

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"Dr. JOSÉ ASSEF YARA"**

**HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
"Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE AVILA**

**TÍTULO: Factores de riesgo para el diagnóstico de la sepsis de
comienzo temprano en el neonato.**

**Tesis en opción a obtener el título de Especialista de primer Grado
en Neonatología.**

AUTORA: Dra. Libbys Carrera Espinosa.

2015

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"Dr. JOSÉ ASSEF YARA"**

**HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
"Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE AVILA**

TÍTULO: Factores de riesgo para el diagnóstico de la sepsis de comienzo temprano en el neonato.

Tesis en opción a obtener el título de Especialista de primer Grado en Neonatología.

**AUTORA: Dra. Libbys Carrera Espinosa.
Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral.
Residente de tercer año de Neonatología.**

**TUTORA: Msc. Mirta Susana Pino Muñoz.
Especialista de Segundo Grado en Neonatología.
Profesor Auxiliar.
Investigadora agregada.**

**ASESORES:
Msc. Odalys Rodríguez Martín.
Especialista en Primer Grado en Bioestadística.
Profesora Asistente.
Investigadora agregada.**

**Msc. Oscar Portela Rodríguez.
Especialista de Segundo Grado en Neonatología.
Profesor Asistente.**

2015

DEDICATORIA

- A mi padre Fermín Carrera Padilla por ser ejemplo de vida y el faro de todos mis sueños.
- A mi esposo Yaicel Cepeda Román que ha apoyado todos mis pasos y me ha ayudado hasta en la distancia a cumplir mi sueño de ser Neonatóloga.

Cumplir este sueño es el mejor homenaje al amor que siento por ustedes.

La autora.

AGRADECIMIENTOS

- A mi tutora la doctora Mirta Susana Pino Muñoz por confiar en mí para la realización de este proyecto y su orientación para confeccionar esta difícil tarea.
- A mis asesores por ayudarme a crear con bases científicas.
- A mi profesor el doctor Oscar Portela por ser guía en mi formación profesional ayudándome a adquirir mis habilidades.
- Al doctor Fernando Fernández Romo Jefe de Servicio de Neonatología por su apoyo incondicional.
- A la doctora Kety Alvarado Bermudez por su orientación y dedicación.
- A todos mis compañeros del servicio de Neonatología: médicos, enfermeras y personal de servicio; cada uno contribuyó desde su posición a mi formación profesional e inculcaron en mí el amor a la Neonatología.
- A todas las personas que de una forma u otra contribuyeron a la realización de este trabajo.

A todos muchas gracias por darme la oportunidad de aprender.

RESUMEN

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de casos y controles en el servicio cerrado de Neonatología del Hospital Provincial "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila en el período comprendido de noviembre de 2013 a noviembre del 2014, con el objetivo de identificar los factores de riesgo de la sepsis de comienzo temprano en el neonato. El universo quedó conformado por todos los recién nacidos que ingresaron a dicho servicio en el período seleccionado con el diagnóstico de sepsis. La muestra, por un grupo de estudio integrado por los neonatos con diagnóstico confirmado de sepsis de inicio precoz y un grupo control formado por el primer nacido inmediatamente después del caso seleccionado sin presentar el diagnóstico de sepsis, para establecer una adecuada razón de productos cruzados y medir la asociación de los factores de riesgo en el diagnóstico de la sepsis de comienzo temprano en el neonato. Se concluyó que la incidencia de sepsis neonatal de inicio precoz en el servicio de neonatología fue de 18 por cada 1000 nacidos vivos. Se encuentran como factores de riesgo la prematuridad, el bajo peso al nacer y antecedentes maternos de sepsis; mientras que el uso de catéteres venosos centrales, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica guardaron relación importante con la sepsis dada la necesidad de estos procedimientos en los pacientes con esta patología; mientras que la rotura prematura de las membranas ovulares resultó ser estadísticamente un factor protector.

Palabras clave: Neonatos, Sepsis, Precoz.

INDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Marco Teórico.....	5
Material y Método.....	33
Resultados y discusión.....	38
Conclusiones.....	50
Recomendaciones.....	51
Referencias Bibliográficas.....	52
Anexos.....	62

INTRODUCCIÓN

La infección neonatal representa un desafío creciente en las unidades de neonatología que lejos de haber sido solucionado, ha ido aumentando y haciéndose más complejo. Por un lado, cada vez se atienden niños con mayor grado de inmadurez que son especialmente vulnerables a los microorganismos, y por otro lado, se utilizan procedimientos tecnológicos avanzados que son en muchas ocasiones, nuevas fuentes de entrada para las infecciones, siendo ello causa importante de la alta frecuencia de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Como factores de riesgo para adquirir sepsis neonatal se han descrito, además de los antecedentes maternos y de la estancia hospitalaria prolongada, la prematuridad, el bajo peso al nacer, las múltiples invasiones con catéteres centrales venosos y arteriales, las múltiples punciones para obtener muestras de sangre, la administración de nutrición parenteral y la colocación de sondas orogástricas y nasogástricas, los cuales constituyen las puertas de entrada más frecuentes de la infección. (1)

La sepsis es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Ocurre alrededor del 25% de los neonatos de muy bajo peso. En países en vías de desarrollo su letalidad contribuiría entre el 30% y 40% de las muertes de recién nacidos en la estructura de la mortalidad neonatal. Ella puede ser la causa primaria que afecta al recién nacido, pero frecuentemente es una causa secundaria que se adiciona a otras patologías de base. Se ve favorecida por la vulnerabilidad del recién nacido, sobre todo del pretérmino debido a una inmadurez en la respuesta inmune. (2, 3)

La infección neonatal se define como el proceso patológico causado por la invasión de organismos patógenos o potencialmente patógenos en tejidos normalmente estériles, fluidos o cavidades corporales, con cultivos positivos de estos sitios. (4)

Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales. (5)

La sepsis se clasifica en temprana y tardía, la primera se manifiesta en las primeras 72 horas de vida, mientras que la tardía ocurre después del tercer día de vida. (4)

La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 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 %. En EE.UU. se estima una incidencia de sepsis grave en niños de 56 casos por cada 100 000 nacidos vivos con más de 42 mil casos anuales y millones en el mundo entero, la incidencia es máxima en el primer año de vida 516 por cada 100 000 nacidos vivos, la mitad de los niños son recién nacidos y la mitad de estos bajo o muy bajo peso al nacer. La mitad de los casos de sepsis grave tienen factores predisponentes 49 %. Las infecciones más comunes son las respiratorias 37 % y la bacteriemia primaria 25 %. (5,6)

Los países en desarrollo reportan una mortalidad neonatal por sepsis tan elevada como del 60 %, en los desarrollados es también alta de 2,2 a 8,6 por cada mil nacidos vivos. Tanto en los niños como en los adultos la mortalidad aumenta progresivamente y según los estudios varía entre el 5 y el 55 %. (5,6)

En Cuba, en el año 1995, se registró un incremento de la mortalidad infantil donde fue la sepsis neonatal la tercera causa de muerte en el menor de un año, superada solo por afecciones perinatales y anomalías congénitas, y fue individualmente la primera en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales. Mientras que en el año 2006 se ubicó como la segunda causa y la neumonía congénita fue la sexta causa. Se ha mostrado una tasa promedio de 0,2 a 0,4 por cada 1 000 nacidos vivos en los últimos cinco años, lo que repercute negativamente en el Programa Materno Infantil. (7- 9)

En Ciego de Ávila específicamente en el Hospital Provincial se realizó un estudio en la etapa comprendida de 1997 al 2005, donde se expone que el 52,6 % de las infecciones reportadas en el servicio de neonatología correspondieron a sepsis de inicio precoz, predominando en los grupos etáreos de menos de 37 semanas con peso entre 2000 y 2500 gramos, el 84,9% tuvo antecedentes de sepsis materna, y los gérmenes *Klebsiella* y *Pseudomona* tuvieron el 10,8% y 10,4% de incidencia respectivamente. (11)

En estudio realizado en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila durante el año 2007 se encontró una tasa de incidencia de neumonía nosocomial de un 19,2 por cada 1000 pacientes por día, predominando los recién nacidos a término, masculinos y el grupo de peso entre 1500 y 1999 gramos. (12) Igualmente en estudio realizado durante los años 2008 al 2010 la prevalencia de infección connatal fue de 2,6 x cada 1000 nacidos vivos mientras que la letalidad fue de un 16,1%. La localización respiratoria fue la más frecuente, el germen que se aisló fue la *E. Coli*, fue más frecuente en el pretérmino, en los recién nacidos de menos de 2500 y los factores de riesgo asociados fueron la rotura prematura de la membranas ovulares, seguida de las sepsis vaginal y la corioamnionitis. (13) Sobre el mismo tema en el año 2011 se obtuvo que la neumonía nosocomial en el recién nacido bajo peso predominó en el más de 30 semanas y menor de 1000 gramos de peso, con una alta relación 100% con la ventilación asistida y los gérmenes más frecuentes fueron el estafilococo coagulasa negativo patógeno y estafilococo aureos. (14)

A pesar de los estudios realizados y las medidas tomadas como resultado de las mismas, la sepsis de comienzo temprano continua siendo un problema en el servicio de Neonatología por lo que se hace necesario realizar una investigación con vistas a identificar los factores de riesgo asociados a esta que nos permita trazar una estrategia de prevención, diagnóstico y tratamiento que tenga como resultado la disminución del indicador de sepsis neonatal.

Problema de investigación:

Alta incidencia de sepsis de comienzo precoz en servicio de neonatología, que trae como consecuencia incremento del número de ingresos, estadía hospitalaria, realización de procedimientos invasivos y mortalidad infantil asociada.

Hipótesis de investigación:

El conocimiento de los factores de riesgo asociados a la sepsis de comienzo temprano en el neonato permitirá mejor manejo disminuyendo la morbilidad y mortalidad por esta causa.

OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Identificar los factores de riesgo para el diagnóstico de sepsis de comienzo temprano en el neonato en el servicio de neonatología del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” desde noviembre de 2013 a noviembre del 2014.

Objetivos específicos:

1. Describir el comportamiento de sepsis de comienzo temprano en el neonato en el servicio de neonatología del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.
2. Evaluar la existencia de posible asociación entre la presencia de sepsis de comienzo temprano y variables sociodemográficos como: edad materna, edad gestacional, peso al nacer; y variables epidemiológicas como: antecedentes maternos, tipo de parto, procedimientos invasivos en el neonato.
3. Identificar los factores de riesgo de sepsis de inicio temprano en el neonato.

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 el año 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 el 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. (15)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en todo el mundo fallecen casi 5 millones de recién nacidos al año y que el 98 % de esas muertes ocurren en países en desarrollo. De 30 a 40 % de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. Se estima además, que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1 000 recién nacidos vivos contraen una infección y la incidencia entre los pacientes internados en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) es de 18 a 30 %, solamente superada por las infecciones adquiridas en los servicios de quemados. En Cuba, a partir de 1995 se registró un incremento de la mortalidad infantil; la sepsis neonatal es una de las causas principales, ubicada como la tercera causa de muerte en el menor de un año, superada solo por afecciones perinatales y anomalías congénitas. (16)

Las infecciones neonatales pueden clasificarse según el germen que la causa o por el momento en el que se produce el contagio. Casi todas las infecciones neonatales ocurren en la primera semana de vida y son consecuencia de la exposición a microorganismos de los genitales maternos durante el parto. Sin embargo, en los últimos decenios, con los avances en el cuidado intensivo neonatal y la supervivencia de neonatos de muy bajo peso, que requieren periodos de hospitalización muy prolongados, la incidencia de infección tardía ha aumentado en todas las unidades neonatales. (6, 17, 18)

La sepsis neonatal es una causa importante de muerte en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en países en vías de desarrollo donde 5 millones de pacientes fallecen en el periodo neonatal debido a esta causa y cerca de 1.6 millones de muertes son provocadas por infecciones neonatales. Cabe mencionar que hay una mayor generación de conocimiento en el entendimiento de lo que sucede en los recién nacidos con sepsis neonatal temprana, esto debido a la comprensión del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria fetal. La aplicación adecuada de los diferentes conceptos en sepsis neonatal el establecimiento de protocolos de manejo basados en la epidemiología local y tener el conocimiento del perfil de resistencia de los gérmenes tendrán como impacto una mejor calidad en la atención neonatal, un uso racional y adecuado de los diferentes medicamentos (entre éstos los antibióticos), una mejoría en la morbilidad y un menor impacto en la generación de resistencia bacteriana. Cada día hay conceptos novedosos acerca de la sepsis neonatal, los cuales deben ser conocidos e incorporados a la práctica médica para generar una atención de mayor calidad.(15)

Infección neonatal: proceso patológico causado por la invasión de organismos patógenos o potencialmente patógenos en tejidos normalmente estériles, fluidos o cavidades corporales. (4)

Infección probada: cultivos o reacción en cadena de la polimerasa positivos en presencia de síntomas y signos clínicos de infección. (4)

Infección probable: presencia de síntomas y signos clínicos de infección y al menos dos pruebas de laboratorio positivas, con cultivos o reacción en cadena de la polimerasa negativos.(4)

Infección posible: presencia de síntomas y signos clínicos de infección más proteína C reactiva positiva o niveles de IL-6/IL-8 elevados con cultivos o reacción en cadena de la polimerasa negativos.(4)

Estadios de sepsis neonatal:

Sepsis neonatal: síndrome caracterizado por la presencia de síntomas y signos clínicos sugestivos de infección y dos o más de los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica siguientes.(4)

Variable	0-7 días	8-30 días
Frecuencia cardíaca (latido/minuto)	< 100 o >180	< 100 o >180
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	> 50	> 40
Temperatura (grados C)	< 36 o > 38,5	< 36 o > 38,5
Leucocitos (células/ μ l)	> 34 000	> 19 500 o < 5000
Bandas (%)	> 10	> 10

Sepsis neonatal grave o severa: sepsis complicada con hipotensión o disfunción de un órgano.(4)

Shock séptico: sepsis severa con hipotensión que requiere fluidoterapia y soporte inotrópico.(4)

Síndrome de disfunción multiorgánica: presencia de fallo multiorgánico que no responde a fluidoterapia y soporte inotrópico.(4)

El inicio de la sepsis bacteriana ocurre cuando los componentes microbianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, flagelina y DNA bacteriano, entre otros) son reconocidos por moléculas de reconocimiento (receptores) celulares o solubles, tales como CD14 o receptores Toll-like, cuya activación induce la transcripción de genes para una respuesta inflamatoria e inmune, a menudo por mecanismos mediados por el factor nuclear Kappa-b, resultando en la liberación de mediadores endógenos como quimiocinas y citoquinas. Las citoquinas, péptidos con propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, son una de las más conocidas y estudiadas, y están asociadas con el desarrollo de disfunción orgánica en la sepsis. Estas regulan muchos procesos inflamatorios, pudiendo causar daño tisular directo si se presentan en concentraciones elevadas; una característica particular es que poseen redundancia funcional, lo que permite que la pérdida de función o ausencia de ellas, sea reemplazada por otra con igual efecto biológico. Dos de las primeras citoquinas involucradas en la sepsis son el factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF)y la interleuquina 1 (IL-1). Ambas citoquinas son sinérgicas y comparten

algunos efectos biológicos. Estas citoquinas inflamatorias estimulan la producción de otras citoquinas, tanto inflamatorias (IL-6, IL-8 e interferón) como antiinflamatorias (receptor soluble de TNF, antagonista del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10); asimismo, estimulan la producción de óxido nítrico (NO) lo que contribuye a la vasodilatación; aumentan la expresión de moléculas de adhesión derivadas del endotelio lo que favorece el rodamiento leucocitario, incrementan las moléculas de adhesión intercelular y vascular facilitando de este modo la adhesión y diapédesis leucocitaria al sitio de infección e inducen a un estado protrombótico y antifibrinolítico, el cual es característico de la sepsis. Esta serie de cambios permite controlar la infección, generando simultáneamente, bajo condiciones fisiológicas, una respuesta antiinflamatoria que modula la inflamación y restaura la homeostasis. En diversos estudios se ha demostrado la correlación existente entre los niveles de factor de necrosis tumoral y el pronóstico del paciente, como también se ha evidenciado, en modelos experimentales de infección, que bloquear sus efectos con anticuerpos anti factor de necrosis tumoral prevenía el desarrollo de complicaciones y mejoraba el pronóstico. En el shock séptico esta respuesta inflamatoria es patológicamente excesiva, resultando en daño endotelial con un aumento de la permeabilidad vascular, depresión miocárdica y colapso cardiovascular lo que finalmente puede culminar en falla orgánica múltiple y muerte del paciente, no obstante la mirada "pro-inflamatoria" para el desarrollo de la sepsis ha sido debatida, ya que en las últimas décadas, múltiples estudios donde se han utilizado diversos agentes bloqueadores de la cascada inflamatoria (tratamiento antiinflamatorio) han fallado constantemente en mostrar efectividad en la sobrevivencia del paciente, lo que ha llevado a cuestionarse si la mortalidad observada en la sepsis resulta de una inflamación no controlada o más bien, por un desarrollo excesivo de los mecanismos de inmunosupresión. (19)

El shock se caracteriza por la falla del sistema circulatorio para mantener un adecuado suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, lo que finalmente se traduce en disfunción celular y orgánica. Su clasificación tradicional en hipovolémico, cardiogénico, distributivo y obstructivo presenta utilidad para un enfoque inicial del paciente, aunque debemos señalar que en ocasiones esta clasificación no puede ser aplicada ya que existe patrones mixtos y también por el carácter evolutivo de este

síndrome. Finalmente, en un inicio esta categorización no es tan importante, ya que el enfrentamiento del paciente es similar independiente del tipo de shock. Tras el esfuerzo de distintas sociedades científicas estadounidenses y luego de más de una década de discusión, en el año 1991 se logró una definición de consenso, la cual fue actualizada en el año 2001 al agregar al debate a diversas sociedades científicas europeas. En ésta se incorporó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y se definió sepsis, sepsis grave y shock séptico. Sin embargo, la definición de estos términos, en la población pediátrica, debe considerar variables clínicas y de laboratorios que son afectadas por los cambios fisiológicos normales que ocurren a distintas edades (19)

Clasificaciones de la infección neonatal:

1) Atendiendo al agente causal:

- a) Bacteriana.
- b) Viral.
- c) Micótica.
- d) Parasitaria.(4)

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*). (15)

La sepsis de origen bacteriano constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el período neonatal. Es causada por microorganismos que han variado a través del tiempo debido a estrategias globales de prevención por una parte, y por otra, a las características propias de los recién nacidos hospitalizados, procedimientos y tratamientos que ellos reciben. Los mecanismos de inmunidad de los recién nacidos son relativamente deficientes en comparación con lactantes y

niños mayores, siendo esto de especial relevancia en recién nacidos prematuros y de bajo peso de nacimiento en los cuales, la inmadurez del sistema inmune se acompaña de otros factores de riesgo y de procedimientos invasores que aumentan la vulnerabilidad a infecciones. Desde la década de 1970 *Streptococcus agalactiae* (grupo B) es el patógeno más relevante en infecciones connotales, asociándose a una mortalidad entre 5 y 20% y a secuelas en 30% de los sobrevivientes. La población de mayor riesgo para presentar sepsis por *Streptococcus agalactiae* es la de recién nacido pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, con infección urinaria por *Streptococcus agalactiae* en el embarazo actual, rotura prematura de membranas de más de 18 horas o con fiebre intraparto. Sin embargo, hasta 50% de las sepsis connotales por *Streptococcus agalactiae* se presentan en recién nacidos de término hijos de madres colonizadas pero sin dichos factores de riesgo. (20, 21)

La candidiasis invasiva es otra de las causas frecuentes de morbilidad y mortalidad infecciosa en recién nacidos, principalmente en neonatos de muy bajo peso al nacer. La anfotericina B ha sido el pilar de tratamiento antifúngico; sin embargo, la intolerancia y los efectos adversos, como la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, así como el incremento en la resistencia, pueden llevar a la suspensión de dicho fármaco. La caspofungina es un agente antifúngico de la clase de las equinocandinas, que actúa inhibiendo la síntesis de β (1,3)-D-glucano, un componente de la pared celular del hongo. La caspofungina no es sustrato para el sistema citocromo P450, por lo que es una importante ventaja para el tratamiento en neonatos ya que no interacciona con otros múltiples fármacos usados en las UCIN. (22)

2. Atendiendo a su localización:

- a) Mayores: localizada y/o generalizada.
- b) Menores: superficies de revestimiento (piel y mucosas).(4)

3. Atendiendo al momento de adquisición:

- a) Prenatales.

b) Perinatales.

c) Postnatales. (4)

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal es una condición caracterizada por reacción inflamatoria sistémica acompañada de alteraciones bioquímicas como la elevación de la interleucina 6 (IL-6), se describió por primera vez hace una década y surgió como la necesidad de entender el comportamiento fetal en muchas situaciones clínicas conocidas. El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) es una entidad cuyo conocimiento reviste particular importancia en el abordaje del feto cuya madre cursa con infección intraamniótica con o sin membranas rotas. La infección e invasión microbiana de la cavidad amniótica están asociadas a cambios en la función cardiovascular fetal, consistentes principalmente en aumento de la distensibilidad ventricular los cuales son objetivamente valorables mediante un abordaje completo y oportuno por parte de una Unidad Materno Fetal con experiencia. El conocimiento de esta entidad permite entender los mecanismos de adaptabilidad fetal a diferentes entidades inflamatorias, lo cual permitirá el mejor abordaje clínico en casos específicos. (23)

La colonización materna por estreptococo del grupo B en países en desarrollo es de 4 al 20%, el 50% de sus hijos nacen colonizados y el 1 al 2% desarrollan enfermedad invasiva con alto riesgo de morbilidad, mortalidad y secuelas. (20)

4. Atendiendo al momento de aparición de la sintomatología:

a) Precoz: en las primeras 72 horas.

b) Tardías: posterior a las 72 horas. (4)

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 *Streptococo* betahemolítico del grupo B 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.(24)

Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a Klebsiella, Pseudomonas y Acinetobacter spp, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN.(15)

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 integrales. 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 Streptococcus agalactiae, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20%. (15)

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, Cándida spp o Pseudomona 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 (menor de 1000 gramos), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales. (15)

El Staphylococcus 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.(15)

Los Staphylococcus coagulasa-negativos, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía. Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como

catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada.(15, 25)

Otra causa de sepsis neonatal tardía es la neumonía neonatal de inicio tardío (entre 7 y 28 días de vida). Se debe diferenciar del edema pulmonar secundario a cardiopatía congénita y patologías que cursen con infarto o hemorragia pulmonar. Los agentes etiológicos incluyen los gérmenes del canal del parto, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) efectuó un estudio multicéntrico que involucró a 1313 pacientes entre 7 y 29 días de nacidos, a los cuales se les realizó hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo, con resultados positivos en 5%; el porcentaje de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 23%, resultado mayor que los bacilos Gram negativos (15.6%) y *Streptococcus* del grupo B (3.1%). (15)

Diagnóstico de sepsis neonatal:

Variables clínicas: Inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca mayor o igual que 180 latidos por minuto o menor o igual que 100 latidos por minuto (mantenida entre 50 minutos y 4 horas y sin otra enfermedad o medicación que justifique esta alteración), frecuencia respiratoria mayor de 60 respiraciones por minutos acompañada de quejido, retracciones o desaturaciones, letargia o alteraciones del estado mental, intolerancia a la glucosa (glucosa plasmática mayor de 10 mmol/l e intolerancia digestiva. (4)

Variables hemodinámicas: Hipotensión, variables de perfusión tisular: llene capilar mayor de 3 segundos, lactato plasmático mayor de 3 mmol/l.(4)

Variables inflamatorias: Leucocitosis (mayor de 30 000 mm³ en la primera semana de vida y mayor de 20 000 mm³ entre los 8 y 30 días), leucopenia menor de 5000 mm³, neutrófilos inmaduros mayor del 10%, relación inmaduros/neutrófilos totales mayor de 0,2, trombocitopenia menor de 100 000 mm³, proteína C reactiva mayor que 10 mg/dl, procalcitonina mayor de 8,1 mg/dl, IL- 6 o IL-8 mayor de 70 pg/ml.(4)

No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo para iniciar el tratamiento

antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos, con resultados muy dispares. Un marcador de sepsis neonatal debería, por un lado, permitir un diagnóstico precoz de forma sensible (diferenciar entre causa infecciosa o no ante una inflamación) y si es posible, informar acerca del pronóstico. (15)

Infección Perinatal o de Transmisión Vertical:

Se considera la adquirida después del comienzo del trabajo de parto hasta el nacimiento; la vía más importante de adquisición tras una infección amniótica es la intrauterina, o también el paso del recién nacido por el canal del parto colonizado. A favor del diagnóstico abogan la precocidad en la aparición de los síntomas y el hallazgo microbiológico de agentes específicos, como elemento principal.(4)

Las infecciones perinatales precoces se adquieren antes o durante el momento del parto. La transmisión es vertical y generalmente los microorganismos responsables son los que colonizan el canal del parto (Estreptococos del grupo B, E. Coli, Streptococcus Fecalis, Listeria Monocitogenes, H. Influenzae, Clamidia y Mycoplasma). Por tanto se consideran factores de riesgo el parto prematuro, la rotura prematura de membranas, los síntomas subjetivos de corioamnionitis (dolor uterino, líquido fétido, taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto), la fiebre materna ante e intraparto y la infección urinaria materna o la colonización materna por microorganismos patógenos. (17, 26, 27)

Cuando la infección se adquiere en el canal del parto los síntomas aparecen generalmente en la primera semana de vida y con mucha mayor frecuencia antes de los tres días. La infección del líquido amniótico puede dar lugar a infección fetal, causante de sufrimiento fetal agudo y/o de un cuadro de dificultad respiratoria inmediata al nacimiento, difícil de distinguir de la enfermedad de membrana hialina. (17)

Gérmenes de frecuente asociación a infección perinatal:

- Streptococo del grupo B (EGB).
- E coli.
- Listeria monocytogenes.

- Otras Enterobacterias.
- Pseudomonas.
- Estafilococo aureus.
- Estafilococos coagulasa negativos.
- Otros: anaerobios, micoplasmas, herpes virus, Clamidia trachomatis, candidas.(4)

Factores de riesgo de infección perinatal bacteriana:

- Prematuridad sin causa aparente.
- Hijo anterior con infección invasiva por EGB.
- Infección urinaria por EGB en embarazo actual.
- Colonización rectal o vaginal por EGB en embarazo actual.
- Fiebre intraparto.
- Rotura prematura de las membranas mayor o igual a 18 horas.
- Corioamnionitis clínica: definida como dos o más tomas de temperatura mayor o igual a 38 grados acompañada de dos o más de los signos taquicardia fetal, taquicardia materna, irritabilidad uterina, líquido amniótico fétido, caliente o purulento y leucocitosis con desviación izquierda. (4)

Con frecuencia encontramos en recién nacidos con sepsis más de un factor de riesgo.

Aunque en algunos recién nacidos los síntomas son inespecíficos y de inicio lento (mala tolerancia, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia etc.), la sintomatología más frecuente es el distress respiratorio grave, que con frecuencia precisa ventilación mecánica, acompañado de hipotensión arterial y acidosis metabólica. Estos pacientes pueden evolucionar a shock séptico y fallo multiorgánico. En recién nacidos con infección por estreptococo B puede producirse además hipertensión pulmonar persistente, secundaria a vasoespasmo pulmonar asociado a niveles elevados de tromboxanos y leucotrienos. (17, 20, 28)

La corioamnionitis es una infección frecuente en el embarazo, que suele complicarse con diversas patologías perinatales, entre las que se encuentran: parto pretérmino, infecciones postparto, sepsis y muerte perinatal; de las complicaciones neonatales,

las más frecuentes son: prematuridad, sepsis neonatal, choque séptico, neumonía, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante. La incidencia de corioamnionitis disminuye a medida que progresa la gestación, siendo más frecuente en embarazos pretérmino. Ocurre hasta en un 80% de los embarazos menores de 28 semanas de gestación. Entre los microorganismos más frecuentemente aislados en mujeres con corioamnionitis se encuentran: *Ureaplasma* sp, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus* grupo B, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, además de bacterias anaerobias, como *Bacteroides fragilis*. Las manifestaciones clínicas de corioamnionitis comprenden: fiebre materna, hipersensibilidad uterina, taquicardia materna (mayor de 100/minuto), taquicardia fetal (mayor de 160/minuto), líquido amniótico fétido o purulento y actividad uterina prematura. Existe una relación significativa entre la corioamnionitis aguda y el desarrollo de sepsis neonatal temprana. (29 - 34)

Es también importante destacar que el parto pretérmino es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad perinatal, excluyendo las malformaciones, con un importante impacto social y económico. Numerosas investigaciones sobre el parto pretérmino y la rotura prematura de membranas pretérmino sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citocinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables del síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Todos estos factores se elevan en el plasma del feto que desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria fetal, el cual puede afectar tanto a fetos pretérmino como a término, aunque estos últimos presentan un menor desarrollo de factores inflamatorios y morbilidad neonatal. (20, 35)

La infección o la colonización de organismos infecciosos en el aparato genital materno pueden causar la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, el parto prematuro es una de las causas más importantes. Además, la prematuridad está asociada al menos a dos tercios de las muertes infantiles tempranas. (36 -38)

Varios factores están relacionados con la etiología del parto prematuro. Estos pueden categorizarse en cuatro grupos:

1. Complicaciones médicas y obstétricas (por ejemplo, trastornos hipertensivos, hemorragia placentaria).
2. Factores relacionados con el estilo de vida (por ejemplo el tabaquismo, la desnutrición).
3. Infección del líquido amniótico causada por una diversidad de microorganismos alojados en el aparato genital.
4. Incompetencia cervical.

Aproximadamente un tercio de los partos prematuros están asociados con una infección corioamniótica. Se ha propuesto a una gran cantidad de microorganismos como causa de la rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto, del parto prematuro o de ambos, por ejemplo: vaginosis bacteriana, trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, estreptococos del grupo B. (36 - 38)

Localizaciones más frecuentes de las infecciones bacterianas perinatales:

- Infección del torrente sanguíneo primaria: presencia de signos y síntomas sugestivos de infección sin foco demostrable de infección con hemocultivo positivo (probada) o con hemocultivo negativo y al menos 2 exámenes de laboratorio alterados (probable).
- Bronconeumonía: presencia de signos y síntomas sugestivos de Infección con radiografía de tórax con lesiones densas de distribución irregular o condensaciones localizadas o presencia de broncograma aéreo (descartando el edema pulmonar, la aspiración de líquido amniótico meconial y la enfermedad de membrana hialina), con alteraciones o no del leucograma y de los reactantes de fase aguda, con hemocultivo positivo (probada) o no (probable).
- Meningoencefalitis: síndrome clínico compatible (inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca mayor de 180 por minuto o menor o igual de 100 por minuto; apneas o síndrome de dificultad respiratoria con quejido retracción o

desaturación, intolerancia a la leche, hipotensión, llenado capilar enlentecido, frialdad distal, ictericia, letargia o irritabilidad, temblores, convulsiones, hipotonía, hiporreflexia, fontanela abombada, llanto agudo), más aislamiento de un patógeno del líquido cefalorraquídeo (LCR) o de hemocultivo y LCR citoquímico anormal compatible con infección (uno o más de los siguientes: leucocitos mayor de 30 por 10^6 con predominio de neutrófilos; proteínas mayor de 170 mg/dl en neonatos a término, mayor de 150 mg/dl en pretérminos; glucosa menor de 1,9 mmol/L en neonatos a término, menor de 1,3 mmol/L en pretérminos; relación glucosa LCR/glicemia menor de 0,5 en neonatos a término, menor de 0,75 en pretérminos (probada) o con LCR citoquímico anormal y sin aislamiento de patógeno del LCR o hemocultivo (probable). (4)

Diagnóstico microbiológico de infección perinatal bacteriana:

- Cultivos positivos de sitios estériles.
- Detección de antígenos capsulares de estreptococo del grupo B y de E. coli de líquidos corporales.
- Reacción en cadena de la polimerasa de sitios estériles. (4)

Independientemente de los datos derivados de la anamnesis y la exploración clínica, el diagnóstico se basa en diferentes exámenes complementario el "patrón oro" para el diagnóstico de sepsis neonatal o meningitis es el aislamiento del microorganismo de la sangre y/o del líquido cefalorraquídeo. Por tanto, ante la sospecha de sepsis es imprescindible la obtención de al menos un hemocultivo de sangre periférica. Dada la frecuente participación meníngea en la sepsis neonatal en todas su fases, es recomendable hacer una punción lumbar una todos los recién nacidos con sepsis y obligatorio ante la mínima sospecha de sintomatología neurológica. Por el contrario el urocultivo no está indicado en la sepsis precoz (sí en las tardías), salvo que haya anomalías renales conocidas.(17, 18)

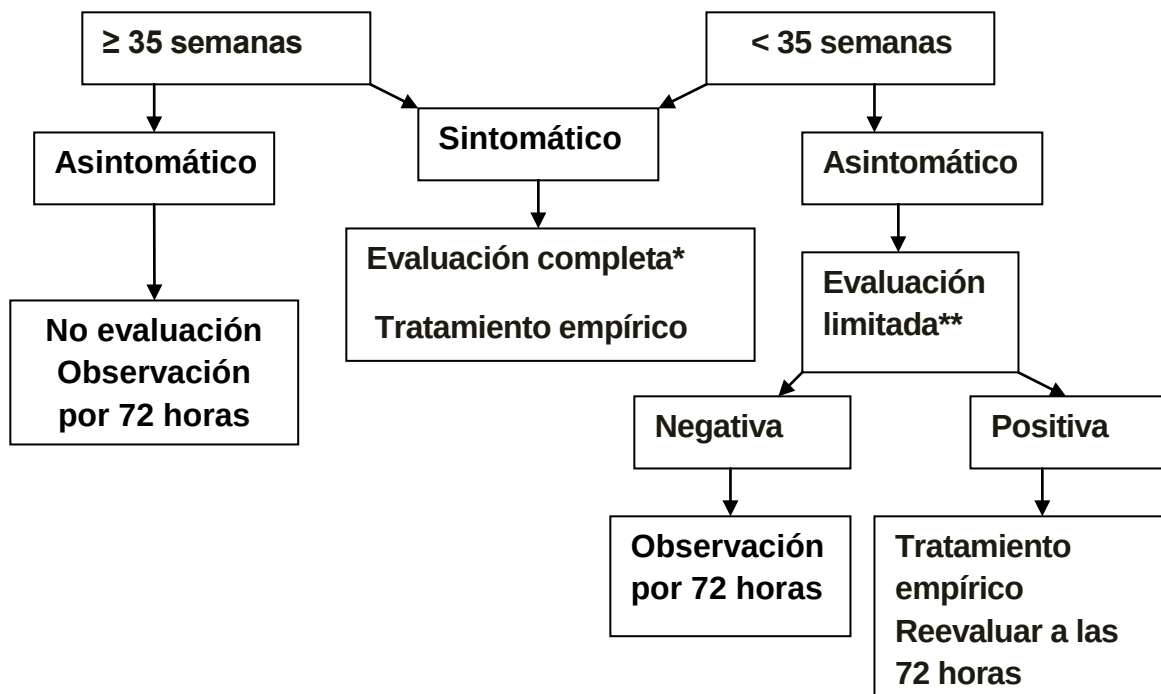
Elementos a tener en consideración para elegir el tratamiento en la infección perinatal bacteriana:

- Uso de antimicrobianos maternos en el periparto.
- Estadía hospitalaria materna.
- Microorganismos maternos aislados cercanos al parto.
- Edad gestacional y peso del neonato.
- Gravedad del cuadro clínico.
- Localización de la infección. (4)

Antimicrobianos empíricos más usados para infección perinatal bacteriana:

- Ampicillim + Aminoglucósido.
- Ampicillim + Cefotaxima.
- Cefotaxima + Aminoglucósido. (4)

Conducta ante un recién nacido con riesgo de infección perinatal bacteriana:



* Leucograma con diferencial, hemocultivo de vena periférica preferentemente 2 de sitios diferentes, proteína C reactiva, radiografía de tórax y punción lumbar si signos neurológicos.

** Leucograma con diferencial, hemocultivo de vena periférica y proteína C reactiva, después de las 12 horas de vida.(4)

II) Infección Postnatal:

Es la que más concierne al trabajo neonatológico, pues en la mayoría de los casos las fuentes de infección se encuentran en el Servicio de Neonatología. Suelen aparecer después del segundo o tercer día y se asocian a gérmenes hospitalarios, aunque existen otras fuentes posibles, como sucede en las infecciones que se presentan en los Servicios de Puerperio o en la comunidad. (4)

En la infección neonatal tardía los síntomas aparecen en la segunda semana de vida o incluso después. El agente etiológico puede no proceder de la madre; de hecho, el origen más frecuente es nosocomial, siendo la vía respiratoria, el tubo digestivo y los catéteres vasculares, las puertas de entrada de la infección. Existe no obstante otro grupo que incluye a recién nacido con infección extrahospitalaria, adquirida por contagio a partir de un miembro de la familia o comunidad. (17)

El cuidado intensivo neonatal se inició de manera conservadora en los años 60 del pasado siglo en los Estados Unidos de América. No fue hasta la introducción de la ventilación asistida y nutrición parenteral, que se avanzó sustancialmente en el tratamiento del recién nacido pretérmino, pues se logró mayor sobrevida de los neonatos de muy bajo peso, y más recientemente, los esfuerzos se han dirigido a los niños con peso al nacer menor de 750 gramos. Esto ha llevado a un mayor número de procesos intervencionistas, y al riesgo de mayor incidencia de las infecciones en el período neonatal que en otras etapas de la vida. Se estima que 10 de cada 1 000 nacidos vivos, contraerán una infección dentro de los primeros 28 días. (39 - 42)

El término nosocomial hace referencia a la adquisición hospitalaria de la infección. En los recién nacidos tanto la colonización como la infección son acontecimientos hospitalarios. Sin embargo la vigilancia y control de la infección, necesitan determinar una diferenciación entre colonización e infección. La colonización denota la presencia de flora microbiana de piel o membranas mucosas, mientras que la infección se refiere a invasiones locales o sistémicas de microorganismos con sus consecuentes manifestaciones clínicas. Existen por otra parte, infecciones neonatales de aparición

tardía, pero producidas por gérmenes adquiridos intraútero, por vía transplacentaria como ocurre con la enfermedad por Citomegalovirus o con la Toxoplasmosis. Estas enfermedades no son consideradas nosocomiales aunque las manifestaciones clínicas ocurran varios días después del nacimiento, incluso después de la primera semana. Por último, también se consideran infecciones nosocomiales las que aparecen durante las 48 horas siguientes al alta hospitalaria en neonatos que han estado hospitalizados. (43)

Las infecciones nosocomiales tienen aspectos únicos:

1º) Durante el parto y el postparto inmediato, los niños experimentan su contacto o primer encuentro con los microbios. Hasta el parto los recién nacidos no tienen una flora endógena y pueden contraer cualquier organismo al que se les exponga. La flora de la piel y mucosas reflejan la flora del tracto genital materno y la del ambiente de la Unidad de Partos. Por lo tanto, es importante la prevención de las infecciones a este nivel, para facilitar el desarrollo de una microflora inocua que minimice la transmisión de patógenos activos.

2º) La inmadurez inmunológica de los recién nacidos, especialmente de los prematuros y la frecuencia de procedimientos invasivos en las UCIN conllevan una mayor susceptibilidad para las infecciones tanto endémicas como epidémicas.

3º) Las infecciones que resultan de la colonización en la unidad, pueden ocurrir tanto durante como después de la hospitalización, particularmente en recién nacidos sanos a término, cuya estancia en el hospital es breve. Por lo tanto, una completa vigilancia de las infecciones hospitalarias necesitaría un seguimiento después del alta.

4º) La identificación de la causa de infección que se da en neonatos, puede ser complicada por la dificultad de diferenciar entre la adquisición de gérmenes potencialmente patógenos, intraparto o postparto. Por ejemplo: la infección tardía por el Streptococo de grupo B, que puede ser consecuencia de la colonización durante el parto o postparto transmitido por la madre, puede también pasar de niño a niño (vía manos del personal), o puede ser transmitido del personal trabajador infectado. (24)

Las cifras de infección nosocomial en UCI neonatal varían entre 3,2 a 30 por cada 100 admisiones ilustrando una gran variabilidad de acuerdo al país, presencia o

ausencia de servicios de cirugía, número de procedimientos invasivos y peso de los recién nacidos. De lo expuesto previamente se deduce que cada servicio de neonatología tiene su propia flora microbiana y perfil de susceptibilidad. Esta flora es diferente entre la unidad de cuidados intensivos y las salas de neonatología normales. Es esencial reconocer que la flora hospitalaria varía de un hospital a otro, inclusive cuando los hospitales se hallan próximos. (44 - 48)

Revisiones históricas en diferentes países han demostrado que los microorganismos causantes de las infecciones neonatales varían con el tiempo. La vigilancia microbiológica prospectiva es fundamental para guiar el tratamiento empírico, identificar nuevos agentes, reconocer epidemias y vigilar tendencias. A su vez, los microorganismos son diferentes en diversas regiones geográficas, lo que hace necesario la vigilancia microbiológica local. (46 - 49)

Factores de riesgo:

- Prematuridad.
- Bajo peso al nacer.
- Procedimientos invasivos.
- Alteraciones de las barreras naturales.
- Uso de antibióticos.
- Hacinamiento.
- Relación enfermera paciente inadecuada.
- Uso de alimentación parenteral.
- Uso de hemoderivados.
- Malformaciones congénitas.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Técnicas de control de infecciones deficientes. (4)

Se calcula que anualmente en el mundo más de un millón de neonatos mueren a causa de complicaciones asociadas a la prematuridad. En este sentido, es muy importante analizar los avances de la tecnología para proveer un manejo cada vez más gentil y menos invasivo a los pacientes pretérmino, como es el caso de la ventilación positiva intermitente no invasiva y la presión continua positiva de la vía

aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) nasal. También es importante resaltar el papel de las medidas de salud pública para mejorar los pronósticos perinatales; por ejemplo, un buen control prenatal puede prevenir o tratar de manera oportuna infecciones maternas como la corioamnionitis, responsables de prematuridad y sepsis neonatal. (50 - 54)

Gérmenes de asociación frecuente a infección postnatal:

- Estafilococo coagulasa negativo.
- Estafilococo aureus.
- Enterobacterias (Enterobacter, E coli, Klebsiella, Citrobacter).
- Pseudomona sp.
- Acinetobacter.
- Enterococos.
- Candidas.
- Otros: enterovirus, adenovirus, hepatitis B, VSR, influenza, rotavirus, rinovirus, herpes virus. (4)

Fuentes de infección y modo de transmisión de las infecciones en los servicios de neonatología:

- Contacto directo a través de las manos del personal.
- Contacto indirecto: por equipos inadecuadamente descontaminados o soluciones, fuentes de agua y fluidos endovenosos contaminados.
- Ingestión (menos frecuente): leche materna, leche de banco o artificial contaminada.
- Aérea (rara): virus respiratorios del personal del servicio o visitantes, tuberculosis, varicela, hongos. (4)

Existen varios tipos de infecciones: la lítica, que se produce cuando un virus penetra a la célula, hace copias de sí mismo y ocasiona destrucción celular; la lisogénica, cuando el virus entrega su ácido desoxirribonucleico (ADN) a la célula huésped y la información genética viral se duplica junto con el ADN de esta; y la cruzada, que es

la transmisión de agentes infecciosos entre los pacientes y el personal en un entorno clínico. (55 - 57)

Cabe agregar que la infección está dada por los siguientes factores: período de incubación, cantidad de gérmenes, virulencia, toxicidad, poder de invasión, tiempo de actuación, asociación microbiana y estado inmunitario del huésped. De igual manera, la sepsis intrahospitalaria es aquella que aparece 3 días luego de ingresado del paciente y hasta 10 días después de egresado. (55 - 57)

En Cuba desde la década del 70 comienzan las primeras actividades de investigación de las infecciones hospitalarias y de control con la introducción progresiva de la enfermera de vigilancia epidemiológica. En 1973 por la Resolución Ministerial No.51 se definen las funciones del comité de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias en las unidades. En 1980 se dictaron las normas provisionales para la prevención y control de la sepsis nosocomial y en 1983 se aprobó el primer programa nacional de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. En 1988 se creó el Laboratorio de control de antibióticos y marcadores epidemiológicos, que junto al Laboratorio nacional de desinfección y esterilización (ya creado en 1978) formaron el Laboratorio nacional de infecciones hospitalarias. En 1996 fue formado un Grupo técnico nacional asesor que reorientó el programa con un enfoque local y finalmente en 1998 entró en vigencia el nuevo programa nacional. (58)

En todas las unidades hospitalarias debe existir un comité de control y prevención de la sepsis intrahospitalaria, con el propósito de garantizar la prevención, la vigilancia y el control de las infecciones, de modo que se logre una adecuada calidad en la atención a los pacientes y disminuyan la morbilidad y mortalidad sépticas intrahospitalarias, así como los costos por este concepto. (55 - 57)

Localizaciones más frecuentes de las infecciones bacterianas adquiridas durante los cuidados intensivos neonatales:

- Neumonía asociada a la ventilación:
- Infección localizada o del torrente sanguíneo asociado a catéteres vasculares.
- Onfalitis relacionada con el uso de catéter venoso umbilical.

- Infección del tracto urinario asociadas al uso de catéteres vesicales.
- Infección de piel y tejido celular subcutáneo: sobre todo piodermitis producidas por estafilococos aureus y estreptococos del grupo B y dermatitis por hongos.
- Meningoencefalitis. (4)

Diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación:

- Evidencia en la radiografía de tórax de un neonato con más de 48 horas de ventilado, de nuevas lesiones o infiltrados progresivos pulmonares correspondientes con infección (intersticial, bronquial, alveolar), consolidación, cavitación, abscesos, neumatocele, efusión pleural; con empeoramiento del intercambio gaseoso manifestado por desaturación, aumento de los requerimientos de oxígeno, incrementos en los parámetros ventilatorios y al menos 3 de las variables clínicas y de signos vitales siguientes:

I) Clínicas:

- Tos.
- Estertores sibilantes, roncos o crepitantes.
- Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción o quejido.
- Aparición de secreciones del trato respiratorio bajo, o cambios en las características o incrementos en la cantidad de secreciones o requerimientos de aspiración.

II) Signos vitales:

- Inestabilidad térmica.
- Frecuencia cardíaca mayor que 180 latidos por minuto o menor o igual que 100 por minuto.

Confirmada por hemocultivo positivo a un patógeno del tracto respiratorio o cultivo positivo de efusión pleural o cultivos cuantitativos positivos de secreciones del tubo endotraqueal (TET) ($\geq 10^6$ UFC/ml) o sospechada por más de 2 cultivos cualitativos consecutivos positivos al mismo germen y con igual sensibilidad en el antibiograma o purulencia de las secreciones del TET positiva (más de 25 leucocitos

polimorfonucleares en 10-20 campos con menos de 10 células escamosas por campo).(4)

Diagnóstico de la infección localizada o del torrente sanguíneo asociado a catéteres vasculares:

I) Infección localizada:

Diagnóstico clínico

- Eritema en el sitio de inserción o a lo largo del trayecto del catéter.
- Pus en el sitio de inserción.

Diagnóstico microbiológico confirmatorio:

- Gram y cultivo positivo de pus del sitio de inserción.
- Cultivo de la punta del catéter semicuantitativo y cuantitativo positivo (≥ 15 colonias de un germen y $\geq$ de 1000 microorganismos por catéter respectivamente).

II) Infección del torrente sanguíneo:

Diagnóstico clínico.

- Presencia de síntomas y signos clínicos de infección con antecedentes o no de infección localizada en la zona de inserción o trayecto del catéter

Diagnóstico microbiológico confirmatorio:

- Hemocultivo periférico positivo más 1 de las siguientes condiciones:
- Cultivo de la punta del catéter semicuantitativo y cuantitativo positivo (≥ 15 colonias de un germen y mayor o igual de 1000 microorganismos por catéter respectivamente) con hemocultivo positivo al mismo germen y con igual sensibilidad en el antibiograma.
- Hemocultivos cuantitativos simultáneos a través del catéter (retrocultivo) y periférico con una relación mayor que 5:1.
- Diferencias en la positividad del hemocultivo periférico y del retrocultivo mayor de 2 horas.
- Pus en el sitio de inserción con el mismo microorganismo del hemocultivo periférico).(4)

Probable infección del torrente sanguíneo asociada a catéteres vasculares (una de estas dos condiciones)

- Cultivo semicuantitativo o cuantitativo de la punta del catéter positivo y presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos de infección sin otra puerta de entrada aparente y que resuelve al retirar el catéter e iniciar tratamiento con antibióticos.
- Al menos 2 hemocultivos (uno de ellos periférico) positivos a un microorganismo considerado como flora normal de la piel (diphtheroide, Bacillus spp., Propionibacterium spp., estafilococo coagulasa negativo, o micrococos), en un paciente con un catéter vascular y signos y síntomas clínicos sugestivos de infección aunque no se cuente con estudios semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter y sin otra puerta de entrada aparente. (4, 59)

Conducta a seguir ante un neonato con sospecha de infección bacteriana asociada a los cuidados médicos:

- Realizar hemograma completo, proteína C reactiva, radiografía de tórax.
- Cultivos de sangre, orina por punción suprapúbica, LCR si necesario, secreciones del tubo endotraqueal, punta de catéteres, retrocultivos, colecciones purulentas.
- Si se sospecha neumonía asociada a los cuidados médicos purulencia de las secreciones del tubo endotraqueal.
- Si se sospecha infección asociada a catéteres vasculares retirarlos y canalizar otro vaso de ser necesario.
- Tratamiento empírico con antimicrobianos y reevaluar según respuesta clínica y resultados microbiológicos a las 48 a 72 horas.(4)

Profilaxis de la infección neonatal asociada a los cuidados médicos:

- Higiene de las manos.
- Uso juicioso de antimicrobianos.

- Incremento de las defensas del huésped (existen controversias en cuanto al uso de inmunoterapia endovenosa profiláctica).
- Cuidados de la piel.
- Alimentación enteral precoz.
- Evitar hacinamiento.
- Garantizar relación enfermera/paciente adecuada.
- Evitar uso de bloqueadores H2 y esteroides.
- Evaluar con precisión la indicación y duración de los procedimientos invasivos.
- Cumplimiento de las normas para la inserción y mantenimiento de los procedimientos invasivos.
- Aislamiento de cohorte de recién nacidos portadores de gérmenes virulentos o multirresistentes. (4)

El lavado de manos es la medida que mejores resultados ha mostrado para disminuir las infecciones nosocomiales, sin embargo, su práctica en el mundo es complicada. En los países subdesarrollados la falta de agua, jabón y lavamanos adecuados son los principales inconvenientes, así como personal de enfermería insuficiente y el sobrecupo en las UCIN no favorecen su aplicabilidad; se requieren estrategias como educación continua y retroalimentación para crear conciencia de su necesidad en el personal médico, paramédico y familiares de los pacientes. Una de las estrategias para aumentar la adherencia al lavado de manos es el uso de alcohol glicerinado. (23, 42, 59, 60)

La sepsis neonatal se correlaciona con el uso de nutrición parenteral, especialmente cuando contienen lípidos intravenosos, se debe limitar el uso de estas soluciones, así como la permanencia de catéteres umbilicales por el tiempo mínimo posible; iniciar la alimentación enteral lo más pronto posible en los neonatos, si es pretérmino se comienza con dosis tróficas de leche idealmente materna. En general el uso de leche materna de forma precoz disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante así como infección nosocomial; la suplementación con glutamina se ha relacionado con una reducción de sepsis nosocomial. (23, 42, 59, 60)

Existe clara relación entre infección nosocomial y el uso de catéteres centrales; es un factor de riesgo para infecciones por *Staphylococcus* en especial los coagulasa

negativos. Dentro de las medidas para prevenir su aparición se encuentra la utilización de técnica aséptica para su colocación que incluye: utilización de gorros, tapabocas y guantes estériles. Se debe remover de manera pronta cuando no sea necesario su uso, o cuando haya cultivos repetidos del catéter positivos para *Staphylococcus aureus* o coagulasas negativos. Se debe utilizar como antiséptico soluciones yodadas o clorhexidina, no se deben utilizar soluciones orgánicas, ni ungüentos antibióticos. El uso de vancomicina profiláctica no se recomienda. El sistema debe estar cerrado, los cambios en este deben hacerse con técnica estéril. No se recomienda ordenar cultivos de “punta del catéter” ya que según datos suministrados por el CDC de Atlanta, entre 20 y 25% están colonizadas. Por último se recomienda crear equipos o comités para la colocación y cuidados del catéter, integrado por enfermeras, personal del comité de infecciones, liderado por el neonatólogo; dentro de sus funciones se encuentran llevar a cabo educación continua, revisión de las guías y protocolos periódicamente, calificar la colocación y los cuidados de estos dispositivos. (23, 42, 58, 59)

La piel de los recién nacidos es frágil, en especial la de los prematuros; en las unidades de cuidados intensivos neonatales debido a los procedimientos invasivos y las tomas de sangre continuas se produce una puerta de entrada para gérmenes intrahospitalarios y riesgo de sepsis neonatal. (25)

Recomendaciones para el uso empírico de antimicrobianos en la infección adquirida durante los cuidados intensivos:

- Inicio oportuno.
- Amplia cobertura (usar terapia combinada con sinergismo y cubrir todos los gérmenes circulantes en la UCIN).
- Considerar exposición previa a antibióticos.
- Adecuada penetración en foco infeccioso.
- Toxicidad (riesgos vs beneficio).
- Evaluar severidad de la infección.
- Considerar funcionamiento renal y hepático.
- Usar dosis, velocidad de infusión e intervalos adecuados.

- Acortar duración del tratamiento al mínimo con efectividad comprobada. (4)

Antibióticos empíricos recomendados según microorganismos sospechados:(4)

Microorganismos	Antibióticos*. No usar indiscriminadamente los antibióticos que deben reservarse para las cepas multirresistentes.
Estafilococos aureus sensibles a meticilina	Oxacilina/Cloxacilina/ Dicloxacilina/Meticilina/Nafcilina Ampicillin/Amoxicilina combinadas con inhibidores de betalactamasa, Fosfocina, Aminoglucósidos, Cefazolina/Cefotaxima/Ceftriaxona/Cefepime Meropenem, Piperacilina con tazobactam Clindamicina, Vancomicina/Teicoplanina Ciprofloxacina, Linezolid
Estafilococo epidermidis	Oxacilina/Cloxacilina/ Dicloxacilina/Meticilina/Nafcilina Ampicillin/Amoxicilina solas o combinadas con inhibidores de betalactamasa Fosfocina, Meropenem Piperacilina con tazobactam Vancomicina, Ciprofloxacina, Linezolid
Estafilococos aureus resistentes a meticilina	Fosfocina Vancomicina/Teicoplanina, Linezolid
Estafilococos epidermidis resistentes a meticilina	Fosfocina Vancomicina
Estafilococos aureus y epidermidis resistentes a vancomicina	Linezolid
Enterococo fecalis	Bencilpenicilina Ampicillin/Amoxicilina solas o combinadas con inhibidores de betalactamasa, Fosfocina Piperacilina sola o combinada con tazobactam Aminoglucósidos, Vancomicina/teicoplanina

	Linezolid
Enterococo faecium	Ampicillin/Amoxicilina solas o combinadas con inhibidores de betalactamasa, Gentamicina, Linezolid
Enterobacterias (Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus, Citrobacter, Escherichia)	Aminoglucósidos Fosfocina Cefotaxima/Ceftriaxona/Ceftaxidima/Cefepime Meropenem, Piperacilina con tazobactam Aztreonam, Ciprofloxacina
Pseudomonas	Aminoglucósidos Fosfocina, Ceftaxidima/Cefepime Ticarcilina/Piperacilina solas o combinadas con inhibidor de betalactamasas Meropenem, Aztreonam, Ciprofloxacina
Acinetobacter sp	Ampicillim/ Amoxicilina con sulbactam Ticarcilina/Piperacilina combinadas con inhibidor de betalactamasas, Meropenem Cefotaxima/Ceftriaxona/Ceftaxidima, Tobramicina
Stenotrophomonas maltophilia	Sulfaprim Cloramfenicol
Anaerobios	Ampicillin/Amoxicilina combinadas con inhibidores de betalactamasa Ticarcilina/Piperacilina combinadas con inhibidor de betalactamasas Meropenem, Metronidazol, Clindamicina

Posibles combinaciones empíricas:

- Para bacterias gram positivas y negativas
- Penicilina antiestafilocócica + Aminoglucósido
- Fosfocina + Aminoglucósido

- Fosfocina + Cefalosporina de tercera generación
- Vancomicina + aminoglucósido
- Vancomicina + cefalosporina de tercera generación
- Vancomicina + Meropenem
- Para bacilos gram negativos
- Cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido
- Meropenem + aminoglucósido. (4)

Duración del tratamiento:

Estará en dependencia de:

- La vía de adquisición y el órgano afectado.
- La respuesta inicial.
- El estado clínico.
- En infecciones no graves entre 7 y 10 días. En sepsis grave entre 10 y 14 días y en Meningoencefalitis por estreptococo agalactiae de 10 a 14 días.
- La duración del tratamiento debe ser de 2 a 3 semanas cuando se trata de: Meningoencefalitis a bacilos gram negativos o Listeria, Osteomielitis, Enterocolitis y Abscesos.(4)

Inmunoterapia:

No existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso de inmunoglobulinas no específicas preventivas en recién nacidos muy bajo peso o prematuros. Se ha demostrado un beneficio en cuanto a la mortalidad en el tratamiento con inmunoglobulinas endovenosa en neonatos con sepsis graves, aunque existen controversias en esta temática; por lo que no recomendamos el uso rutinario de este tratamiento en el período neonatal. En la actualidad se prefiere el esquema de dosis única de 500 a 750 mg/kg.(4)

Factor estimulante de colonias de granulocitos.

No existe suficiente evidencia de la utilidad de este tratamiento en neonatología, algunos investigadores recomiendan su uso en neonatos con sepsis y conteo de

neutrófilos menor de $1,7 \text{ por } 10^9$ a dosis de 10 ug/Kg/día entre 3 y 14 días según respuesta clínica e humoral. (4)

Controversias en sepsis neonatal:

- El uso de inmunoglobulina intravenosa.

La actividad de la inmunoglobulina intravenosa enriquecida con inmunoglobulina M se puede explicar por tres mecanismos:

- 1- Contiene varios anticuerpos que pueden proteger contra las endotoxinas bacterianas y exotoxinas mediadas por la neutralización del antígeno.
- 2- La capacidad de opsonización de los anticuerpos contenidos en la inmunoglobulina puede estimular la fagocitosis e incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos.
- 3- Resultados in vitro e in vivo demuestran una actividad sinérgica con los antibióticos betalactámicos dado por su alto contenido de anticuerpos antibetalactamasas adicionando una mayor acción contra *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Klebsiella*. (15)

La concentración de inmunoglobulina en el recién nacido es similar a la del adulto, proviene de la madre por el paso transplacentario, si estos niveles caen hay mayor susceptibilidad a infecciones, sin embargo, el prematuro posee apenas 40% de las reservas de los recién nacidos a término. En adultos, su uso ha tenido resultados favorables, pero en neonatos existe controversia tanto en el tratamiento de la sepsis neonatal como profiláctico. (15)

- Proteína C activada recombinante humana.

Se ha mostrado que la proteína C activada recombinante humana (RHAPC) reduce la mortalidad en la sepsis grave en adultos; la revisión Cochrane no ha encontrado estudios controlados en este grupo etario. Se requiere ensayos grandes y bien diseñados para dilucidar su efectividad para reducir la mortalidad y los resultados adversos en neonatos con sepsis grave. (15)

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de casos y controles para identificar los factores de riesgo de la sepsis de comienzo temprano en el neonato, se tomó un control por cada caso que correspondía al neonato nacido inmediatamente después de uno con sepsis neonatal precoz, para establecer una adecuada razón de productos cruzados y medir la asociación de los factores de riesgo para el diagnóstico de la sepsis de comienzo temprano en el neonato, en el servicio de neonatología del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” desde noviembre de 2013 a noviembre del 2014.

Universo de estudio:

Todos los neonatos que ingresan al servicio cerrado de Neonatología en el período seleccionado con el diagnóstico probable de sepsis neonatal.

Muestra:

Casos: son todos los neonatos con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz confirmada ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” desde noviembre de 2013 a noviembre del 2014.

Controles: un neonato por cada caso que nacieran inmediatamente después del diagnosticado con sepsis neonatal precoz en el mismo período y hospital antes mencionado.

Criterios de inclusión:

Los neonatos que se definan como casos o controles cuyos padres firmen consentimiento informado para que sus hijos queden incluidos en el estudio.

Métodos de obtención de la información:

Se confeccionó un formulario (anexo 2) para recoger información de las historias clínicas y del interrogatorio de los padres, validado por criterios de expertos. Los datos compilados por el investigador se convertirán en el registro primario.

Operacionalización de variables:

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad Gestacional al parto.	Cuantitativa continua	- Menos de 37 semanas. - 37 semanas o más.	Semanas a partir de la fecha de última menstruación hasta el momento del parto.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Peso al nacer.	Cuantitativa continua.	- Menos de 1500 g. - De 1500 a 2499 g. - 2500 g. o más.	Peso del neonato al momento del nacimiento.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Sexo del neonato.	Cualitativa nominal dicotómica.	- Masculino. - Femenino.	Sexo biológico del neonato según características de los genitales externos.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Tiempo de rotura de membranas ovulares.	Cuantitativa continua	- Menos de 12 horas. - 12 a 24 horas. - Más de 24 horas.	Rotura de las membranas ovulares antes del comienzo del trabajo de parto.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Antecedente	Cualitativa	- Si.	Presencia de sepsis	Número y

de Sepsis Vaginal.	nominal dicotómica.	- No.	vaginal en algún momento del embarazo.	porcentaje según grupo de pertenencia .
Antecedente de Sepsis Urinaria.	Cualitativa nominal dicotómica.	- Si. - No.	Presencia de sepsis urinaria en algún momento del embarazo.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Antecedente de otras Sepsis.	Cualitativa nominal dicotómica.	- Si. - No.	Presencia de otras sepsis en algún momento del embarazo.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Tipo Parto.	Cualitativa nominal dicotómica.	- Eutócico. - Distócico.	Forma de nacimiento del neonato según vía.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Características del líquido amniótico.	Cualitativa ordinal.	-Sin alteraciones . - Meconial. - Caliente. - Fétido.	Aspecto y condiciones del líquido amniótico al momento del nacimiento	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .
Necesidad de	Cualitativa	- Si.	Al nacimiento si necesita	Número y

reanimación.	nominal dicotómica.	- No.	reanimación el neonato.	porcentaje según grupo de pertenencia .
Necesidad de procederes invasivos.	Cualitativa nominal dicotómica.	- Si. - No.	Al nacimiento si necesita procederes invasivos.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia .

Procesamiento estadístico:

Toda la información se llevó a una base de datos confeccionada en el programa estadístico SPSS 18.0, resumida en frecuencias absolutas y porcentajes y presentadas en cuadros estadísticos.

Para medir la significación de la asociación se realizó un análisis Bivariado entre las variables explicativas o independientes y la variable de respuesta o dependiente, mediante la prueba de independencia Chi cuadrado de Pearson con sin corrección de Yates se consideró un nivel de significación de 0,05 de probabilidad de cometer el error tipo I. Se empleó el programa Epidat 3.1 para datos agrupados.

Se plantearon las Hipótesis

Ho: Independencia. No existe asociación.

H1: No existe Independencia. Existe asociación.

Si $p < 0.05$ se rechazó la hipótesis nula de No asociación existiendo asociación estadística significativa entre el posible factor de riesgo y la sepsis de inicio precoz en el neonato y como medida de la intensidad de la asociación se empleó el Odds Ratio Razón de productos cruzados.

Interpretación del valor de Odds Ratio

OR=1 Factor de exposición no se considera un factor de riesgo de la enfermedad, el intervalo de confianza contiene al 1.

OR>1 Factor de exposición se consideró factor de riesgo de la enfermedad, el intervalo de confianza no contiene al 1 y su límite inferior debe ser mayor que uno.

OR<1 El factor de exposición se consideró un factor de protección de la enfermedad, el intervalo de confianza no contiene al 1 y su límite superior debe ser menor que 1.

Consideraciones Éticas

En el desarrollo de esta investigación se mantendrá como premisa, respetar los principios bioéticos que van implícitos en los estudios con seres humanos.

Se pedirá a la madre de todos los pacientes seleccionados su consentimiento para la inclusión de su hijo en el estudio. Se explicará el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistirá en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantendrá desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que la madre o padre de cada paciente leerá, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado. (Anexo 1)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el período analizado la incidencia de sepsis de comienzo temprano en el Servicio de Neonatología del Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” fue de 18 por cada 1000 nacidos vivos.

Tabla 1: Relación de la sepsis neonatal y el peso al nacer. Servicio cerrado de neonatología. Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila”. Noviembre de 2013 a Octubre de 2014.

N= 55

PESO (kg)	CASO				CONTROL			
	FEMENINO		MASCULINO		FEMENINO		MASCULINO	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 1000	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0
1000-1499	4	14,3	5	18,5	1	4,0	3	10,0
1500-1999	5	17,9	4	14,8	4	16,0	2	6,7
2000-2499	12	42,9	10	37,0	8	32,0	6	20,0
2500 y más	7	25,0	8	29,6	11	44,0	19	63,3
TOTAL	28	100,0	27	100,0	25	100,0	30	100,0
P > 0,05								

Fuente: Historias clínicas.

En el estudio se comprobó que de los 55 pacientes que presentaron sepsis neonatal de inicio temprano el mayor número estuvo en el grupo de peso de 2000 a 2499 (bajo peso al nacer), con 12 pacientes femeninos para un 42,9% y 10 masculinos para un 37%, lo cual fue totalmente diferente en el grupo control con la mayoría de los casos normopesos como se puede observar en la tabla 1. Hay que tener en cuenta que los grupos de peso inferior a 2000 gramos tuvieron una incidencia

importante en el indicador sepsis de inicio precoz, pero no podemos olvidar que en estos grupos el número total de nacimientos es pequeño.

Coincidiendo con estudios revisados en los cuales se plantea como riesgo significativo para la aparición de sepsis de inicio temprano en el neonato el bajo peso al nacer por la morbilidad asociada que este paciente presenta (15, 20) y dado el avance tecnológico y mayores procesos intervencionistas en cuanto a la atención a este grupo de recién nacidos. (39, 40, 41, 42)

En el estudio no se consideró el peso al nacer como un factor de riesgo para la aparición de sepsis neonatal precoz pues P es mayor que 0,05.

Tabla 2: Incidencia de sepsis neonatal según edad materna.

EDAD (años)	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
< 18	2	3,6	1	1,8
18- 23	10	18,2	17	30,9
24- 29	16	29,1	23	41,8
30- 35	22	40,0	8	14,5
> 35	5	9,1	6	10,9
TOTAL	55	100,0	55	100,0

La edad materna no fue un elemento significativo en nuestro estudio, sin embargo nos permitió demostrar que los casos de sepsis de inicio precoz de nuestro servicio no estuvieron en relación con edades maternas de riesgo, menores de 18 años y mayores de 35 años.

En la bibliografía referenciada no se recoge este antecedente como factor de riesgo de importancia para la aparición de la sepsis de inicio precoz.

Tabla 3: Sepsis neonatal según edad gestacional.

TIEMPO DE GESTACIÓN (semanas)	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
< 28	1	1,8	0	0,0
28- 32	12	21,8	7	12,7
33- 37	26	47,3	11	20,0
38- 42	16	29,1	36	65,5
> 42	0	0,0	1	1,8
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P 0.0001 X^2 16.0576				
OR 5.010417 IC (95%) 2.229299 - 11.261063				

La edad gestacional estuvo en relación directa con la presencia de sepsis de inicio precoz viendo que la mayor cantidad de casos estuvo en el grupo de los que contaban con menos de 37 semanas es decir de los pretérminos 39 casos para un 70,9%, no siendo así en el grupo control que la mayoría estaban en el rango a término, por lo que existe una diferencia significativa entre ambos grupos.

Estudios revisados coincidieron en que alrededor del 50% de los pacientes con sepsis de inicio precoz son pretérminos y que este factor unido a otros como los antecedentes de infecciones en la madre y la rotura prematura de membranas hacen que la mortalidad en estos recién nacidos se encuentre entre el 5 y el 20% de los casos. (15, 20, 21)

Otros autores plantean que la prematuridad está asociada al menos a dos tercios de las muertes neonatales por sepsis de inicio temprano. (36, 37, 38)

En el estudio se identificó la prematuridad como uno de los factores de riesgo por tener $p < 0,05$ indicando asociación estadística significativa y como medida de intensidad de la asociación $OR > 1$ que muestra que el factor de exposición se considera factor de riesgo de la enfermedad con un intervalo de confianza cuyo límite inferior es mayor que 1, en cuanto a lo que puede afirmarse que existe una probabilidad del 70% de contraer sepsis de inicio precoz en los recién nacidos pretérminos, todo esto con una confiabilidad del 95%.

Tabla 4: Antecedentes maternos en relación con la sepsis neonatal de inicio temprano.

ANTECEDENTES MATERNOS	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
FIEBRE	7	12,7	1	1,8
P 0.0276 X^2 4,8529 OR 7,875000 IC (95%)1.934854-66.337211				
INFECCION VAGINAL	25	45,5	6	10,9
P 0,0001 X^2 16,2148 OR 6,805556 IC (95%)2,503189- 18,502630				
CORIOAMNIONITIS	1	1,8	0	0,0
SEPSIS URINARIA	9	16,4	4	7,3
SEPSIS VAGINAL Y CORIOAMNIONITIS	1	1,8	0	0,0
SEPSIS VAGINALES Y URINARIAS	7	12,7	2	3,6
SIN ANTECEDENTES	5	9,1	42	76,4
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P > 0,05				

Conocer los antecedentes maternos de infección es de vital importancia en el manejo de un recién nacido con sepsis neonatal, por lo que en nuestro estudio según el interrogatorio a las madres y lo reportado en las historias clínicas el antecedente que prevaleció fue el de infección vaginal con 25 casos para un 45,5%, le siguió la sepsis urinaria con 9 casos para un 16,4% y seguidamente la fiebre con 7 casos para un 12,7%, no siendo de esta forma en el grupo control donde la mayoría de las madres no reportaba antecedentes de infección.

Varios autores manifiestan la prevalencia de pacientes con sepsis de inicio temprano y su relación con antecedentes maternos de infección mencionando como sobresalientes la infección de la vagina y vías urinarias y la sepsis intraparto (15, 17, 20, 21, 26, 27) los cuales coinciden con los resultados expuestos en nuestro estudio.

La presencia de fiebre e infección vaginal como antecedentes maternos fueron identificados como factores de riesgo por tener $p < 0,05$ indicando asociación estadística significativa y como medida de intensidad de la asociación $OR > 1$ que muestra que el factor de exposición se considera factor de riesgo de la enfermedad con un intervalo de confianza cuyo límite inferior es mayor que 1, en cuanto a lo que puede afirmarse que existe una probabilidad del 12,7% en los que se tenga el antecedente materno de fiebre o 45,5% de probabilidad en los que las madres presenten sepsis vaginal de contraer sepsis de inicio precoz, todo esto con una confiabilidad del 95%.

El resto de los antecedentes maternos analizados no se consideraron factores de riesgo para la aparición de sepsis neonatal precoz pues en su análisis P es mayor que 0,05.

Tabla 5: Relación sepsis de inicio precoz y tiempo de rotura de membranas.

TRM (horas)	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
< 12	38	69,1	49	89,1
12 – 24	11	20,0	5	9,1
> 24	6	10,9	1	1,8
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P 0,0099 χ^2 6,6517 OR 0,273709 IC (95%) 0,098443- 0,761022				

El mayor por ciento de los casos que presentaron sepsis de inicio precoz en el estudio tuvieron un tiempo de rotura de membranas menor de 12 horas, en este caso estuvieron 38 pacientes para un 69,1% coincidiendo con el grupo control que presentó en este mismo sentido 49 pacientes para un 89,1%.

Estudios previos plantean que el origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia de membranas ovulares rotas y dan como mayor prevalencia la rotura de membranas con más de 18 horas. (15, 20, 21)

Sin embargo, el resultado no muestra significación estadística a este respecto, por lo que pensamos que la intervención oportuna en los casos de rotura prematura de las membranas ovulares por parte del equipo de obstetricia puede haber influido en el mismo.

El tiempo de rotura de membranas se consideró estadísticamente un factor protector de la asociación porque el OR es menor que 1, lo cual se interpreta como: los recién nacidos que tuvieron menor cantidad de horas de rotura de membranas estuvieron menos expuestos a la infección neonatal por lo que se considera un factor protector y no un factor de riesgo, lo cual difiere de todos los resultados encontrados en la literatura, y nos hace pensar que quizás se extremen las medidas de asepsia y antisepsia en los casos de rotura prematura de las membranas ovulares teniendo en cuenta el riesgo conocido o que existen en nuestro medio otros factores sensibles de estudio.

Tabla 6: Relación entre el tipo de parto y la aparición de sepsis de inicio precoz.

TIPO DE PARTO	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
EUTOCICO	18	32,7	28	50,9
DISTOCICO	37	67,3	27	49,1
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P> 0,05				

La mayor cantidad de casos que presentaron sepsis de inicio precoz en nuestro servicio en el período estudiado nacieron mediante partos distócicos ya sea cesárea o instrumentado en número de 37 para un 67,3% no estando en relación con los casos control en los cuales la diferencia entre partos eutócicos y distócicos no fue significativa.

Discrepando con algunos autores que plantean que la exposición a la sepsis neonatal durante el nacimiento puede verse en 1 de cada 10 recién nacidos y que generalmente es adquirida durante el trabajo de parto siendo rara su aparición en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas integra. (15, 17)

Esta diferencia en los resultados del estudio en relación a lo planteado por otros autores puede estar determinada porque en ocasiones estas pacientes llegan a la intervención cesárea por presentar signos evidentes de infección vaginal u otras complicaciones obstétricas que obligan a interrumpir el embarazo a beneficio materno.

En el estudio no se consideró el tipo de parto como un factor de riesgo para la aparición de sepsis neonatal precoz pues P es mayor que 0,05.

Tabla 7: Características del líquido amniótico en los casos de sepsis de inicio temprano.

CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO AMNIOTICO	SEPSIS NEONATAL			
	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
CLARO	29	52,7	48	87,3
MECONIAL	8	14,5	3	5,5
CALIENTE	5	9,1	0	0,0
FETIDO	1	1,8	0	0,0
CALIENTE Y FETIDO	0	0,0	0	0,0
DISMINUIDO	9	16,4	3	5,5
AUMENTADO	3	5,5	1	1,8
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P> 0,05				

La mayor cantidad de casos reportados en nuestro estudio presentaron un líquido amniótico de aspecto claro con 29 casos para un 52,7% comportándose de igual forma en el grupo control con 48 casos para un 87,3%, aunque la mayoría de los autores plantean que la aparición de líquido amniótico caliente y fétido está en íntima relación con la aparición de la sepsis de inicio temprano. (15, 17) Por lo que pensamos que en nuestro entorno están incidiendo otros factores como la manipulación durante el trabajo de parto, la duración del mismo entre otros que no fueron objetivo del presente trabajo.

En el estudio no se consideraron las características del líquido amniótico como factores de riesgo para la aparición de sepsis neonatal precoz pues P es mayor que 0,05.

Tabla 8: Necesidad de intubación endotraqueal en pacientes con sepsis de inicio precoz.

INTUBACION ENDOTRAQUEAL	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
SI	34	61,8	2	3,6
NO	21	38,2	53	96,4
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P 0,0000 χ^2 42,2823 OR 42,904762 IC (95%) 9,449850- 194,798718				

De los 55 pacientes que presentaron sepsis de inicio precoz 34 requirieron intubación endotraqueal inmediatamente después del nacimiento por diferentes causas para un 61,8%.

Autores plantean que la sintomatología más frecuente en la sepsis neonatal es el distres respiratorio grave que muchas veces precisa ventilación mecánica coincidiendo con estos resultados. (17, 20, 28)

En el estudio se identificó el uso de tubo endotraqueal con una relación importante con la sepsis de inicio precoz por tener $p < 0,05$ indicando asociación estadística significativa y como medida de intensidad de la asociación $OR > 1$, en cuanto a lo que puede afirmarse que existe una probabilidad del 61,8% en los recién nacidos con sepsis neonatal precoz de necesidad de intubación endotraqueal.

Tabla 9: Necesidad de ventilación mecánica en pacientes con sepsis de inicio precoz.

VENTILACION MECANICA	CASO		CONTROL	
	No.	%	No.	%
SI	33	60,0	2	3,6
NO	22	40,0	53	96,4
TOTAL	55	100,0	55	100,0
P 0,0000 χ^2 40,2705 OR 39,750000 IC (95%) 2,813807- 17,663792				

De los 55 pacientes que presentaron sepsis de inicio precoz 33 requirieron de ventilación mecánica para un 60% no siendo así en el grupo control que tuvo 2 casos para un 3,6%.

Este resultado coincide con la bibliografía consultada (17, 20, 28) ya que es conocida la relación existente entre ventilación mecánica y sepsis, así como la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con sepsis neonatal dado que el distres respiratorio es su forma de presentación más frecuente.

En el estudio se identificó el uso de la ventilación mecánica con una relación importante con la sepsis de inicio precoz por tener $p < 0,05$ indicando asociación estadística significativa y como medida de intensidad de la asociación $OR > 1$, en cuanto a lo que puede afirmarse que existe una probabilidad del 60% en los recién nacidos con sepsis neonatal precoz de necesitar ventilación mecánica.

Tabla 10: Vía de acceso venoso y tiempo de duración en horas en relación con la sepsis de inicio precoz.

VIA VENOSA	CASO				CONTROL			
	< 72 horas		> 72 horas		< 72 horas		> 72 horas	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
UMBILICAL	21	72,4	9	34,6	5	9,6	3	100,0
P 0,0000 X ² 19,4591 OR 7,050000 IC (95%) 2,813807- 17,663792								
EPICUTANEO	8	27,6	17	65,4	0	0,0	0	0,0
DISECCION VENOSA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PERIFERICA	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0,0
SIN VIA VENOSA	0	0,0	0	0,0	46	88,5	0	0,0
TOTAL	29	100,0	26	100,0	52	100,0	3	100,0
P > 0,05								

En la tabla 10 podemos observar que del total de pacientes con sepsis de inicio precoz comprobada 30 tuvieron un catéter umbilical como acceso venoso, aunque predominan los que la mantuvieron menos de 72 horas: 21 pacientes y en segundo lugar se encuentran los 25 que necesitaron de la utilización de catéter epicutáneo y de estos la mayor parte 17 lo mantuvieron más de 72 horas.

Coincidiendo con numerosos estudios que plantean que existe clara relación entre infección neonatal y el uso de catéteres centrales los cuales tienen que prolongarse en el tiempo dada la necesidad de nutrición de los pacientes y la realización de exámenes complementarios coincidiendo con nuestro estudio varios autores. (4, 23, 25, 42, 58, 59)

En el estudio se identificó el uso del catéter umbilical como vía de acceso venosa con una implicación significativa en la sepsis de inicio precoz por tener $p < 0,05$ indicando asociación estadística significativa y como medida de intensidad de la asociación OR > 1 , en cuanto a lo que puede afirmarse que existe una probabilidad de 54,6% en los

pacientes que tienen sepsis de inicio precoz de necesidad de uso de catéter umbilical como vía venosa, todo esto con una confiabilidad del 95%.

CONCLUSIONES

En el periodo de estudio la incidencia de sepsis neonatal de inicio precoz en el servicio de neonatología fue de 18 por cada 1000 nacidos vivos.

Se encontró asociación con el diagnóstico de sepsis de inicio precoz, el bajo peso al nacer y la prematuridad. La edad materna no fue un elemento significativo en el estudio. Los antecedentes maternos que se relacionaron con la sepsis de inicio precoz fueron la infección vaginal, la sepsis urinaria y la fiebre intraparto. La sepsis de inicio precoz estuvo en relación con el tipo de parto distócico y el líquido amniótico claro por lo que pensamos que en nuestro entorno están incidiendo otros factores como la manipulación durante el trabajo de parto, la duración del mismo entre otros que no fueron objetivo del presente trabajo. En el estudio se concluye que la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y el uso de catéter umbilical y epicutáneo como acceso a vía venosa guardan una estrecha relación con la sepsis dado que los pacientes con este diagnóstico requieren en su mayoría estos procedimientos para su estabilización.

Los factores de riesgo identificados en el estudio fueron la prematuridad y la presencia de fiebre o infección vaginal en la madre. El tiempo de rotura de membranas se consideró estadísticamente como un factor protector de la asociación.

RECOMENDACIONES

Continuar con la realización del presente estudio con una muestra mayor de pacientes y mayor duración en el tiempo hasta lograr diseñar una escala pronóstica para los factores de riesgo relacionados con la sepsis de comienzo precoz en el neonato, lo que permitirá a su vez el diseño de protocolos de actuación que disminuyan la morbilidad y mortalidad por esta causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carolina González R, Florimar Gil G. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de B- lactamasa y espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. Rev Chil Infect. 2011; 28(1): 28- 34.
2. Mesquita M, Avalos S. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Pediatr (Asunción)[Internet].2011[citado 12 Feb 2014]; 38(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v38n1/v38n1a05.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales [Internet]; 2011 [citado 27 Jul 2012]. [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/ES_whs2011_full.pdf
4. Colectivo de autores. Neonatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
5. Organización Mundial de la Salud. Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad en la niñez a escala mundial[Internet]. Centro de Prensa; 2011 [citado 1 Jun 2012]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn_deaths_20110830/es/index.html
6. Fernández Díaz N, Duque de Estrada Riverón J, Díaz Cuéllar F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2010 [citado 4 Mar 2015];82(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200003&lng=es.
7. Ministerio de Salud Pública. Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2011[Internet].2012[citado 12 Mar 2012] .[aprox. 87 pantallas]. Disponible en:<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2012/05/anuario-2011-e.pdf>

8. Alonso Uría RM, Lugo Sánchez AM, Álvarez Ponce VA, Rodríguez Alonso B, Vasallo Pastor N, Remy Pérez M, et al. Mortalidad neonatal precoz. Análisis de 15 años. Rev Cubana ObstetGinecol [Internet]. 2005 [citado 1 Jun 2011];31(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000300008&lng=es
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2013[Internet]. 2013[citado 12 Feb 2015]:68-77. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
10. Ávila Gonzáles JL. Método práctico para el diagnóstico y control de un brote de infección intrahospitalaria en un servicio de Neonatología. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2011 Dic [citado 31 Mar 2015]; 37(4): 442-451. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000400008&lng=es.
11. Martínez Martínez M, Pino Muñoz M, Ojeda Díaz O, Ojeda Pin B. Infecciones neonatales. Estudio de ocho años. MediCiego [Internet]. 2006 [citado 10 May 2013];12(2):[aprox. 9p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol12_01_06/articulos/a2_v12_0106.
12. Martínez Martínez M. Algunos factores de riesgo asociados a la neumonías nosocomial en neonatos ventilados en el Servicio Cerrado de Neonatología del Hospital Provincial de Ciego de Ávila[Tesis]. Ciego de Ávila: Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola”; 2007.
13. Fernandez Romo F, Meizoso Valdez AI. Comportamiento de la infección connatal en el Servicio cerrado de Neonatología del Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” durante los años 2008- 2010. Rev MEDICIEGO [Internet]. 2012[citado 12 Feb 2015];18(supl.1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2012/mdcs121f.pdf>

14. Ramírez González G. Incidencia de neumonía nosocomial en neonatos bajopeso en el servicio cerrado de neonatología del Hospital Provincial de Ciego de Ávila[Tesis]. Ciego de Ávila: Hospital Provincial “Antonio Luaces Iraola”; 2011.
15. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. Rev EnferInfecc Pediatr[Internet].2009[citado 12 Feb 2015];XXIII(90):[aprox. 9 p.]. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2009/eip094f.pdf>
16. Delgado Acosta HM, Suárez del Villar Seuret S, Vega Galindo M. Factores de riesgo de infección intrahospitalaria en un Servicio de Neonatología. Medisur[Internet].2012[citado 12 Feb 2015];10(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=35561>
17. Fernández Díaz NC. Sepsis neonatal, Actualización de los criterios diagnósticos. Rev Méd Electrón[Internet]. 2008 [citado 9 Jul 2013];30(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol2%202008/tema10.htm>
18. Patiño Cossio N. Sepsis neonatal. Rev Soc Bol Ped[Internet]. 2007[citado 9 Jul 2013];46(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/rnsbp07460309.pdf>
19. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I: Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2013 Oct [citado 4 Mar 2015] ; 84(5): 484-498. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062013000500002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000500002>.

20. Fernández Carrocera LA, Guevara Fuentes CA, Salinas Ramírez V. Factores de riesgo asociados a mortalidad en neonatos menores de 1500 g utilizando la escala CRIB II. Bol Med HospInfantMex [Internet]. 2011 Oct [citado 4 Mar 2015]; 68(5):356-362. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500004&lng=es.
21. Tapia JL, Reichhard C, Saldías MI, Abarzúa F, Pérez ME, González Á, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Rev Chil Infectol [Internet]. 2007 Abr [citado 3 Feb 2015]; 24(2): 111-116. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000200004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000200004>.
22. Granados Perales DE, Ugalde Fernández H. Evolución favorable de trillizos prematuros con candidiasis sistémica neonatal tratados con caspofungina. Bol Med HospInfantMex [Internet]. 2010 Feb [citado 4 Mar 2015];67(1):52-57. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000100007&lng=es.
23. ArreazaGratero M, Rojas Barrera JD, Molina Giraldo S. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (firs): adaptación cardiovascular. Rev ColombObstet Ginecol.2011; 62(1):71-81.
24. Mesquita M, Hernaez M. Infecciones nosocomiales en el neonato: índice de incidencia y factores de riesgo. Pediatría (Asunción)[Internet].2013[citado 12 Feb 2015];30(1): 28-33. Disponible en: Disponible en: <http://revista.spp.org.py/index.php/ped/article/view/195>
25. González Saldaña N, Castañeda Narváez JL, Saltigeral Simental P. Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex. 2011;32(1):28-32.

26. Castellanos Medina T, Poveda Marcheco A. Microorganismos patógenos y potencialmente patógenos en secreciones genitales de gestantes a término asociados a complicaciones posnatales. MEDISAN [Internet]. 2013 Sep [citado 31 Mar 2015]; 17(9): 4096-5002. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000900006&lng=es.
27. Colonización indígena. Microbiología de la flora normal humana [citado 9 Jul 2012]. Disponible en: [http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/flora% 20 normal.html](http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/flora%20normal.html).
28. Franco Argote Osmany, Aliño Santiago Miriam. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2010 Dic [citado 4 Mar 2015]; 82(4):52-61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000400006&lng=es.
29. Romero Maldonado S, Ortega Cruz M, Galván Contreras R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis: Estudio de casos y controles. PerinatolReprodHum [Internet]. 2013 Dic [citado 31 Mar 2015]; 27(4): 217-221. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000400003&lng=es.
30. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. ClinPerinatol. 2010; 37: 339-54.
31. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. ClinPerinatol. 2010; 37: 439-79.
32. Haque KN. Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants: part 1: review of pathophysiology. J Med Sci. 2010; 3: 1-10.

33. Hidalgo EA, Espino SS. Factores de riesgo obstétricos asociados a sepsis neonatal. *PerinatolReprodHum*. 2011; 25: 135-8.
34. Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol*. 2010; 30: S21-30.
35. Rincón Ricote MI, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca Teres F, González González A. Corioamnionitis histológica y morbilidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Chil ObstetGinecol* [Internet]. 2010 [citado 4 Mar 2015];75(3):172-178. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000300005&lng=es.
36. Prieto Herrera ME, García Luna C, Rubio López E, Serrano Fuentes JM, Rodríguez Sánchez N. Relación del bajo peso al nacer con la sepsis vaginal: itsrelationtothelow-birthweight. *Rev Cubana ObstetGinecol* [Internet]. 2011 Ago [citado 31 Mar 2015 2015 Mar 31]; 37(2):162-171. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200006&lng=es.
37. Colectivo de autores. Guía terapéutica para la Atención primaria de Salud. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.
38. Hernández Álvarez H, Sariego Ramos I, Sarracent Pérez J. Infección humana por *Trichomonas vaginalis* y su relación con otros agentes patógenos. *Rev Cubana ObstetGinecol* [Internet]. 2009 [citado 20 Ago 2010];35(4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol35_4_09/gin12409.htm
39. Pérez Santana Y, Clemades Méndez AM, Mederos Cabana Y, Navarro Ruíz M, Arbelo Hernández I, Molina Hernández O. Severe neonatal sepsis in anintensivecareunit. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2015 Mar [citado 31 Mar 2015]; 87(1): 50-60. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100007&lng=es.

40. Zea-Vera Alonso, Turin Christie G, Ochoa Theresa J. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2014 [citado 4 Mar 2015]; 31(2): 358-363. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000200026&lng=en.
41. Lima Rogel M, Lemus-Varela M. Sepsis neonatal. En: Sola A, editor. Cuidados neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. 3ra ed. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2011. p. 519-34.
42. Shriver K. Morbilidad asociada a la edad gestacional en neonatos prematuros tardíos. Rev Cubana Pediatr. 2012;84(4):205-11.
43. Mendivil C, Egüés J, Polo P, Ollaquindia P, Nuin MA, Del Real C. Infección nosocomial, vigilancia y control de la infección en Neonatología. Arch Pédiatr [Internet]. 2010 [citado 12 Feb 2015]; 11:229-233. Disponible en: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/download/6441/5141>
44. Barajas Viracachá NC. Enfermedad neonatal temprana por Streptococcus Agalactiae en un unidad de recién nacidos, factores riesgo materno-fetales asociados a severidad y mortalidad. Repositorio EDocUR/Manakin [Internet]. 2011 [citado 12 Mar 2015]. [aprox. 36 pantallas]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/2288/37747140.pdf?sequence=1>
45. Useche J, Núñez E, Torres H. Agentes Implicados en infección neonatal nosocomial y patrón de sensibilidad. Salus online [Internet]. 2012 [citado 12 Feb 2015]; 16(3):52. Disponible en: salus-online.fcs.uc.edu.ve/infeccion_neonatal_nosocomial.pdf

46. Klinger G, Levy I, Sirota I, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, Israel Neonatal Network. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very low birth weight infants. *Am J ObstetGynecol*. 2009;201(1) : 38.e1-6
47. González A, Gil F, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Suárez M y Nieves B. Brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de β - lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal *Rev Chil Infect*. 2011; 28(1): 28-34
48. Manet Lahera Luis Ricardo, Poveda Marcheco Aimée, Rivero Sandoval Vivian, Roperio Poveda Eduardo. Infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en un servicio de cuidados intensivos neonatales. *MEDISAN* [Internet]. 2010 [citado 4 Mar 2015]; 14(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400009&lng=es.
49. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner Geva L, Reichman B, Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in national cohort of very low birth weight infants. *Pediatr*. 2010; 125; e736-40.
50. Murguía-Peniche Teresa. Sepsis y dificultad respiratoria como complicaciones de la prematuridad. *Perinatol. ReprodHum* [Internet]. 2013 Dic [citado 4 Mar 2015]; 27(4):211-212. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000400001&lng=es.
51. Azcárraga de Lara R, Fernández-Carrocer L, Yllescas-Medrano E. Ventilación nasofaríngea (VNF) versus presión positiva continua de la vía aérea nasal (CPAPN) como método ventilatorio de rescate. *PerinatolReprodHum* [Internet]. 2013 Dic [citado 31 Mar 2015]; 27(4): 222-228. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000400004&lng=es.

52. Romero Maldonado S, Ortega M, Galván R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *PerinatolReprodHum*[Internet]. 2013 [citado 31 Mar 2015]; 27(4):217-221. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000400003&lng=es.
53. Tang S, Zhao J, Shen J, Hu Z, Shi Y. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2013; 50: 371-6.
54. Wolfs TG, Jellema RK, Turrisi G, Becucci E, Buonocore G, Kramer BW. Inflammation-induced immune suppression of the fetus: a potential link between chorioamnionitis and postnatal early onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 1: 8-11.
55. Marrero Rodríguez H, Quintero Salcedo S, Blanco Zambrano GL, Duarte Grandales S. Situación de la sepsis intrahospitalaria: subregistro e incumplimiento de las normas higienicosanitarias establecidas. *MEDISAN* [Internet]. 2013 Mar [citado 4 Mar 2015]; 17(3):462-468. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000300006&lng=es.
56. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, editor. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Melbourne, VIC: ElsevierHealthSciences; 2010. p. 835-90.
57. Weinberg GA, D'Angio CT. Laboratory Aids for diagnosis of neonatal sepsis. En: Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, editor. *Diseases of the fetus and newborn*. 7 th ed. Melbourne, VIC: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 1223-35.

58. Rodríguez Heredia O, Iglesias NJ, Tejeda Fuentes A, Rodríguez Heredia O. Intervención educativa sobre infección intrahospitalaria. AMC [Internet]. 2010 Abr [citado 4 Mar 2015]; 14(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000200006&lng=es.
59. Londono AL, Ardila M, Ossa D. Epidemiología de la infección asociada a catéter venoso central. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2011 Dic [citado 4 Mar 2015];82(6):493-501. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000600003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000600003>.
60. Letti Müller AL, Barrios Pde M, Kliemann LM, Valério EG, Gasnier R, Magalhães JA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36:26-31.

ANEXOS

Anexo 1

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ he sido informado acerca de la importancia de esta investigación, así como de la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales serán utilizados sólo con fines de la misma, por lo que firmo mi conformidad para que mi hijo forme parte de dicha investigación.

Firma de los padres

Firma del Investigador

Anexo 2

Registro de datos.

Datos de la madre:

- 1- Nombre:
- 2- Edad:
- 3- HC:
- 4- Infecciones durante el embarazo:
 - ____ Infección Urinaria (1)
 - ____ Infección vaginal (2)
 - ____ Otras infecciones (3)
- 5- Ruptura prematura de membranas:
 - ____ Menos de 12 horas (1)
 - ____ 12 o más horas (2).
- 6- Características del líquido amniótico:
 - ____ Sin alteraciones (1)
 - ____ Caliente (2)
 - ____ Fétido (3)
 - ____ Meconial (4)
- 7- Fiebre intraparto:
 - ____ Si (1)
 - ____ No (2)
- 8- Tipo de parto:
 - ____ Eutócico (1)
 - ____ Cesárea (2)
 - ____ Instrumentado (3)

Datos del recién nacido:

- 1- Nombre:
- 2- HC:

3- Sexo:

___ F (1)

___ M (2)

5- Peso:

___ Menos de 1500 (1)

___ 1500 a 2499 (2)

___ 2500 a 4000 (3)

___ Más de 4000 (4)

6- Edad gestacional:

___ Menos de 30 semanas (1)

___ 30 a 36.6 semanas (2)

___ 37 y más (3)

7- Intubación endotraqueal:

___ Si (1)

___ No (2)

8- Ventilación Mecánica:

___ Si (1)

___ No (2)

9- Cateterismo venoso:

___ Si (1)

___ No (2)

10-Sonda nasogástrica:

___ Si (1)

___ No (2)

11-Oxigenoterapia:

___ Si (1)

___ No (2)

12- Intervención quirúrgica:

___ Si (1)

___ No (2)

13- Pleurotomías:

_____ Si (1)

_____ No (2)

14- Punciones venosas:

_____ Si (1)

_____ No (2)

15- Tomas de muestra sanguínea para exámenes de laboratorio:

_____ Si (1)

_____ No (2)

16- Perfil de sepsis:

_____ Positivo (1)

_____ Negativo (2)

Anexo 3

Prematuridad

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
-----	-----	-----	
Expuestos	39	18	57
No expuestos		16	37
-----	-----	-----	53
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
-----	-----	-----	-----
Proporción de casos expuestos	0.709091	-	-
Proporción de controles expuestos	0.327273	-	-
Odds ratio			

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0.0001
Bilateral	0.0001

Anexo 4

Fiebre

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
Expuestos	7	1	8
No expuestos		48	54
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
Proporción de casos expuestos	0.127273	-	-
Proporción de controles expuestos	0.018182	-	-
Odds ratio	7.875000	1.934854	66.337211 (Woolf)
	1.201608	-	(Cornfield)
Fracción atribuible en expuestos	0.873016	-0.069685	0.984926
Fracción atribuible poblacional	0.111111	0.010586	0.201423

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	4.8529	0.0276
Corrección de Yates	3.3701	0.0664

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0.0302
Bilateral	0.0604

Anexo 5

Infección vaginal

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
Expuestos	25	6	31
No expuestos		30	49
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
Proporción de casos expuestos	0.454545	-	-
Proporción de controles expuestos	0.109091	-	-
Odds ratio	6.805556	2.503189	18.502630 (Woolf)
	2.554437	18.004731	(Cornfield)
Fracción atribuible en expuestos	0.853061	0.600510	0.945954
Fracción atribuible poblacional	0.387755	0.207252	0.527159

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	16.21480	0.0001
Corrección de Yates	14.5529	0.0001

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0.0000
Bilateral	0.0001

Anexo 6

Intubación endotraqueal.

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
Expuestos	34	2	36
No expuestos		21	53
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
Proporción de casos expuestos	0.618182	-	-
Proporción de controles expuestos	0.036364	-	-
Odds ratio	42.904762	9.449850	194.798718 (Woolf)
	10.333449	-	(Cornfield)
Fracción atribuible en expuestos	0.976693	0.894178	0.994866
Fracción atribuible poblacional	0.603774	0.443226	0.718027

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	42.28230.0000	
Corrección de Yates	39.6809	0.0000

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0.0000
Bilateral	0.0000

Anexo 7

Ventilación mecánica.

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
Expuestos	33	2	35
No expuestos		22	53
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
Proporción de casos expuestos	0.600000	-	-
Proporción de controles expuestos	0.036364	-	-
Odds ratio	39.750000	8.769178	180.183648 (Woolf)
	9.594093	- (Cornfield)	
Fracción atribuible en expuestos	0.974843	0.885964	0.994450
Fracción atribuible poblacional	0.584906	0.423930	0.700899

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	40.2705	0.0000
Corrección de Yates	37.7143	0.0000

Prueba exacta de Fisher	Valor p
Unilateral	0.0000
Bilateral	0.0000

Anexo 8

Catéter umbilical

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
-----	-----	-----	-----
Expuestos	30	8	38
No expuestos		25	47
-----	-----	-----	-----
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
-----	-----	-----	-----
Proporción de casos expuestos	0.545455	-	-
Proporción de controles expuestos	0.145455	-	-
Odds ratio	7.050000	2.813807	17.663792 (Woolf)
	2.849342	17.370604	(Cornfield)
-----	-----	-----	-----
Fracción atribuible en expuestos	0.858156	0.644610	0.943387
Fracción atribuible poblacional	0.468085	0.275240	0.609618

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
-----	-----	-----
Sin corrección	19.4591	0.0000
Corrección de Yates	17.7303	0.0000

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0.0000
Bilateral	0.0000

Anexo 9

Tiempo de rotura de membranas. Factor protector

Tipo de estudio : Caso-control

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Casos	Controles	Total
-----	-----	-----	-----
Expuestos	38	49	87
No expuestos		17	6
-----	-----	-----	-----
Total	55	55	110

Estimación	IC(95.0%)		
-----	-----	-----	-----
Proporción de casos expuestos	0.690909	-	-
Proporción de controles expuestos	0.890909	-	-
Odds ratio	0.273709	0.098443	0.761022 (Woolf)
	0.101438	0.743424	(Cornfield)
-----	-----	-----	-----
Fracción prevenida en expuestos	0.726291	0.238978	0.901557
Fracción prevenida poblacional	0.520206	-0.125203	0.795413

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
-----	-----	-----
Sin corrección	6.6517	0.0099
Corrección de Yates	5.4973	0.0190

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0.0089
Bilateral	0.0178

Anexo 10

Distribución de factores de riesgo de la sepsis neonatal.

Factor de Riesgo	Casos		Controles		X^2	P	OR	IC (95%)
	No	%	No	%				
PREMATURIDAD	39	70,9	18	32,7	16.0576	0.0001	5.010417	2.229299 - 11.261063
FIEBRE	7	12,7	1	1,8	4.8529	0.0276	7.875000	0.934854 - 66.337211
INFECCION VAGINAL	25	45,5	6	10,9	16.2148	0.0001	6.805556	2.503189 - 18.502630

Anexo 11

Distribución de factores protectores en la sepsis de inicio precoz.

Factor protector	Casos		Controles		χ^2	P	OR	IC (95%)
	No	%	No	%				
TRM (horas)	38	69,1	49	89,1	6.6517	0.0099	0.273709	0.098443-0.761022