha realizado.
4. Todos los partos en los que se desconozca el estado de portadora y exista rotura de membranas superior a 18 h o fiebre intraparto ( $38^{\circ}\text{C}$  o más) o se produzcan antes de la semana 37 de gestación. (Coronell, 2009; Larcher, 2005 y López, 2000)

La profilaxis intraparto no está indicada en los siguientes casos:

1. Cultivo vaginal y rectal negativo a EGB en la presente gestación (en un cultivo practicado durante las 5 semanas previas al parto), aunque existan factores de riesgo y aunque hayan sido positivos en un embarazo anterior.
2. Recién nacido a término sin factores de riesgo en el caso (no deseable y que debe ser excepcional) de que se desconozca el estado de portadora de la madre.

3. Cesárea programada con cultivo positivo a EGB sin comienzo del parto y con membranas íntegras. (Coronell, 2009)

Para la profilaxis se recomienda emplear como primera alternativa Penicilina G intravenosa, 5 millones de unidades como dosis inicial al comienzo del parto y repetir 2,5 millones de unidades cada 4 h hasta su finalización. Cuando no se disponga de penicilina la alternativa sería administrar ampicilina intravenosa, 2 g al comienzo del parto y repetir 1 g cada 4 h hasta su finalización. En caso de alergia a betalactámicos: cefazolina/cefalotina 2g IV, luego 1g cada 8hrs hasta que se produzca el parto, Clindamicina intravenosa 900 mg. cada 8 h o Eritromicina intravenosa 500 mg. cada 6 h hasta la finalización del parto. En caso de resistencia del EGB a la clindamicina: vancomicina 1g IV cada 12hrs hasta el parto. (Coronell, 2009 y López, 2000)

Los resultados de la implementación de estas estrategias concluyeron que la prevención de factores de riesgo disminuye alrededor de 68% de la sepsis por *S. agalactiae* y que la incorporación de cultivo puede tener una eficacia de 88%, disminuyendo la incidencia de 1.7 a 0.4/1000 nacidos vivos entre 1993 y 1999. Por ello, el CDC modificó en 2002 su normativa y propuso aplicar solo el protocolo basado en el cultivo universal de las madres gestantes. (Coronell, 2009 y López, 2000)

Es importante mencionar que el uso intraparto de antibióticos ha reducido la prevalencia de sepsis neonatal temprana por EGB en los países que lo han implementado de forma adecuada, sin embargo, es preocupante que paralelamente ha aumentado la incidencia de infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistente a la ampicilina. En un estudio de Stoll y colaboradores encontraron resistencia de 85% en recién nacidos con sepsis neonatal temprana por *E. coli*, hijos de madres que habían recibido antibióticos intraparto. (López, 2000 y Smaill, 1996)

## **HIPÓTESIS**

Ho: La ruptura prematura de membrana no aumenta el riesgo de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos.

HA: La ruptura prematura de membranas aumenta más de tres veces el riesgo de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos.

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** Se realizó un estudio observacional analítico de caso/control.

**Lugar y período de estudio:** En el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.

**Universo:** El universo estuvo conformado 494 recién nacidos egresados del servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.

**Muestra:** Conformada por 2 grupos ( casos y controles) de recién nacidos egresados del servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 con un total de 128 casos de sepsis neonatal temprana.

Se realizó una muestra probabilística aleatoria simple, realizada con la herramienta StatCalc del programa Epi info versión 3.4.3 la cual se calculó en base a los siguientes parámetros: IC del 95 %, poder del 80%, OR de 3.9, frecuencia de exposición de casos 52.4% frecuencia de exposición de controles de 22% con una relación 2:1, obteniéndose una muestra de 99 con 33 casos y 66 controles.

**Casos:** 33 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana egresados de Julio del 2014 a Julio del año 2015.

**Controles:** 66 recién nacidos sin diagnóstico de sepsis neonatal egresados del servicio de neonatología durante el período descrito.



Ambos grupos debían cumplir con los criterios de selección planteados a continuación.

**Unidad de estudio:** La población de estudio estuvo definida por aquella proporción del universo que cumplieran con los criterios de selección relevantes para esta investigación. Compuesta por los casos y los controles. Se estableció una relación de 2 controles por cada caso.

### **Criterios de selección:**

#### Criterios de inclusión para casos:

- Recién nacidos egresados del servicio de neonatología HPCC en Julio 2014-Julio 2015 con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

#### Criterios de inclusión para los controles:

- Recién nacidos egresados del servicio de neonatología HPCC en Julio 2014-Julio 2015 con un diagnóstico diferente al de sepsis neonatal temprana.

#### Criterios de exclusión para los casos y controles

- Que los expedientes clínicos no contengan la información necesaria para llenar la ficha de recolección de datos.
- Niños que abandonaron antes de las 48 horas de estancia hospitalaria con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.
- Que sea un neonato nacido en otro hospital diferente al lugar de estudio.
- Recién nacido pretermino menor de 1000gr
- Paciente con expediente clínico extraviado.
- Niños con malformaciones congénitas mayores.

**Fuente de información:** La información se obtuvo de fuentes secundarias, a través de la revisión de:

- Libro de Egresos del servicio de Neonatología.
- Expedientes clínicos: del recién nacido.

**Técnicas y procedimientos:**

- Se elaboró una carta de solicitud para el acceso al libro de egresos del servicio de neonatología para determinar el número de casos de sepsis neonatal temprana en los meses de Julio 2014 a Julio 2015.
- Revisión del libro de egresos del servicio de neonatología del Hospital.
- Elaboración de la ficha de recolección de la información, que contenga las variables de estudio que fueron agrupadas en dos acápite:
  - 1. Factores de riesgo materno.
  - 2. Factores de riesgos del recién nacido.
- Validación de la ficha de recolección de la información (a través de la revisión de expedientes en los cuales se verificaron que los acápite mencionados en la misma estuvieran presentes y que cumplieran con los objetivos planteados).
- Selección de los expedientes que serían incluidos al estudio: los casos a través del muestreo no probabilístico por conveniencia y los controles basados en características de los casos reuniendo las características de peso y edad gestacional para disminuir el error de selección.
- Búsqueda de los expedientes del recién nacido en el archivo.

- Revisión de expedientes clínicos y recolección de datos en la ficha de recolección de datos que contenían las variables en estudio según los objetivos de estudio.

**Lista de variable:**

**Objetivo 1:** Identificar los factores de riesgos maternos asociados a sepsis neonatal temprana.

- Edad materna
- Estado civil
- Escolaridad
- Procedencia
- Ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas
- Corioamnioitis
- Colonización recto vaginal por *Streptococcus agalactie*
- Infección activa de vías urinarias
- Fiebre intraparto de origen indeterminado

**Objetivo 2:** Determinar factores de riesgos del recién nacido asociados a sepsis neonatal temprana.

1. Sexo
2. Prematuridad.
3. Bajo peso al nacer
4. APGAR  $\leq 3$  al primer minuto.
5. APGAR  $\leq 7$  al quinto minuto.

### **Operacionalización de variables**

<b>Objetivo 1</b>			
<b>Establecer los factores de riesgos maternos asociados a sepsis neonatal temprana.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Concepto Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/Valor</b>
<b>Edad materna</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que nace el bebe.	Años	<b>&lt; de 20 años</b> <b>De 20-35 años</b> <b>&gt; de 35 años</b>
<b>Estado Civil</b>	Condición legal del individuo en la sociedad.	Estado	<b>Soltero/divorciado</b> <b>Casado/unión estable</b>
<b>Escolaridad</b>	Grado académico alcanzado por el paciente al momento de estudio.	Nivel académico	<b>Analfabeta</b> <b>Algún nivel académico alcanzado</b>
<b>Procedencia</b>	Lugar donde habita el paciente.	Área	<b>Urbano</b> <b>Rural</b>
<b>Ruptura prematura de membranas mayor o igual a 18 horas</b>	solución de continuidad espontánea de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto	Presencia	<b>Si</b> <b>No</b>
<b>Fiebre materna intraparto</b>	Presencia de aumento de temperatura corporal por arriba de los valores normales (>37.5°C) que se registra durante el parto	Presencia	<b>Si</b> <b>No</b>
<b>Corioamniotitis</b>	Presencia de Infección de amnios y corion	Presencia	<b>Si</b> <b>No</b>
<b>Colonización materna por estreptococo beta hemolítico del grupo B</b>	Presencia en el canal vaginal materno de estreptococo beta hemolítico del grupo B	Presencia	<b>Si</b> <b>No</b>
<b>Infección activa de vías urinarias en el III trimestre</b>	Presencia De infección activa de vías urinarias en la paciente en el embarazo	Presencia	<b>Si</b> <b>No</b>

<b>Objetivo 2</b>			
Determinar factores de riesgos del recién nacido asociados a sepsis neonatal.			
<b>Variable</b>	<b>Concepto Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/Valor</b>
Sexo	Clasificación del recién nacido en varón o mujer según las características fenotípicas encontradas.	Fenotipo	Masculino Femenino
Prematuridad	Recién nacido que tiene al nacer menos de 37 semanas de gestación.	Presencia	Si No
Bajo peso al nacer	Recién nacido con un peso inferior a 2500 gramos al momento del nacimiento	Presencia	Si No
APGAR $\leq 3$ al primer minuto	Puntuación en la escala del APGAR $\leq 3$ al primer minuto de vida del recién nacido.	Presencia	Si No
APGAR $\leq 7$ al quinto minuto	Puntuación en la escala del APGAR $\leq 7$ al quinto minuto de vida del recién nacido.	Presencia	Si No

### **Análisis de la Información:**

Los datos obtenidos fueron sintetizados por el método de los palotes, introduciendo sus datos en cuadros en Word y realizando los gráficos en Excel. Los datos obtenidos se introdujeron en el Statcalc de Epi Info versión 3.4.3 para realizar el análisis estadístico.

Se realizaron tablas de 2x2 para estudios de casos y controles donde se aplicaron las estadísticas inferenciales: para evaluar la fuerza de asociación entre el evento y el factor de riesgo se realizó estimación de Odds Ratio (OR) para un 95% de intervalo de confianza (IC) y prueba de independencia Chi cuadrado.

La prueba de independencia chi cuadrado: nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Es necesario resaltar que esta prueba nos indica si existe o no una relación entre las variables, pero no indica el grado o el tipo de relación; es decir, no indica el porcentaje de influencia de una variable

sobre la otra o la variable que causa la influencia. El objetivo de esta prueba es mediante el nivel de significación comprobar la hipótesis alterna, por lo que si el valor de la significación es menor o igual que (0.05), se acepta la hipótesis alterna, pero si es mayor se rechaza. Entre menor sea el valor del Chi-cuadrado, mayor será la diferencia entre los recuentos observados y esperados, lo que nos indica que mayor es la relación entre las variables. Ésta prueba se ha convertido en una herramienta de uso general para conocer si existe o no relación entre variables de tipo cualitativo. Sin embargo, su aplicación exige de ciertos requerimientos acerca del tamaño muestral que no siempre son tenidos en cuenta. La prueba Chi-cuadrado es aplicable a los datos de una tabla de contingencia solamente si las frecuencias esperadas son suficientemente grandes. Del mismo modo, cuando los datos exhiben algún grado de dependencia, el test Chi-cuadrado no será el método apropiado para contrastar la hipótesis nula de independencia.

El test exacto de Fisher: permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del test chi cuadrado sea adecuada. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. Así, en una tabla 2x2 será necesario que todas las celdas verifiquen esta condición, si bien en la práctica suele permitirse que una de ellas muestre frecuencias esperadas ligeramente por debajo de este valor. El test exacto de Fisher se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2 x 2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas que los de la tabla observada. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando.

Valor P: Está definido como la probabilidad de obtener un resultado al menos tan extremo como el que realmente se ha obtenido (valor del estadístico calculado), suponiendo que la hipótesis nula es cierta. Es fundamental tener en cuenta que el

valor  $p$  está basado en la asunción de la hipótesis de partida (o hipótesis nula). Se rechaza la hipótesis nula si el valor  $p$  asociado al resultado observado es igual o menor que el nivel de significación establecido, convencionalmente 0,05. Es decir, el valor  $p$  nos muestra la probabilidad de haber obtenido el resultado que hemos obtenido si suponemos que la hipótesis nula es cierta. Si el valor  $p$  es inferior al nivel de significación nos indica que lo más probable es que la hipótesis de partida sea falsa.

El valor  $p$  es un valor de probabilidad, por lo que oscila entre 0 y 1. Así, se suele decir que valores altos de  $p$  *no rechazan* la hipótesis nula o, dicho de forma correcta, no permiten rechazar la  $H_0$ . De igual manera, valores bajos de  $p$  rechazan la  $H_0$ . Es importante recalcar que un contraste de hipótesis nula no permite aceptar una hipótesis; simplemente la rechaza o no la rechaza.

Intervalo de confianza: En el contexto de estimar un parámetro poblacional, un intervalo de confianza es un rango de valores, en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro, con una probabilidad determinada.

La probabilidad de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el intervalo construido se denomina nivel de confianza, y se denota  $1-\alpha$ . La probabilidad de equivocarnos se llama nivel de significancia y se simboliza  $\alpha$ . Generalmente se construyen intervalos con confianza  $1-\alpha=95\%$  (o significancia  $\alpha=5\%$ ). En otras palabras el intervalo de confianza se encuentra entre 1 y alfa, lo cual se refiere a la significancia en una población con respecto al valor asociado, estadísticamente se representa mediante la campana de Gauss.

Otra manera de definirlo sería un conjunto de valores formados a partir de una muestra de datos de forma que exista la posibilidad de que el parámetro, es decir el evento poblacional, ocurra dentro de dicho conjunto con una probabilidad específica. esta probabilidad específica recibe el nombre de nivel de confianza,

Odds ratio: (término en inglés de traducción discutida; se ha traducido como disparidad, razón de posibilidades, razón de oportunidades, razón de momios, razón de odds) es el cociente de dos razones: el numerador es la razón de la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo ciertas condiciones y el denominador es la razón de la probabilidad de que dicho evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo las condiciones complementarias.

Es una medida de tamaño de efecto. Estrictamente hablando el OR indica la magnitud de asociación entre exposición y outcome (en otras palabras, el riesgo de haber estado expuesto dada la enfermedad). Esta interpretación es compleja y difícil de entender, por lo que se permite su interpretación considerando el riesgo asociado o no a la exposición. se calcula  $ad/bc$ . Si el cociente calculado determina un valor de 1, esto significa que no hay asociación entre las variables analizadas (la exposición positiva o negativa no hace diferencia respecto al riesgo de enfermar).

Un valor mayor que 1 indica una mayor frecuencia de exposición de la variable independiente entre los enfermos (casos). Por tanto, el factor se asocia con un mayor riesgo de enfermar.

Finalmente, si el valor del OR calculado es inferior a 1, esto indica mayor frecuencia de exposición entre los sujetos sanos (controles). En este caso, la presencia del factor se asocia a una reducción del riesgo de enfermar (actuando como un factor de protección).

La valoración estadística de las asociaciones encontradas debe realizarse mediante el cálculo de los correspondientes intervalos de confianza:



	Casos	Controles	Total
Expuestos	A	B	a+b
No expuestos	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	N

### **Consideraciones éticas.**

Para la realización del estudio no se sometieron a los recién nacidos a ningún procedimiento invasivo, dado que la recolección de datos fue a través de fuente secundaria (libro de registros y expedientes clínicos) por lo que las consideraciones de violación a las normas éticas fueron mínimas. Se solicitó autorización a la dirección de servicios de salud del HPCC para la revisión de libros de registros y expedientes clínicos necesarios para la investigación (carta de solicitud de autorización en anexos). Los datos recolectados de los expedientes se utilizaron para fines estrictamente de la investigación, garantizando confidencialidad con cada uno de los datos revisados.

### **Plan de tabulación:**

Factores maternos/ Condición de Riesgo

Factores del recién nacido/ Condición Riesgo

## RESULTADOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, en los cuales se identificaron factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana, los cuales se dividieron en factores de riesgo maternos y del recién nacido con un total de 66 controles y 33 casos, en una relación de 2:1 respectivamente, obteniéndose los siguientes resultados:

### **1. Factores de riesgos maternos asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**

**Edad materna:** De un total de 33 casos y 66 controles, 12 de los casos pertenecían a las edades menores de 20 años, igual manera en el grupo control, 20 de los casos de las edades de 20-35 años y 45 en el grupo control, 1 caso se encontró en edades mayores a 35 años y 9 en el grupo control; se obtuvo en menores de 20 años y de 20-35 años un odds ratio (OR) de 2.2, con un intervalo de confianza (IC) de 0.8-5.8 y un valor de p de 0.077. Al comparar a las mujeres mayores de 35 años con las de 20-35 años se obtuvo un odds ratio de 4, con un intervalo de confianza de 0.4-33.7 y un valor de p 0.163.

**Estado civil:** De 33 casos 3 tenían un estado civil soltera/ divorciada y 30 casadas/unión estable; en los 66 controles, 30 pertenecían al estado civil soltera/ divorciada duplicándose la cifra en el grupo control con 63 a la variable casadas/unión estable. Se obtuvo un OR de 2.1, con un IC de 95% de 0.4-110 y un valor de p 0.316.

**Escolaridad:** 12 de los casos eran analfabetas y 21 presentaban algún nivel académico alcanzado; en los controles, 4 eran analfabetas y 62 con algún nivel académico alcanzado; se obtuvo un odds ratio de 8.8, con un intervalo de confianza de 95% 2.4-30.4 y un valor de p 0.0002.

**Procedencia:** 18 casos tenían procedencia urbana, y 15 rural; con respecto a los controles, 30 eran de procedencia urbana y 36 de procedencia rural. Se obtuvo un odds ratio de 0.6, con un intervalo de confianza de 95% entre 0.3-1.6 y un valor de p 0.261.

**Ruptura prematura de membrana mayor o igual a 18 horas:** de un total de 33 casos y 66 controles analizados, 6 casos y 3 controles presentaron RPM (ruptura prematura de membrana) y 27 casos y 63 controles no presentaron esta complicación, encontrándose como resultado un OR de 4.6, intervalo de confianza de 1.0-20.0, un valor de p 0.035.

**Fiebre Materna Intraparto:** 3 casos y 9 controles del total de madres presentaron esta manifestación clínica, de las cuales, 30 casos y 57 controles no la presentaron, obteniéndose un OR de 0.6, intervalo de confianza de 0.15-2.5 y un valor de p 0.382.

**Corioamnionitis:** Con respecto a esta variable, los datos reflejaron que 3 madres de los casos y 1 de los controles presentaron este factor; así mismo 30 madres de los casos y 64 de los controles los que no presentaron dicho factor. Obtuvimos los siguientes resultados: OR de 6.4, Intervalo de confianza de 0.6-54, y un valor de p de 0.1.

**Infección activa de vías urinarias:** de los 33 casos en estudio, 15 no presentaron infección de vías urinarias, y 18 presentaron esta patología; con respecto a los 66 controles, 51 no presentaron infección de vías urinarias y 15 de estos la presentaron, teniendo un OR de 4, con intervalo de 1.6-9.9 y con un valor de p 0.001.

**Colonización materna de *S. agalactae* del grupo B:** En cuanto a esta variable no tiene significancia estadística, debido a que en la unidad de salud donde se

realizó este estudio no se cuenta con los medios para realizar tal procedimiento diagnóstico.

## **2. Factores de riesgo del recién nacido asociados a sepsis neonatal en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**

**Sexo:** De los 33 casos, 12 fueron masculinos y 21 femeninos. De los controles, tanto el sexo femenino como masculino se encontraron en igual proporción siendo 33 en ambos casos teniendo un OR de 1.4, con un intervalo de confianza de 0.5-3.7 con un valor de p de 0.142.

**Bajo peso al nacer:** De los 33 casos, 6 fueron de bajo peso al nacer, mientras que 3 fueron de peso mayor de 2,500 gramos. De los controles 3 fueron de bajo peso y 63 con peso mayor de 2,500 gramos teniendo un OR 4.6, intervalo de confianza 1.0-20.0 y un valor de p de 0.035.

**Prematuros:** encontramos 6 niños del total de 33 casos y 9 niños del total de 66 controles con nacimiento prematuro correspondiendo a 27 casos y 57 controles los que no presentaron prematuridad. Obtuvimos un OR de 1.4, un IC de 0.4-4.3 y con respecto al valor de P de 0.3.

**APGAR  $\leq$  3 al primer minuto:** de los 33 casos en estudio, 12 presentaron APGAR bajo mientras que 21 no lo presentaron, en cambio, en los controles 60 no presento APGAR bajo y un numero de 6 recién nacidos sí. Obtuvimos un OR de 5.7, un IC de 1.9-17.1, con un valor de P 0.001.

**APGAR  $\leq$  7 al quinto minuto:** En el grupo de casos se encontraron 7 que obtuvieron Apgar bajo a los 5 minutos y 26 de ellos presentaron una puntuación adecuada, por otro lado de los 66 del grupo control 2 presentaron Apgar bajo y 64 obtuvieron Apgar adecuado para un OR de 8.6, IC 1.6-44.2, con valor de P 0.005

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestro estudio, **Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015**, al evaluar los factores de riesgos maternos, en relación a la edad, no encontramos asociación estadísticamente significativa al comparar a las mujeres edades menores de 20 años y mujeres con edades entre 20-35 años con el riesgo de presentar sepsis, en cambio al comparar a las mujeres con edades entre 20 y 35 años y mayores de 35 años resultó ser un factor protector para sepsis, esto probablemente sea debido que las mujeres entre 20 y 35 años representan la mayoría de la población materna nicaragüense, y por lo tanto represento la mayor parte de nuestra muestra, aunque esta descrito según la OMS y normas nacionales que las edades maternas menor de 20 y mayor de 35 años representan un factor de riesgo para desarrollar diversas enfermedades tanto propias de la madre (Preeclampsia-Eclampsia, hemorragia postparto, ruptura uterina) como complicaciones del recién nacido principalmente sepsis, esto relacionado a otros factores como el bajo peso al nacer lo cual está más comúnmente asociado a mujeres menores de 20 años lo que estaría asociado a otras variables sociodemográficas como inadecuado control prenatal, desnutrición y bajo nivel educacional.

En lo que respecta al estado civil no se encontró asociación estadística determinante con los casos de sepsis neonatal temprana, ya que el mayor porcentaje de nuestra muestra estudiada correspondía al estado civil casada o en unión estable, aunque el estado civil es considerado un indicador importante de salud, puesto que las madres solteras se relacionan con condiciones socioeconómicas adversas y embarazos no deseados, así como también, según Mejía (2010) esta variable se ha asociado sobre todo a un riesgo aumentado de bajo peso al nacer y guarda estrecha relación con otros factores de riesgo como el embarazo en la adolescencia, consumo de alcohol y tabaquismo por lo cual esta

condición es considerada como embarazo de alto riesgo, resultado que puede deberse a muestra baja, por lo que se con un grupo de muestra más grande así como un mayor período de investigación para poder presentar datos más concluyentes.

En cuanto a la escolaridad encontramos asociación estadística causal con sepsis neonatal temprana, lo que coincide con diversas investigaciones como un estudio realizado en México por Rodríguez (2014) en el cual se observó que el grado de escolaridad participa positivamente en la prevención de sepsis neonatal, hecho que puede explicarse debido que las madres de un mejor nivel educacional posponen la maternidad o la edad de matrimonio y además optan por cuidados médicos para el control del embarazo y parto.

Así mismo en relación a la procedencia en nuestro estudio la mayoría de las madres procedían del área urbana, por lo que no se encontró asociación estadísticamente causal entre este factor y el riesgo de sepsis neonatal temprana, esto contrasta por lo ya descrito por la OMS y normas naciones actuales (República de Nicaragua. MINSA. *Guía para el manejo de neonato, 2013*); así como también revisiones de investigaciones realizadas anteriormente, las cuales refieren que la urbanidad previene la aparición de sepsis neonatal puesto que aquellas madres procedentes del área urbana tienen mejores accesos en cuanto a transporte y mayor acceso a la atención médica, lo cual conlleva a un adecuado control prenatal, atención humanizada e institucional del parto y mejor cumplimiento de la medicación ofrecida, cosa que no ocurre con la población del área rural y de menor acceso, este resultado encontrado puede ser secundario a la obtención una muestra pequeña o a un periodo corto de tiempo de estudio.

Con mención a la RPM (ruptura prematura de membranas) con duración mayor de 18 horas se observó existe una relación estadísticamente causal entre este factor y riesgo de desarrollo sepsis neonatal coincidiendo con el estudio Alvarenga (2003) quienes evaluaron los 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 de 2003, quienes encontraron la cervicovaginitis y la infección de vías urinarias son factores predictivos de sepsis neonatal y que al asociarse a ruptura prematura de membranas y ha manipulaciones frecuentes previas al nacimiento potencializa el proceso séptico.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a la corioamnionitis, aunque esta descrito por la literatura y normas nacionales (República de Nicaragua. MINSA. *Guía para el manejo de neonato, 2013*) que la corioamnionitis es el resultado fisiopatológico de la RPM y es considerada como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal, en nuestra muestra encontramos que no hay relación causal entre este factor y la sepsis neonatal temprana, hecho que puede deberse a un subdiagnostico de corioamnionitis secundario a la falta de elementos diagnóstico como la no disponibilidad de reactivos para pruebas de laboratorio diagnósticas para corioamnionitis ya que para el diagnóstico de la misma se toman criterios tanto clínicos como de laboratorio, como los descritos por los criterios de GIBS.

Respecto a la colonización rectovaginal por *Streptococcus agalactiae* no se encontró relación estadísticamente significativa, hecho debido a que en el lugar de estudio de nuestra muestra no se dispone de medios para la realización del tamizaje diagnóstico de la misma, aunque esta descrito por normas nacionales y las diferentes literaturas como uno de los principales factores de riesgo para sepsis neonatal temprana.

En cuanto a la infección activa de vías urinarias en el III trimestre del embarazo, en nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente causal con sepsis neonatal temprana lo que coincide con diversos estudios como el realizado en un metaanálisis por Chan, Lee, Baqui Tan y Black (2013) quienes concluyen

que de los factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana se encuentra principalmente la IVU (Infección de Vías Urinarias).

En nuestro estudio identificamos en cuanto a la fiebre materna intraparto que no hay asociación estadística significativa con el riesgo de sepsis neonatal, aunque la fiebre materna intraparto es uno de los factores de riesgo maternos descritos en las normas nacionales (*Republica de Nicaragua. MINSA. Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana. INSS*), por lo que se necesitarían más investigaciones, con un grupo de muestra más grande así como un mayor período de investigación para poder presentar datos más concluyentes. A su vez hay que considerar otros determinantes de estos datos; puesto que al no haber una sistematización en los expedientes maternos y en el control de estas mujeres embarazadas; pueden haber quedado casos sin diagnosticar o que hayan sido diagnosticadas erróneamente lo que conllevaría a un análisis de una situación no real; siendo estos determinantes ajenos al dominio del investigador.

En cuanto a los factores de riesgo en el recién nacido en nuestro estudio, el sexo femenino no tuvo significancia estadística ya que dentro de los resultados encontramos que la mayoría de los neonatos fueron del sexo femenino, aunque existen varios estudios como realizado en Lima, Perú, por Coral (2014) donde se evaluaron los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal precoz, los cuales concluyeron que los varones tienen un riesgo 3 a 5 veces mayor que las mujeres para desarrollar Sepsis, esto es debido a que las personas del sexo femenino contienen en el brazo corto del cromosoma X un gen llamado IL2RG, el cual sintetiza una proteína que es esencial para la función normal del sistema inmune. Esta proteína es necesaria para el crecimiento y la maduración de desarrollar células del sistema inmunitario llamadas linfocitos, por lo que los neonatos del sexo masculino presentan mayor riesgo de presentar sepsis neonatal. Este resultado no coincidente con lo ya descrito por la literatura puede deberse a un número pequeño de neonatos en la muestra por lo que será necesario en otros



estudios ampliar la muestra de estudio para obtener resultados comparables con estudios anteriormente realizados.

Respecto al bajo peso al nacer encontramos que existe relación factor determinante con sepsis neonatal, lo que se puede evidenciar también en el estudio realizado por Alvarenga (2003) quienes encontraron que gran porcentaje de los casos de sepsis neonatal presentaron peso al nacer menor de 2,500 gramos, lo que determina que presenten una morbilidad muy variada, estos recién nacidos difieren de los neonatos con un peso al nacer adecuado en algunas características fisiológicas, metabólicas e inmunológicas, lo que determina que presenten una morbilidad muy variada, con mayor incidencia en patologías respiratorias, problemas metabólicos, alteraciones electrolíticas y patologías infecciosas, el peso al nacer refleja, además, la experiencia intrauterina.

En relación, a la prematuridad no se logró encontrar relación causal estadísticamente significativa con el desarrollo de sepsis neonatal, sin embargo según estudios previos realizados como el de Coral (2014), el cual encontró que la edad gestacional menor de 37 semanas presentó relación significativa con sepsis neonatal, el incremento en esta susceptibilidad para la infecciones se correlaciona con la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y en parte al compromiso del sistema inmune inmadurez del prematuro que incluye una respuesta celular y humoral disminuida y baja cantidad de inmunoglobulina G adquirida transplacentariamente, entre otros, por lo que será necesario ampliar el tamaño de la muestra o el periodo de estudio en investigaciones futuras.

En cuanto al APGAR  $\leq 3$  al minuto como el APGAR  $\leq 7$  al 5 minuto de vida del recién nacido se logró determinar que presenta asociación estadísticamente causal con Sepsis neonatal temprana; esto coincide con el estudio realizado por Avilés, 2013, Ecuador el cual expone que el APGAR bajo al minuto y al 5 minuto se asocia en gran manera a sepsis neonatal temprana, hecho secundario que los recién nacidos con asfixia neonatal presentan un estado de hipoxia tisular y

acidosis metabólica, que conlleva a un estrés del sistema inmunológico que predispone al recién nacido a la adquisición de infecciones como la sepsis neonatal de aparición precoz.

## CONCLUSIONES

- Los factores de riesgo maternos que mostraron asociación estadísticamente significativa a sepsis neonatal temprana fueron la ruptura prematura de membranas mayor o igual de 18 horas y las infecciones urinarias activas durante el parto, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.
- De los factores del recién nacido asociados sepsis neonatal temprana se encontró asociación estadísticamente significativa en los recién nacidos con bajo peso al nacer y APGAR  $\leq 3$  al primer y APGAR  $\leq 7$  al quinto minuto.

## RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud:

- Iniciar promociones cuyo enfoque sea la importancia del control prenatal precoz, periódico, completo y de amplia cobertura en las diferentes unidades de salud del país.
- Asegurar y dar seguimiento de programas de control prenatal de fácil acceso y obligatoriedad, garantizando los insumos médicos y personal capacitados para que se cumplan en su totalidad, y así influir de manera positiva en los factores de riesgo.
- Mejorar en la red de servicios (primer y segundo nivel) el sistema de referencia y principalmente la contrarreferencia, para el adecuado manejo de los grupos de riesgo en base a los protocolos de atención.
- Promover creación de comisiones con función específica sobre el control estricto del cumplimiento de las Normas y Protocolos de un control prenatal con Calidad y Calidez junto con el conocimiento para el tratamiento y control de las patologías maternas y neonatales más frecuentes.
- Impulsar a las autoridades del **SILAIS**, Centros y Puestos de Salud para la elaboración de trabajos de terreno para captación precoz de las embarazadas referidas en tiempo y forma a la Unidad de Salud más cercana para que dicho embarazo sea abordado de forma completa e integral evitando muchas complicaciones futuras.
- Dotar de equipo y material necesario a las unidades de salud del primero y segundo nivel para mejorar la atención del embarazo, parto, puerperio y neonato.

Al hospital Primario Carlos Centeno de Siuna:

- Desarrollar programas de información al personal fijo y rotativo del área, para concientizar tanto a médicos como a enfermeras, sobre la sepsis neonatal y sus principales factores de riesgo, prevención y medidas de bioseguridad, de modo que se disminuyan al momento de manipular al recién nacido, y se puedan prevenir las enfermedades de adquisición intrahospitalaria.
- Tomando en cuenta la complejidad que representa el diagnóstico de sepsis, es necesario unificar criterios a la hora de catalogar a un caso como sospechoso, y trabajar juntamente con el laboratorio, de modo que las muestras puedan procesarse y darse los resultados a la brevedad posible para facilitar el tratamiento antibiótico adecuado y oportuno.
- Promover el trabajo conjunto entre el área de neonatología y el de obstetricia para el conocimiento de los factores de riesgo de las embarazadas y de esta manera prevenir la sepsis neonatal precoz.
- Mantener estrecha vigilancia sobre los recién nacidos obtenidos por cesárea y con antecedentes maternos que constituyan factores de riesgo a fin de detectar la posibilidad de infección neonatal de manera precoz.
- Compromiso de las autoridades para educación y mejoramiento constante de la infraestructura, número y entrenamiento del personal del área, y el porcentaje de ocupación, propiciando una atención personalizada y de calidad.
- Realizar cultivos para detección de *Estreptococo beta hemolítico del grupo B* indicadas en el control prenatal en las mujeres embarazadas hospitalizadas así como todos los exámenes pertinentes para diagnóstico

precoz de infecciones maternas que sean factores de riesgo asociado a sepsis.

- Cada uno de los servicios en mención, incluyendo el área de archivos, deberá registrar adecuadamente los diagnósticos de egresos así como la numeración de expediente anotados en la ficha de egresos para poder tener un adecuado acceso a los expedientes y así permitir a futuros investigadores la realización de la homogenización de los casos y controles.

#### Al MINED:

- Iniciar desde la educación primaria charlas acerca de la importancia de salud sexual y reproductiva, lo cual incluiría el eco d acudir a CPN en las unidades de salud

#### A los futuros investigadores:

- Estimular la realización de trabajos de investigación más complejos y que incluyan un mayor número de pacientes y por tiempo más prolongados con énfasis en los factores de riesgo, que sirvan de base para la realización de programas de intervención en beneficio del servicio de los niños.
- En un futuro podrían realizarse estudios similares que incluyan reportes de cultivos de Streptococcus beta hemolítico del grupo B principalmente y de otros gérmenes más comunes con el fin de obtener conclusiones con un mayor soporte científico y poder hacer análisis de todas las variables reflejadas en la literatura como factores de riesgo asociado a sepsis neonatal temprana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional USAID. (2009). Proyecto Mejoramiento de la Atención en Salud. Jinotega: HVM.*
2. Alvarenga, B (2003). *Factores asociados a sepsis neonatal en nacimientos ocurridos en el Hospital Berta Calderón.* Tesis para optar al título de especialidad en pediatría, Facultad de ciencias médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua: Nicaragua.
3. Avilés, T., Cabrera, P. (2013). *Factores relacionados a Sepsis Neonatal.* Trabajo de Investigación previa a la obtención de título de Médico. Universidad del AZUAY. Cuenca: Ecuador.
4. Canales, S. (2007). *Comportamiento de la mortalidad perinatal en el SILAIS de Estelí, Nicaragua 2005-2006.* Tesis para optar al título de Master en Salud Pública, Facultad de ciencias médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Nueva Segovia: Nicaragua.
5. Ceballos, C., Loaiza, N., Romero, J., Ospina, M., Vásquez, E. (2014). *Caracterización de las gestantes tamizadas para *Streptococcus agalactiae* y su relación con Sepsis Neonatal Temprana.* Medellín: Colombia. El SEVIER DOIMA.
6. Chan, G., Lee, A., Baqui, A., Tan, J., Black, R. (2013) Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization. A global systematic review and Meta-Analysis. PLOS Med 10 (8): e1001502. doi:10.1371/journal.Pmed.1001502.

7. Coral, K. (2014). Factores de riesgo asociados Sepsis Neonatal Precoz en el Hospital de Vitarte durante el periodo 2011-2013. Trabajo de Investigación para optar el título de Especialista en Pediatría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima: Perú.
8. Coronell W., Pérez C., Guerrero C., Bustamante H. (2009). Sepsis Neonatal. Artículo de revisión. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*, 90 (23): 57-68.
9. Dutta, S., Reddy, R., Sheik, S., Kalra, J., Ray, P. y Narang, A. (2009). *Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis*. Arch Dis Child fetal Neonatal; 95: F99-F103. Extraído el 20 de abril de 2011 de fn.bmj.com.
10. Fernández, B., López, J., Coto, G.D., Ramos, A. e Ibáñez, A. (2008). *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la asociación española de pediatría: neonatología. Sepsis del recién nacido*. BOL PEDIATR. 46(1): 125-13.
11. Ganatra HA, Stoll BJ y Zaidi AK. (2010). *International perspective on early-onset neonatal sepsis*. Clin Perinatol; 37: 501-23.
12. Gareth, P., Seaward, R., Hannah, M., Myhr, T., Farine, D., Ohlsson, A. y et al (1998). *International Multicenter Term PROM Study: Evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term*. [Version electronica]. Am J Obstet Gynecol. 179: 635-9.
13. González N, Saltigeral P, Macías M. *Infectología neonatal*. 2ª ed. McGraw-Hill; 2006.
14. Larcher J., Capellino F., De Giusto R., Travella C., Fabián Gómez F., Belangione et al. Colonización por Estreptococo Beta Hemolítico del Grupo



B durante el Embarazo y prevención de enfermedad neonatal. Artículo original. *MEDICINA (Buenos Aires) 2005; 65: 201-206.*

15. López JB., Coto, GD. Y Fernández, B. (2002). *Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo"*. *J PerinatMed.* 30(2):149-57.
16. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28(4):309-315.
17. Lothar Heinemann, Gottfried Enderlein y Heide Stark (2007). Salud y Seguridad Industrial. *EL concepto de factor de riesgo*. URL disponible en [www.segind.blogspot.com/.../el-concepto-de-factor-de-riesgo-en-la.html](http://www.segind.blogspot.com/.../el-concepto-de-factor-de-riesgo-en-la.html).
18. Mandell, G., Bennett, J y Dolin, R. (2005). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. London: Churchill: Livingstone.
19. Mejía, H. (2000). Factores de riesgo para muerte neonatal. Revisión sistemática de la literatura. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 39 (3): 104-114.
20. Orfali, J (2004). Sepsis neonatal nuevas estrategias terapéuticas. *Revista pediátrica*, 1 (1):25-31.
21. Organización mundial de la salud (2010). *Estadísticas mundiales sanitarias*. OMS. Extraído el 26 de abril del 2011 de [http://www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf)
22. Pichardo, L. (2013). Comportamiento de las muertes neonatales ocurridas en el Nuevo Hospital Monte España de Enero a Diciembre del 2011. Nicaragua: Revista de Universidad y Ciencia.

23. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social (2013). *Guía de práctica clínica. Recién nacido: sepsis neonatal temprana. Colombia: Sistema General de Seguridad Social en Salud.*
24. República de Nicaragua, (2011, Martes 26 Abril). *Disminuye tasa de mortalidad neonatal en Nicaragua, El 19 vamos por más victorias.*
25. República de Nicaragua. Ministerio de salud (2010). *Guía para el manejo de neonato.* Managua: MINSa.
26. República de Nicaragua. Ministerio de salud (2013). *Guía para el manejo de neonato.* Managua: MINSa.
27. República de Nicaragua. Ministerio de Salud, (abril 2011). *Guía de mensajes de comunicación para la salud.* Extraído de [www.minsa.gob.ni](http://www.minsa.gob.ni).
28. República de Nicaragua. Ministerio de Salud. (Enero 2006). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis neonatal temprana.* Managua: INSS (instituto nicaragüense de seguridad social).
29. Rodríguez, A. (2014). Factores de riesgo materno relacionado a Sepsis Neonatal Temprana en prematuros del H.G.Z 24. Tesis para obtener el Postgrado de Especialista en Medicina Familiar. Universidad de Veracruz. Veracruz: México.
30. Romero-Maldonado S y cols (2013). Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Artículo original. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (4): 217-221.
31. Santana, Y., Clemades, A., Mederos, Y., Navarro, M., Hernandez, I. y Molina, O. (2015). Sepsis Neonatal Grave en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Cubana de Pediatría*, 87(1):50-60.

32. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonization. *The Cochrane Database Systematic Reviews*. 1996, Issue 1. Art. no.: CD000115. DOI:10.1002/14651858.CD000115. Available from: URL: [www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000115.htm](http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000115.htm).
33. Vera, D. (2013). Prevalencia de Sepsis Neonatal y Factores asociados en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Tesis previa a la obtención de título de Especialista en Pediatría. Universidad de Cuenca. Cuenca. Ecuador.
34. Zea-Vera A, Turín CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal Temprana: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(2):358-63.
35. Zelaya, E., Gaitán, H., Espinoza, M. (2014). Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Fernando Vélez País Enero-Diciembre año 2011. Tesis para optar al título de médico y cirujano Facultad de ciencias médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua: Nicaragua.

# **ANEXOS**

**Tabla N° 1. Factores de riesgos maternos asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno en julio 2014 a julio de 2015.**

Factores Maternos		Casos n=33	Controles n=66	OR	IC 95%	P Value
Edad materna	20 a menos	12	12			
	20 a 35	20	45	2.2	0.8-5.8	0.077
Edad materna	35 a mas	1	9			
	20-35	20	45	4	0.4-33.7	0.163
Estado civil	soltero/divorciada	3	3			
	casada/acompañada	30	63	2.1	0.4-110	0.316
Escolaridad	Analfabeta	12	4			
	Algún grado académico	21	62	8.8	2.5-30.4	0.0002
Procedencia	Rural	15	36			
	Urbana	18	30	0.6	0.3-1.6	0.261
RPM mayor o igual a 18 hrs.	Si	6	3			
	No	27	63	4.6	1.0-20.0	0.035
Corioamnionitis	Si	3	1			
	No	30	64	6.4	0.6-54	0.1
Infección activa de vías urinarias	Si	18	15			
	No	15	51	4	1.6-9.9	0.001
Fiebre materna intraparto	Si	3	9			
	No	30	57	0.6	0.15-2.5	0.382

Fuente: Expedientes Clínicos

**Tabla N° 2. Factores de riesgo del recién nacido asociados a sepsis neonatal en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**

Factores Neonatales		Casos n=33	Controles n=66	OR	IC 95%	P Value
Sexo	Masculino	12	33	1.4	0.5-3.7	0.142
	Femenino	21	33			
Bajo peso al nacer	si	6	3	4.6	1.0-20.0	0.035
	no	27	63			
Prematuridad	si	6	9	1.4	0.4-4.3	0.3
	no	27	57			
Apgar ≤3 al primer minuto	si	6	12	5.7	1.9-17.1	0.001
	no	27	54			
Apgar ≤7 al quinto minuto	si	3	6	8.6	1.6-44.2	0.005
	no	30	60			

Fuente: Expedientes Clinicos

**Gráfico 1: Edad materna como factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015**

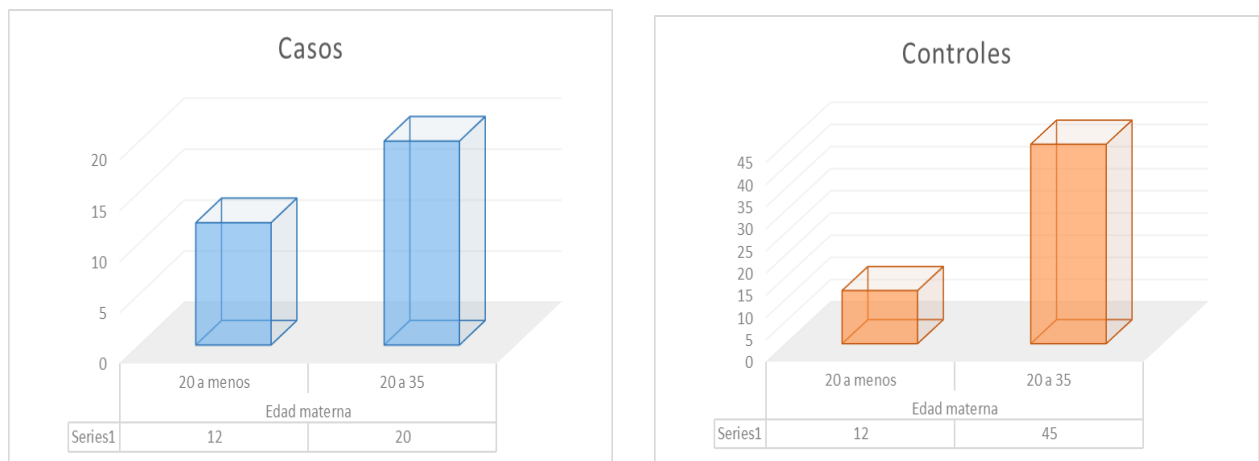
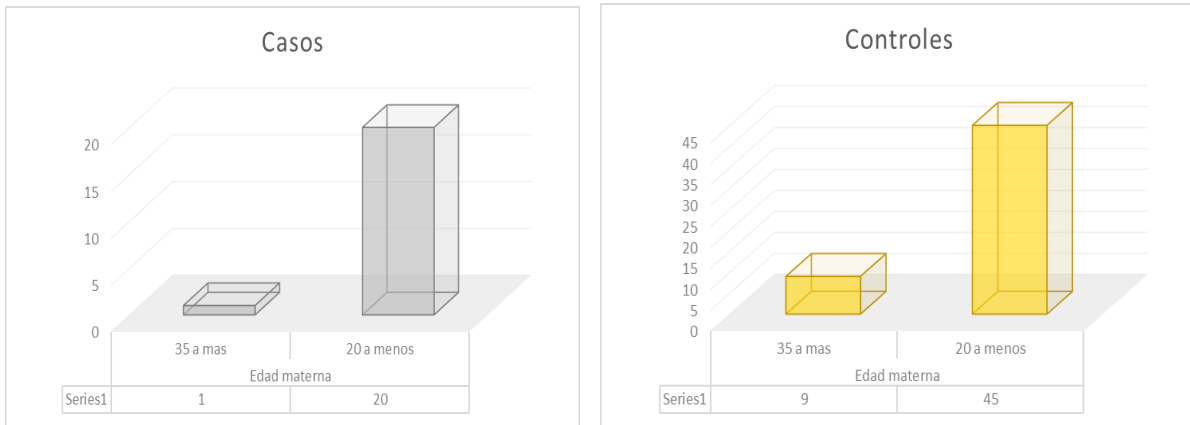


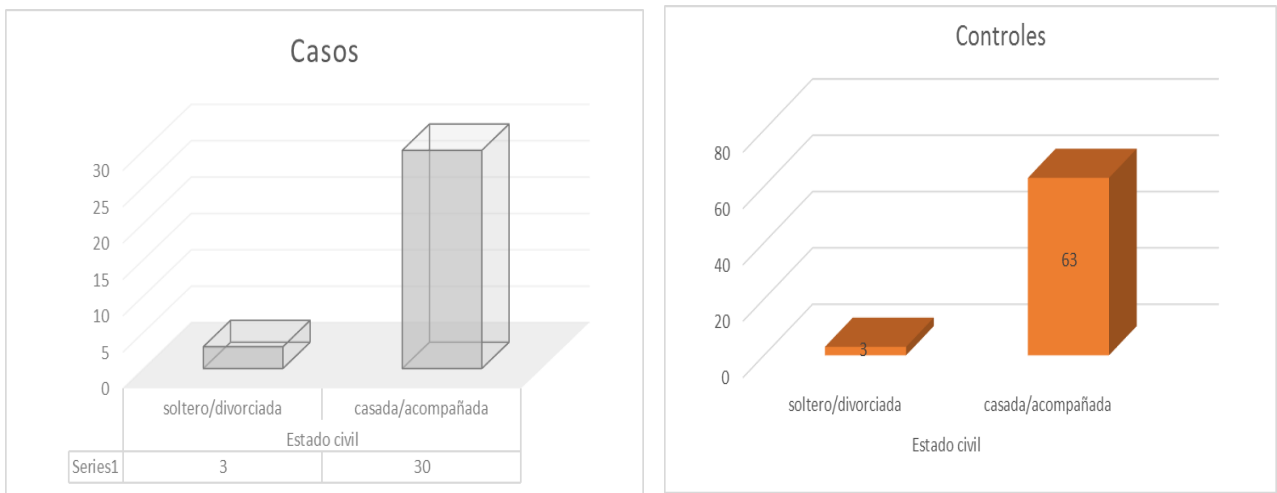
Gráfico 1: OR=2.2 IC=0.8-5.8 P=0.077. FUENTES: Tabla #1

**Gráfico 2: Edad materna como factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



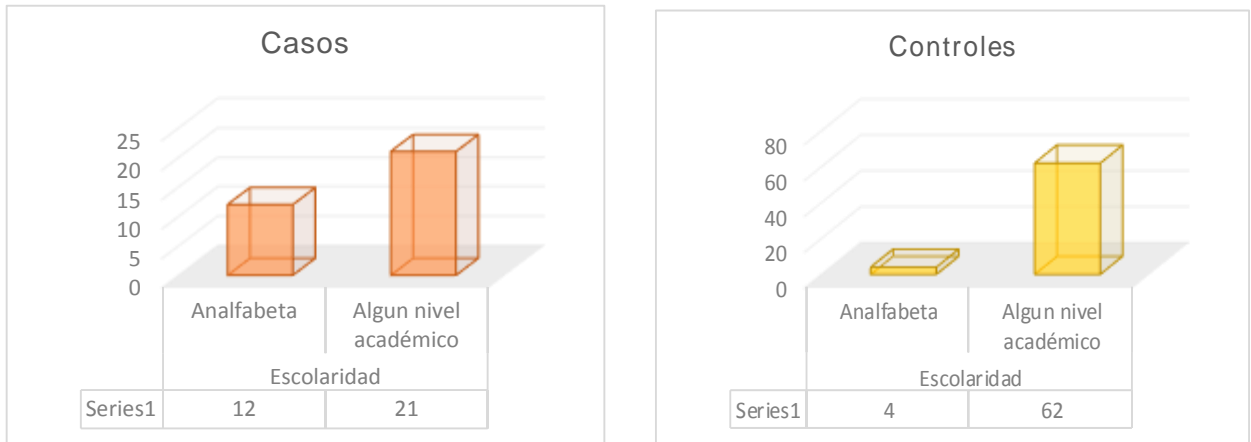
*Gráfico 2: OR=4, IC 95%=0.4-33.7, P=0.163. FUENTES: Tabla#1*

**Gráfico 3: Estado civil como factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



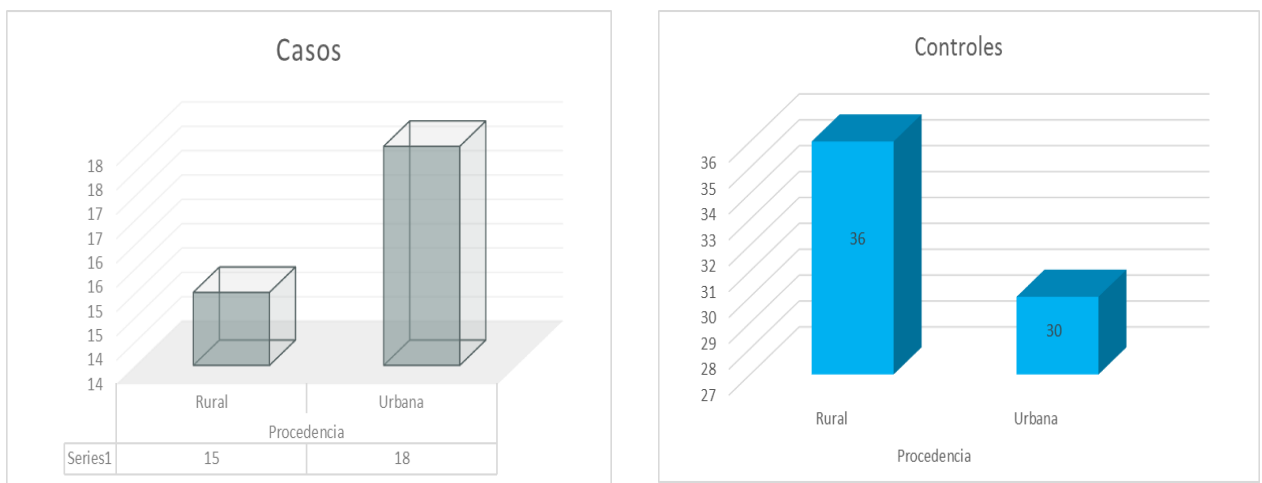
*Gráfico 3: OR=2.1, IC95%=0.4-110, P=0.316. FUENTES: Tabla#1*

**Gráfico 4: Escolaridad como factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



*Gráfico 4: OR=8.8, IC95%=2.5-30.4, P=0.0002. FUENTES: Tabla #1*

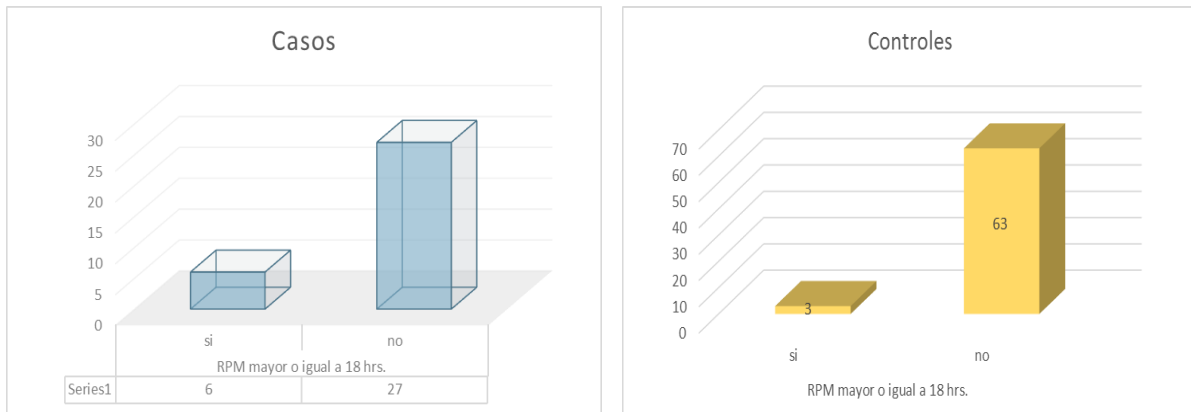
**Gráfico 5: Procedencia como factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



*Gráfico 5: OR=0.6, IC95%= 0.3-1.6, P=0.261. FUENTES: Tabla#1*

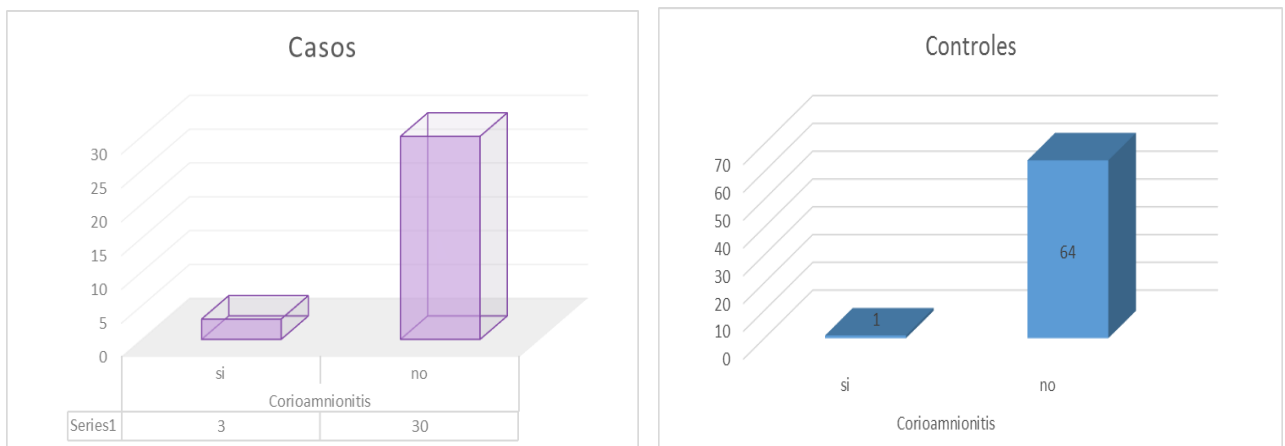


**Gráfico 6: Ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas como factor de riesgo materno asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



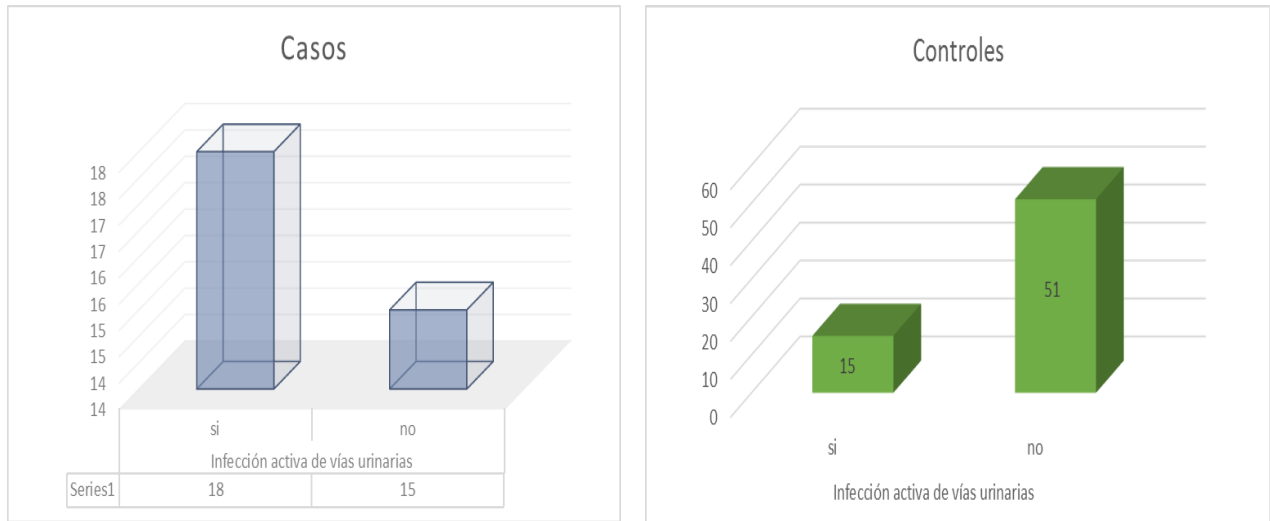
*Gráfico 6: OR=4.6, IC95%=1.0-20.00, P=0.035. FUENTES: Tabla #1*

**Gráfico 7: Corioamnioititis como factor de riesgo materno asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



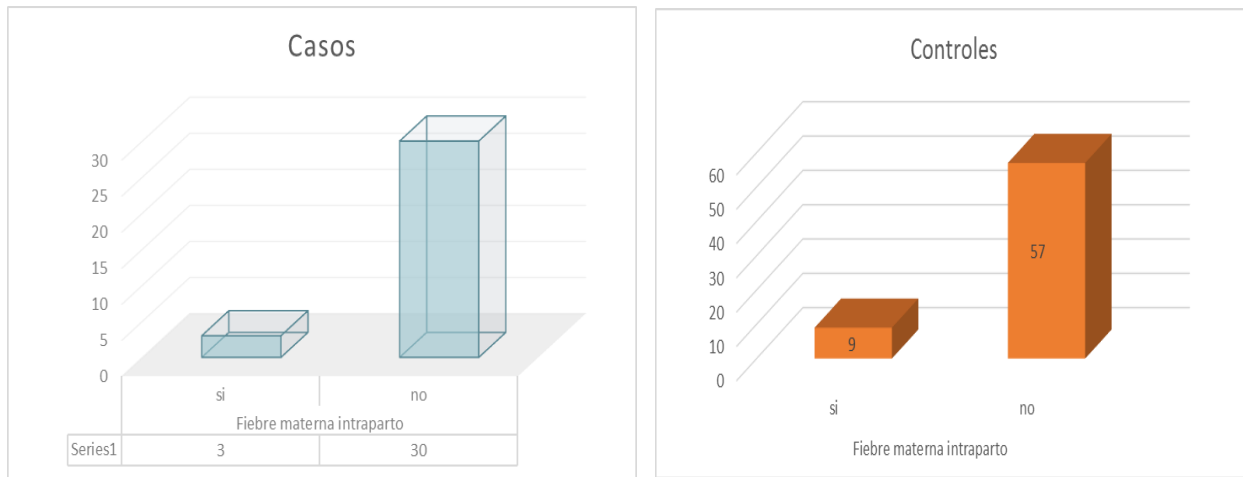
*Gráfico 7: OR= 6.4, IC95%=0.6-54, P=0.1. FUENTES: Tabla#1*

**Gráfico 8: Infección activa de vías urinarias como factor de riesgo materno asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



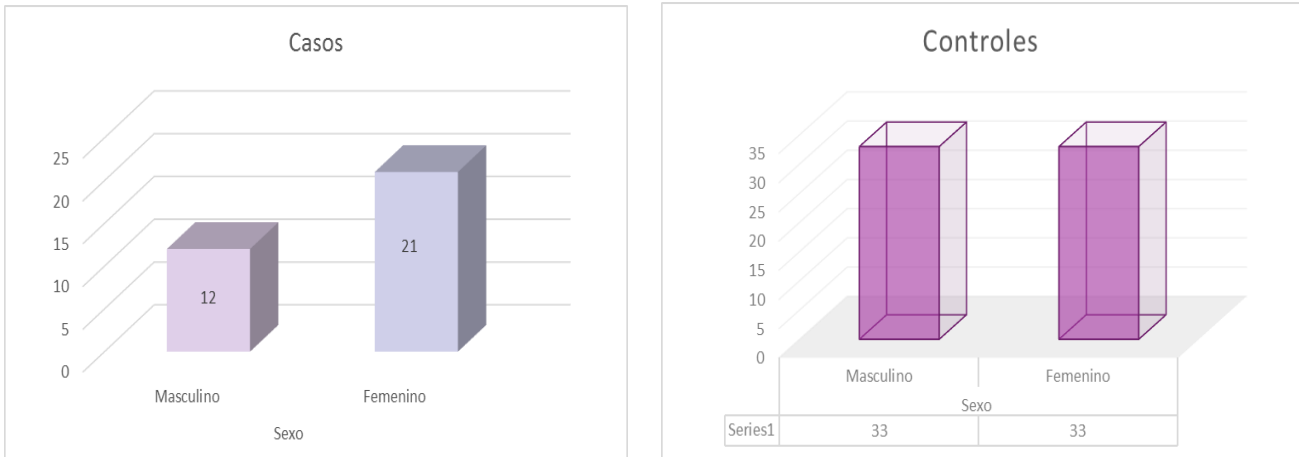
*Gráfico 8: OR=4, IC95%=1.6-9.9, P=0.001. FUENTES: Tabla #1*

**Gráfico 9: Fiebre materna Intraparto como factor de riesgo materno asociados a sepsis neonatal temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.**



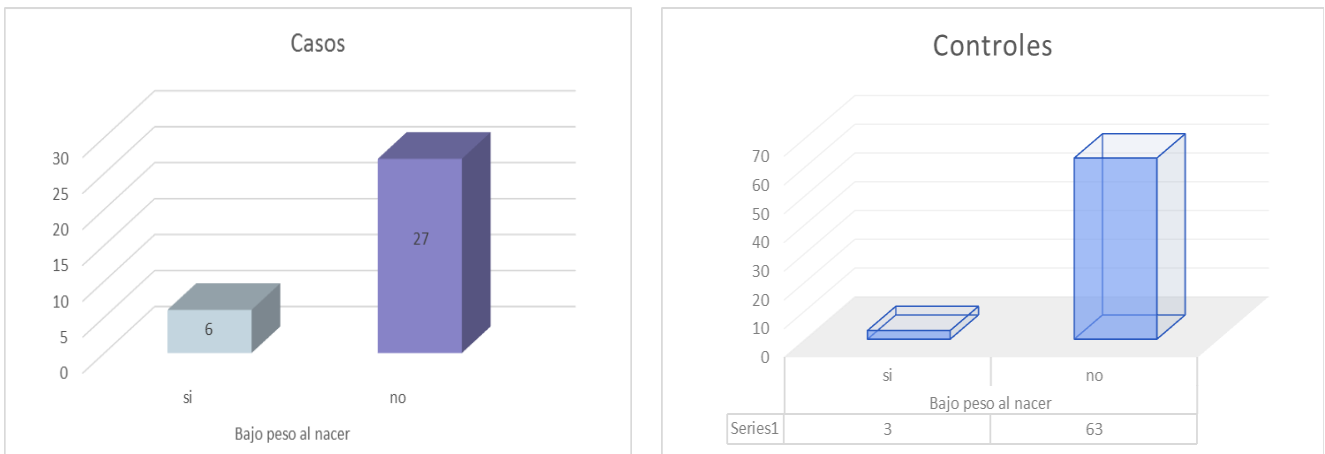
*Gráfico 9: OR= 0.6, IC95%=0.12-2.5, p=0.382. FUENTES: Tabla #1*

**Gráfico 10: Sexo como factor de riesgo del recién nacido asociado a Sepsis neonata temprana en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015, Grupo de Casos.**



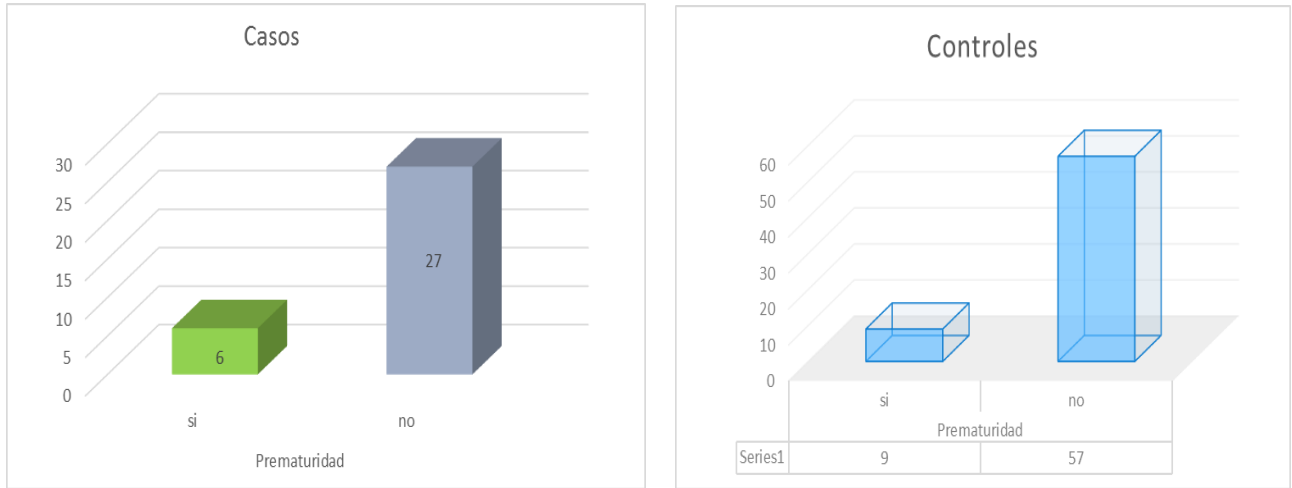
*Gráfico 10: OR=1.4, IC95%=0.5-3.7, p=0.142. FUENTES: Tabla #2*

**Gráfico 11: Bajo peso al nacer como factor de riesgo del recién nacido asociado a Sepsis neonatal en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 Grupo de casos.**



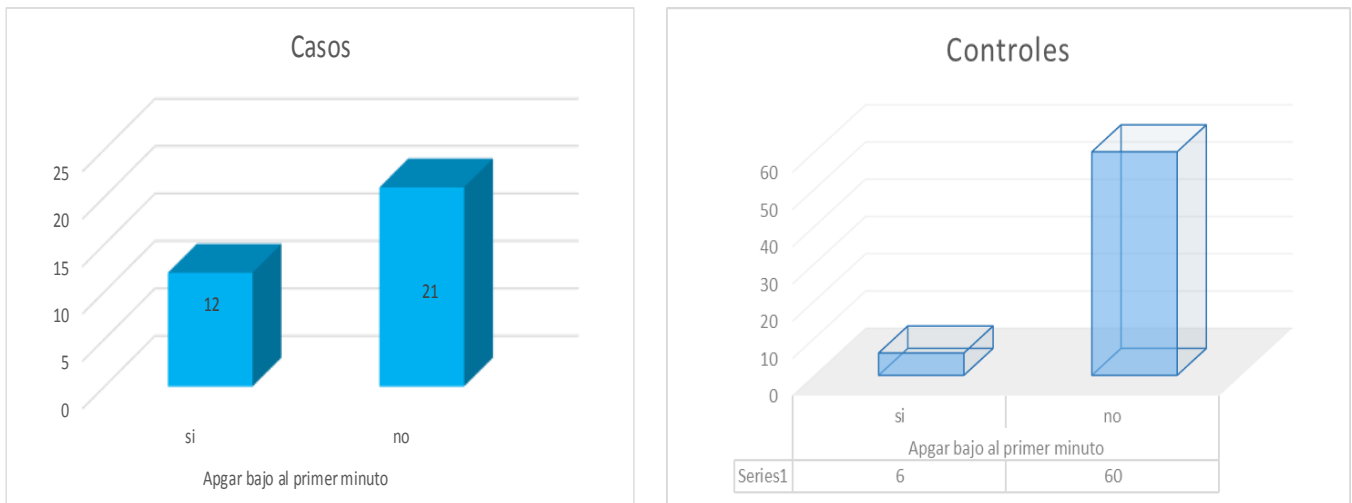
*Gráfico 11: OR=4.6, IC95%=1.0-20.00, p=0.035. FUENTES: Tabla #2*

**Gráfico 12: Prematuridad como factor de riesgo del recién nacido asociado a Sepsis neonatal en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 Grupo de casos.**



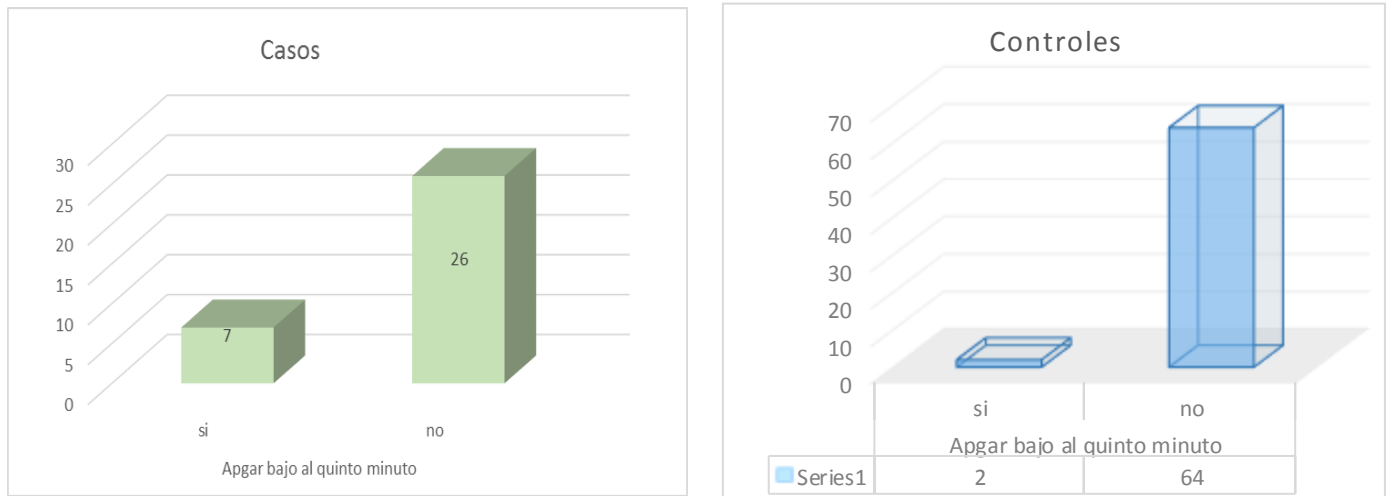
*Gráfico 12: OR= 1.4, IC95%=0.4-4.3, p=0.3. FUENTES: Tabla#2*

**Gráfico 13: Apgar  $\leq 3$  al primer minuto como factor de riesgo del recién nacido asociado a Sepsis neonatal en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 grupo de casos.**



*Gráfico 13: OR=5.714, IC95%= 1.904-17.146, p= 0.001. FUENTES: Tabla #2*

**Grafico 14: APGAR  $\leq 7$  al quinto minuto como factor de riesgo del recién nacido asociado a Sepsis neonatal en el Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 grupo de casos.**



*Gráfico 14: OR= 9.962, IC95%= 1.944-51.035, p= 0.003. FUENTES: Tabla #2*

**Anexo No. 3: Ficha de Recolección de datos**

**Ficha de recolección de datos**

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno en el periodo de Julio del 2014 a Julio del 2015.**

Los datos recolectados en esta ficha, serán utilizados con fines estrictamente investigativos conservándose la confidencialidad de los datos.

Marcar con una X en la categoría correspondiente.

**Ficha numero:** \_\_\_\_\_ **Número de expediente:** \_\_\_\_\_

**Número de expediente materno:** \_\_\_\_\_

**Fecha de ingreso:** \_\_\_\_\_ **Fecha de egreso:** \_\_\_\_\_

**Condición de Egreso:** Vivo  Muerto

- **Diagnóstico:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**I. Factores demográficos de la madre:**

**1. Edad materna:**

< 20años       20-35 años       > 35 años

**2. Estado civil:**

Soltera/divorciada

Casada/Unión estable

**3. Escolaridad (especificar grado alcanzado):**

Analfabeta

Algún grado de nivel académico alcanzado

**4. Procedencia (especificar barrio/comarca):**

Zona urbana

zona rural

**5. Ruptura prematura de membrana mayor de 18 horas.**

Sí

No

**6. Fiebre materna intraparto de origen indeterminado.**

Sí

No

**7. Corioamnioitis**

Sí

No

**8. Colonización materna por Estreptococo beta hemolítico del grupo B**

Sí

No

**9. Infección de vías urinarias**

Sí

No

**II. Factores de riesgo del recién nacido asociados a sepsis neonatal**

**1. Sexo**

Masculino

femenino

**2. APGAR**

Al primer minuto: \_\_\_\_\_

Al quinto minuto: \_\_\_\_\_

**3. Asfixia neonatal**

Sí

No

4. **Peso al nacer:** \_\_\_\_\_

5. **Bajo peso al nacer (menor de 2500gr):**

Sí

No

6. **Edad gestacional:** \_\_\_\_\_

7. **Prematuridad (menor de 37 semanas)**

Sí

No



## **Anexo N° 4. Carta de solicitud de revisión de expedientes y libro de egresos**

Siuna, RACCN, 3 de noviembre, 2015

Dra. Ivonne Morales  
Dir. HPCC  
Su despacho

Saludos.

El motivo de esta carta es solicitar formalmente acceso a los expedientes clínicos de los recién nacidos egresados y el libro de egresos del servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015 con el fin de recaudar la información necesaria y realizar la tesis para optar al título de médico y cirujano: **Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Primario Carlos Centeno-Siuna de Julio del 2014 a Julio del año 2015.** Adjunto a este documento el instrumento de recolección de datos y objetivos del estudio.

Esperando respuestas positivas, me despido.

ATT. Yener Cristyell Valle Aranda  
Ced. 561-240790-0001R

