

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



TESIS:

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS INTRAHOSPITALARIA EN
RECIÉN NACIDOS PRE TÉRMINO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE
CAJAMARCA EN EL PERIODO ENERO A OCTUBRE DE 2017.”**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MEDICO CIRUJANO

**PRESENTADO POR EL BACHILLER:
JHONATAN ALEXANDER BECERRA DÍAZ**

**ASESOR:
M.C. VÍCTOR CAMPOS TEJADA**

**Cajamarca, Perú
2018**

*DEDICO ESTE TRABAJO CON AMOR Y GRATITUD A MI MADRE,
MARÍA ELENA, POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL A LO LARGO
DE TODA MI CARRERA.*

AGRADECIMIENTO:

A Dios, a Mis padres Jesús y María Elena, por la motivación y apoyo incondicional en todo momento. A mi asesor de Tesis por la paciencia y experiencia que fueron claves en el desarrollo del presente estudios.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I.....	7
1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS	7
1.1.DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3.JUSTIFICACIÓN	9
1.4.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	10
CAPITULO II:.....	12
2. MARCO TEORICO.....	12
2.1.ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	12
2.2. BASES TEÓRICAS	15
CAPITULO III.....	30
3. LA HIPÓTESIS:.....	30
3.1 Formulación de Hipótesis	30
3.2.Definición de variables.....	33
CAPÍTULO IV:	39
4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	39
4.1.Tipo de estudio y diseño de investigación	39
4.2.Técnicas de muestreo	39
4.3 Criterios de Selección.....	44
4.4 Procesamiento y análisis de la información.....	43
CAPITULO V.....	45
5. RESULTADOS	45
CAPITULO VI.....	57
6. DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES:	63
RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS.....	67
ANEXOS (TABLAS, GRÁFICAS, ETC.).....	70

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de muerte y complicaciones, en menores de 1 mes de vida y de una de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales. **Objetivos:** Determinar factores de riesgo de sepsis de origen intrahospitalario en pacientes prematuros de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca. **Materiales y métodos:** estudio analítico, retrospectivo, observacional, de casos y controles. La población de estudio fueron recién nacidos prematuros con diagnóstico de sepsis intrahospitalaria ingresados a la Unidad de cuidados intensivos neonatales. **Resultados:** De un total de 66 pacientes, 22 casos y 44 controles. El 54.5% de los casos y 43.9 % controles fueron de sexo femenino. El 59.3% de los casos y el 81.8% controles presentaron EMH, el 36.4 % de los casos y el 13.6% controles presentaron NEC. El 68,2% de los casos y el 31,8% de controles fueron usuarios de CVC. El 36.4% de los casos y el 9.1% de controles fueron portadores de PICC por más de 7 días. EL 45.5% de casos y 15.9% controles, fueron portadores de CVC por más de 7 días; El 45.5 % de casos y 9.1 % de controles fueron usuarios de catéter umbilical por al menos 7 días. El 27.3% de casos y 6.8% de controles tuvieron al menos una cirugía. El 36.4% de los casos y el 18.2% de controles fueron portadores de CPAP por más de 7 días. El 40% de los casos y 6.8% de controles requirieron VM por más de 7 días. El 68.2% de los casos y el 36.4 de Controles, tuvieron una estancia prolongada. Los microorganismos aislados en hemocultivo, fueron Klebsiella Pneumoniae en un 18.2% y Staphylococcus Coagulasa negativo en igual porcentaje. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron Hipoactividad (77.3%), fiebre (63.6 %) y Taquipnea (50%). **Conclusiones:** Los principales factores de riesgo hallados fueron: Bajo peso al nacer (OR = 3.3, IC = 1, 6 - 9.8), desarrollo de Enterocolitis necrotizante (OR = 3.6, IC = 1,06 -12.3), uso de medidas invasivas como catéter venoso central (OR=5 ; IC 1,53 – 13,78), cirugías previas (OR = 5; IC= 1.14 – 23), apoyo ventilatorio por más de 7 días: CPAP (OR = 6; IC = 1.48 – 21.9) y VM OR=9.5 (IC =2.22 – 40.25) y estancia hospitalaria Prolongada (OR= 4; IC = (1.26 – 11.1).

Palabras clave: Sepsis, Neonatos Pretérmino, Factores de riesgo, Estudios de Casos y Controles

ABSTRACT

Introduction: Objective: Neonatal sepsis is one of the main causes of death and complications, in children under 1 month of age and one of the main causes of admission to the neonatal intensive care unit. **Materials and methods:** Analytical, retrospective, observational, case and control study. The population of premature new born with a diagnosis of intra hospital sepsis admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. **Materials and methods:** retrospective, observational, analytical study of cases and controls. The study population were new born preterm with diagnosis of hospital-acquired sepsis admitted to the neonatal intensive care unit. **Results:** A total of 66 patients, 22 cases and 44 controls were analysed. 54.5% of cases and the 43.9% of controls were female. 59.3% of the cases and the 81.8% controls submitted EMH, 36.4% of cases and 13.6% controls presented NEC. The 68.2% and 31.8% of controls were users of CVC. 36.4% of the cases and the 9.1% of controls were carriers of PICC for more than 7 days. THE 45.5% of cases and 15.9% controls, were carriers of CVC for more than 7 days; The 45.5% of cases and 9.1% of controls were users of umbilical catheter for at least 7 days. 27.3% of cases and 6.8% of controls had at least one surgery. 36.4% of cases and 18.2% of controls were carriers of CPAP for more than 7 days. 40% of the cases and 6.8% of controls required VM for more than 7 days. The 68.2% of the cases and controls 36.4, had an extended stay. The microorganisms isolated from blood culture, were Klebsiella Pneumoniae in an 18.2% and Staphylococcus Coagulasa negative in equal percentage. The most frequent clinical manifestations were Hypoactivity (77.3%), fever (63.6%) and tachypnea (50%). **Conclusions:** The main risk factors found were: Low birth weight (OR = 3.3, CI = 1, 6 - 9.8), development of necrotizing enterocolitis (OR = 3.6, CI = 1.06 -12.3), use of invasive measures such as catheter central venous (OR = 5, CI 1.53 - 13.78), previous surgeries (OR = 5, CI = 1.14 - 23), ventilatory support for more than 7 days: CPAP (OR = 6, CI = 1 , 48 - 21.9) and VM OR = 9.5 (CI = 2.22 - 40.25) and Prolonged hospital stay (OR = 4, CI = (1.26 - 11.1)).

Key Words: Preterm Neonates, Sepsis, Case Studies and Controls, Risk Factors.

INTRODUCCIÓN

La sepsis Intrahospitalaria, actualmente representa un reto diagnóstico y terapéutico en las Unidades de Neonatología, debido a que se atiende a recién nacidos cada vez más inmaduros, quienes además de presentar enfermedades propias de su prematuridad, son más vulnerables a las infecciones obtenidas del entorno hospitalario o del uso de procedimientos médicos invasivos (1)

La Organización Mundial de la Salud calcula que en todo el mundo fallecen alrededor de 5 millones de recién nacidos al año, el 30 al 40% de estos fallecimientos están relacionados a infecciones. (4)

El diagnóstico de sepsis neonatal Intrahospitalaria solo puede establecerse mediante un hemocultivo positivo, siendo *Staphylococcus coagulasa-negativos*, una de las bacterias que representa el agente etiológico más comunes (3), sin embargo, a pesar de tener sepsis clínicamente manifiesta, la poca sensibilidad de la prueba no da resultado positivo en la mayoría de casos, es por ello que se usa estrategias en base a los factores de riesgo maternos y neonatales para mejorar capacidad predictiva ante la sospecha de sepsis neonatal. (2)

Los factores de riesgo de las infecciones intrahospitalarias en el recién nacido, han sido estudiados e identificados en varios estudios previos; sin embargo en cada hospital de los diferentes países y aún en cada unidad neonatológica dentro de una misma región, es posible encontrar diferentes factores de riesgo o una prevalencia diferente de los mismos. (2)

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS

1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La mortalidad neonatal es el indicador que se usa para determinar el riesgo de fallecer o las expectativas de sobrevivencia de los recién nacidos en un país o región o determinada población atendida en un centro perinatal. (4)

La Organización Mundial de Salud (OMS) define la mortalidad neonatal como la muerte producida entre el nacimiento (niño que después de la expulsión completa de la madre, independientemente de la edad gestacional) hasta los 28 días de vida. Comprende la mortalidad neonatal precoz hasta los siete días de vida y la tardía de siete a 28 días (5)

Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos

Según la OMS; aproximadamente el 45% de las muertes de menores de cinco años se produce durante el periodo neonatal, siendo las principales causas los partos prematuros, asfixias durante el parto e infecciones. (2)

En América Latina se registran aproximadamente 106 mil defunciones neonatales anualmente. Esta situación también se observa en nuestro país, donde la mortalidad neonatal se ha configurado como una preocupación creciente para la salud pública del país al pasar a ser el principal componente de la mortalidad infantil debido a la reducción más acentuada de la mortalidad pos neonatal. (6)

La infección intrahospitalaria neonatal es un síndrome clínico caracterizado por una reacción inflamatoria con signos focales o sistémicos de infección, acompañado de un agente causal, ya sea microorganismos patógenos o toxinas de los mismos, que manifiesta su clínica después de las 72 horas de vida. (7)

La sepsis neonatal, constituye un problema de salud pública, con un elevado costo económico, social y familiar, representando además la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (8)

Los neonatos, particularmente los prematuros, son susceptibles a infectarse debido a la inmadurez inmunológica, sin embargo la interacción entre diversos factores de riesgo como peso al nacer, la estancia hospitalaria, los procedimientos invasivos, terapias antibióticas y su propia prematuridad, modifican notablemente la epidemiología de las infecciones nosocomiales, incluyendo la susceptibilidad a agentes tradicionalmente inocuos. (7).

Se estima que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1,000 nacidos vivos contraen una infección; y, la incidencia de recién nacidos internados en unidades de terapia intensiva neonatal es de 18 a 30% (6)

Los factores de riesgo de las infecciones nosocomiales en el neonato han sido muy bien estudiados e identificados en general desde hace tiempo; sin embargo en cada hospital de los diferentes países y aún en diferentes hospitales dentro del país, es posible encontrar que la prevalencia de cada uno de estos factores son diferentes.

La Infección Nosocomial representa un desafío creciente en las Unidades de Neonatología, un problema siempre presente que lejos de haber sido

solucionado o paliado, ha ido aumentando y haciéndose más complejo. Por un lado, se atiende a niños cada vez más inmaduros que son especialmente vulnerables a los gérmenes, y por otro lado, se utilizan procedimientos tecnológicos avanzados, que son en muchas ocasiones nuevas fuentes de entrada para las infecciones. (1)

La Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, constituye una unidad joven en la que es necesario identificar los factores de riesgo que acompañan a la prematuridad en el desarrollo de sepsis, conocer los más frecuente y establecer medidas que permitan prevenir y disminuir la incidencia de infecciones.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a sepsis intrahospitalaria en recién nacidos pre-término en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales del Hospital Regional de Cajamarca en el periodo enero a octubre de 2017?

1.3. JUSTIFICACIÓN

El aumento de la supervivencia de recién nacidos prematuros en los últimos años está relacionado directamente al avance científico, la implementación tecnológica y las nueva terapias establecidas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, sin embargo dicho logro a condicionado la aparición nuevas necesidades y factores de riesgos, como la estancia prolongada en

unidad de cuidados intensivos y los procedimientos invasivos, los cuales están relacionados directamente con infecciones y sepsis intrahospitalaria.

Actualmente en la Unidad de cuidados Intensivos nuestro hospital, los médicos pediatras y neonatologos luchan constantemente con la sepsis de origen nosocomial, sin embargo para enfrentarla es necesario realizar un análisis de los posibles Factores de riesgo, a fin de prevenirlos y lograr una terapéutica adecuada.

En este sentido este estudio documentara e identificara los factores de riesgo asociados a la sepsis de origen intrahospitalario en pacientes prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Cajamarca, de tal manera que permita generar información confiable que logre el diseño y la implementación de estrategias de prevención y manejo oportuno de los casos.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los factores de riesgo de sepsis de origen intrahospitalario en pacientes prematuros de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar pacientes neonatos prematuros con diagnóstico de sepsis intrahospitalaria, de enero de 2017 a Octubre de 2017, Hospitalizados

en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

- Identificar los factores de riesgo más frecuentes en pacientes prematuros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Describir los factores de riesgo intrínsecos: peso al nacer, edad gestacional y patologías maternas asociadas en los pacientes con diagnóstico de infección nosocomial.
- Describir los factores de riesgo extrínsecos como Catéter venoso periférico, central o umbilical, nutrición parenteral, uso de apoyo ventilatorio, transfusiones sanguíneas y cirugías en pacientes prematuros.
- Describir las principales manifestaciones clínicas observadas en pacientes pre término con diagnóstico de Sepsis neonatal tardía, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Determinar los principales agentes causales de Sepsis intrahospitalaria en Pacientes pre-termino, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

CAPITULO II:

2. MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Gutiérrez V. y col (2005) evaluaron factores de riesgo para sepsis neonatal, entre ellos la rotura prematura de membranas, corioamnionitis, tipo de nacimiento, edad gestacional, infecciones maternas del ultimo trimestre, uso de catéteres centrales, venosos y arteriales. Concluyendo que solo el Apgar menor de 7 a los 5 minutos fue factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal (P=0.035). (9)

Castillo-Chávez RL, Gómez-Fernández YM, realizaron un estudio con 1228 pacientes con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en recién nacidos hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital de Apoyo de Barranca de Enero a Agosto del 2011" (10). Encontrando que el antecedente de RPM, el APGAR menor de 7 a los 5 minutos, el APGAR menor de 5 al minuto, la prematuridad, RPM > 18 horas, peso al nacer menor a 2500g y temperatura materna mayor 38°C , se comportaron como factores de riesgo para de sepsis neonatal.

Hidalgo (11) en 2011 realizaron un estudio de casos y controles, compararon los factores obstétricos de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal, con los siguientes hallazgos: RPM estuvo presente en el 33% de los casos y solo en 11.5% de los controles (OR: 3.7) , infección de vías urinarias en el 18.5% de los casos y en 7.7% de los controles (OR 2.7), parto pre término en el 46.2% de los casos y en el 5.4% de controles (OR 15.4), todos ellos fueron factores de significancia estadística.

Feitas et al (2012), reportó una incidencia de sepsis neonatal tardía de 57.6% en recién nacidos con peso <1000g, de 44.2% con 1001 - 1499g, de 15.2% con 1500 - 2499g y de 5.6% con \geq 2500g de peso. (12)

Galhotra, et al, en 2015 realizaron un estudio con 257 neonatos con sospecha clínica de sepsis, obteniéndose que el 82.4% correspondían a sepsis temprana; de los cuales solo el 5% presentó al menos un cultivo positivo. El ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fue el principal factor de riesgo para desarrollo de Sepsis Nosocomial, esto debido al uso de catéteres centrales (85,5%), nutrición parenteral (81,3%) y la antibioterapia profiláctica (75%). Las principales manifestaciones clínicas fueron, hipotermia, dificultad respiratoria, la ictericia y la letargia (13).

Asimismo, en el Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer, La Paz Bolivia, analizaron 322 historias clínicas, donde encontraron que los factores de riesgo para sepsis neonatal temprana fueron: edad gestacional pre término (OR 5.47, IC 95% 2.14-14.83), el bajo peso al nacer (OR 3.09, IC 95% 1.55-6.16), la ruptura prematura de membranas (OR 3.87, IC 95% 2.06-7.32), la infección de vías urinarias (OR 3.21, IC 95% 1.49- 6.89) y la corioamnionitis (OR 4.69, IC 95% 1.0521.63). Así mismo, la utilización de vía central (OR 5.41, IC 95% 2.57-11.4) y ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.6-6.66) fueron factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal tardía. Este estudio demostró que la sepsis es una causa de mortalidad neonatal y que la presencia de sepsis está determinada por factores de riesgo, que una vez reconocidos pueden ser tratados y prevenidos (14)

Por otro lado, Perlman, et al (15) relacionó la disminución de 100g en el peso al nacer, con el desarrollo de sepsis, confiriéndoles un riesgo adicional del

9,0% (95% IC: 1.07-1.11); además los neonatos con catéter tienen un riesgo 9,3 veces mayor de sepsis en relación a los niños sin catéter (95% IC: 5,87-14,77). Los factores de riesgo asociados a sepsis tardía, fueron: el ingreso a la UCIN, estancia hospitalaria prolongada, uso de catéteres centrales (percutáneos, umbilicales), nutrición parenteral, ventilación mecánica, CPAP, uso de sonda vesical, y otros procedimientos invasivos. (16)

En el estudio de Bizzarro y colaboradores (17), en 2011, dividieron a los factores asociados con sepsis tardía en: factores asociados a variables intrahospitalarias y factores asociados a antecedentes maternos y perinatales. Concluyendo que estos últimos no tuvieron relacionados con la sepsis tardía, pero fueron considerados como factores de riesgo para sepsis temprana; sin embargo el uso y la duración de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral total y ventilación mecánica fueron los principales factores relacionados con el desarrollo de sepsis neonatal intrahospitalaria.

2.2 BASES TEÓRICAS

SEPSIS NEONATAL

Definición:

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de compromiso circulatorio causado por la invasión del torrente sanguíneo de bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP < 1.500 g) (18)

No existe consenso en la definición de esta entidad, pues varía entre médicos e instituciones. En el 2005, por consenso internacional, se modificaron los criterios de SIRS para pacientes pediátricos y neonatales, definiéndose esta como SIRS como resultado de una infección probable o probada. (19)

Actualmente la definición y criterios de sepsis se han sido modificados en adultos, sin embargo no existe aún un consenso para diagnóstico de sepsis en neonatos (20), sin embargo los criterios de diagnóstico para sepsis neonatal deben consistir en la demostración de infección de un recién nacido acompañado de un cuadro generalizado grave en el que se descarta o es poco probable una explicación no infecciosa para las alteraciones fisiopatológicas existentes. (21)

EPIDEMIOLOGIA:

La sepsis neonatal constituye un problema para la salud pública; en América Latina, se estima una tasa aproximada de 5.1 por 1000 neonatos (22); en Perú, en el 2013, 4% de las muertes en menores de 5 años se debieron a esta enfermedad. (6)

La incidencia de sepsis neonatal varía entre las diferentes áreas geográficas, siendo 3 a 20 veces mayor en los países en desarrollo. La más alta incidencia se registra en África y Asia (23-38 / 1000 nacidos vivos) y la más baja, en países como los EE.UU. y Australia (1,5-3,5 / 1000 nacidos vivos). En América del Sur y el Caribe, su incidencia oscila entre 3,5 y 8,9 / 1.000 nacidos vivos (23) . Con respecto a los pacientes internados en unidades de terapia intensiva neonatal la incidencia varía de 18 a 30%, de acuerdo a las características de cada unidad de tratamiento (infraestructura y recursos humanos), características propias del recién nacido (edad gestacional y el peso al nacer) y los métodos de prevención y diagnóstico disponibles (24)

En el servicio de neonatología del Instituto Materno Perinatal en Lima – Perú, muestran como una de las principales causas de morbilidad a la sepsis neonatal temprana, la cual está relacionada con la presencia de factores asociados a antecedentes materno-perinatales y socioeconómicos. Representando así el 36,2% de todos los egresos en Neonatología en el año 2012. (21)

FISIOPATOLOGÍA

Los recién nacidos pretérmino presentan un sistema inmunes que presenta varias vulnerabilidades debido a su inmadurez, lo que determina una

respuesta inadecuada que facilita la entrada de bacterias y microorganismos infecciosos. Los mecanismos elementales de inflamación son similares a los descritos en el adulto; en el prematuro la capacidad para mantener el proceso inflamatorio localizado se pierde con facilidad y las citosinas actúan rápidamente como un factor endocrino, originando así, un respuesta sistémica.

A continuación detallaremos el mecanismo de acción del sistema inmunitario en los neonatos:

Inmunidad celular:

Los polimorfo nucleares neutrófilos (PMN) de los recién nacidos, vitales para la eliminación efectiva de las bacterias; son ineficientes en quimiotaxis y capacidad de destrucción bacteriana. La disminución de la adherencia a las capas endoteliales de los vasos sanguíneos reducen su capacidad migratoria hacia otros tejidos; también son menos deformables, por lo tanto menos hábiles para moverse y alcanzar el sitio de inflamación e infección.

Los cambios originados en los neutrófilos, y la pobre respuesta de estos, vuelven a los neonatos propensos a padecer infecciones. Con respecto a los monocitos, esto se encuentran en similar concentración que en los adultos, sin embargo su actividad esta disminuida.

El número absoluto de macrófagos esta disminuido en los pulmones al igual que el hígado y en el bazo, por lo tanto la producción por estos están disminuidos, lo que se puede asociar con la correspondiente disminución en la producción de células T, las cuales representan una población inmadura que no proliferan como lo hacen las células T adultas cuando son activadas;

y no producen citoquinas efectivas que asistan la estimulación de células B y la diferenciación y proliferación de los granulocitos y monocitos.

A pesar de que el recién nacido, cuenta con todas las células que componen el sistema de inmunidad celular, estas aun no son lo suficientemente maduras para poder defenderlo de las amenazas por parte de los microorganismos, presentes en el medio; lo que lo hace más susceptible a padecer sepsis.

Las células T de memoria son deficientes, y las células natural killer (Nk) son encontradas en poca cantidad en la sangre periférica de los neonatos, las cuales son funcionalmente inmaduras.

Inmunidad humoral

El feto tiene inmunoglobulinas preformadas, principalmente adquiridas a través de transferencia placentaria no específica de la madre. La habilidad del neonato para generar inmunoglobulinas en respuesta a la estimulación antigénica está intacta, sin embargo, la magnitud de la respuesta esta inicialmente disminuida y aumenta rápidamente a mayor edad posnatal.

El feto se encuentra protegido y aislado del medio externo, gracias a las membranas ovulares, por lo que no presenta contacto con antígenos que promuevan la formación de inmunoglobulinas para la defensa inmunológica. Por tal motivo el parto vaginal representa el primer contacto con bacterias y microorganismos en canal del parto. La respuesta inmune en este momento no será la más rápida o eficiente, sin embargo esta ira mejorando con el paso de los días.

El neonato presenta niveles bajos de inmunoglobulina M al momento de nacer, a menos que haya estado expuesto a infección intra uterina, como

corioamnionitis. La inmunoglobulina G (IgG) y la inmunoglobulina E (IgE) se pueden encontrar solo trazas en el cordón umbilical al momento del parto, y la inmunoglobulina A (IgA) la puede recibir de la leche materna pero no secreta hasta la segunda a quinta semana de vida.

La concentración de varios componentes del sistema de complemento varía ampliamente entre los neonatos; algunos tienen niveles de complemento comparables con el adulto, sin embargo estos presentan actividad deficiente. La actividad completa del sistema del complemento no se alcanza hasta que los niños tienen 6 a 10 meses de edad.

Función de barrera

Las barreras físicas y químicas del cuerpo están presentes al nacer pero son funcionalmente deficientes. La piel y las membranas mucosas se lesionan con facilidad.

Esto es debido a que el neonato durante su formación, está en un medio muy seguro, sin agresiones externas, por lo que no desarrolla completamente los mecanismos de defensa. Siendo estos inmaduros al momento del nacimiento y durante los primeros días de vida. Todo lo mencionado anteriormente explica que el neonato sea tan susceptible a las infecciones, la presencia de microbios o sus componentes tóxicos en la sangre circulante representan factores decisivos para la septicemia neonatal.

Los microorganismos invaden el torrente sanguíneo por distintas vías; transplacentaria durante una bacteriemia materna, por exposición de líquido contaminado por rotura prematura de membrana, por contacto con secreciones vaginales contaminadas con gérmenes colonizadores del área

genitorrectal materna; posterior al parto es colonizado por un gran número de bacterias nosocomiales adquiridos por las manos del personal hospitalario o al realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos.

Al entrar a la circulación, el agente patógeno activa una serie de cascadas de reacción, tanto celular como humoral, originando así respuestas que se traducen en la aparición de signos clínicos inespecíficos de sepsis. La expresión de la respuesta originada por el sistema inmune ante la presencia de microorganismos, es lo que determina la expresión y la gravedad del proceso infeccioso.

CLASIFICACION:

La sepsis neonatal puede clasificarse como de inicio temprano y tardío.

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

Por lo general, la sepsis de inicio temprano se debe a microorganismos adquiridos al momento del parto y por lo general pertenecen a la madre, siendo parte de la flora normal o patógena. En la sepsis temprana, los síntomas se presentan por lo general dentro de las primeras 6 horas y antes del tercer día.

La colonización del recién nacido, por agentes patógenos está determinado por la densidad del inóculo determina el riesgo de enfermedad invasiva y por tanto de sepsis de inicio temprano. Estudios indican que sólo 1/100 de los

neonatos colonizados por EBG, presentan enfermedad invasiva, y más de la mitad de estos desarrollan clínica en las primeras 6 horas de vida.

Otros agentes involucrados en el desarrollo de sepsis, son bacilos entéricos gramnegativos, como *Klebsiella* sp y microorganismos Gram positivo como *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*, otros como estreptococos α -hemolíticos y estafilococos.

El tratamiento de se inicia ante la sospecha clínica, siendo la asociación de, ampicilina más un aminoglicósido el esquema empírico sugerido (25)

SEPSIS NEONATAL TARDÍA

Con manifestaciones clínicas pasadas las 72 horas de vida y refleja la transmisión horizontal de la comunidad o nosocomial. En pacientes Hospitalizados desde su nacimiento se debe netamente a microorganismos nosocomiales, motivo por el cual algunos autores la denominan también sepsis intrahospitalaria, nosocomial o asociada a cuidados hospitalarios. (28)

De acuerdo a la red neonatal del National Institute of Child Health and Human Development de los EE.UU. la incidencia de sepsis tardía en RNMBP es de 21%, valor diez veces superior a la incidencia de sepsis temprana; por otro lado, la mortalidad es tres veces mayor en aquellos RNMBP que presentan sepsis neonatal tardía comparados a aquellos que evolucionan sin sepsis (26)

Los gérmenes más frecuentemente aislados son los bacilos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* sp; sin embargo, los hemocultivos positivos para bacterias Gram positivas han

aumentado considerablemente en las últimas décadas, observándose presencia de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y enterococo, los cuales representan actualmente aproximadamente el 50% de los casos (27)

Actualmente se ha observado que los *Staphilococos Coagulasa negativo* son las bacterias más frecuentemente adquiridos en la unidad de cuidados intensivos neonatales, siendo *Staphilococcus Epidermidis* el más frecuente. Estos microorganismos afectan principalmente a RN con factores de riesgo como bajo y muy bajo peso al nacer, neonatos con estancias hospitalarias prolongadas y los que presentan mayor tiempo de exposición a técnicas invasivas como catéteres venosos, arteriales o apoyo ventilatorio. (28)

La profilaxis antibiótica materna durante el parto contra EGB ha reducido significativamente la tasa de sepsis temprana, sin embargo, la sepsis de inicio tardío por dicha bacteria, no se ha visto alterada, lo que apoya la teoría de que la infección se da por contaminación ambiental después del parto. (27)

La participación de anaerobios, no está del todo clara, debido a la baja sensibilidad de hemocultivos. De la misma manera, las micosis sistémicas, por especies como *Candida sp*, deben ser tomadas en cuenta para el tratamiento adecuado de las sepsis intrahospitalaria, sobre todo en pacientes de muy bajo peso al nacer. (29)

La inmadurez del sistema inmune propia del recién nacido lo hace especialmente susceptible a infecciones, las que tienden a diseminarse y generar cuadros clínicos graves (28)

La inmadurez inmunológica, es la causa principal de la deficiente actividad fagocítica, así como de la quimiotaxis alterada de los polimorfonucleares, con disminución notoria de las reservas de neutrófilos a nivel de la médula ósea y por tanto neutropenia, carencia de actividad en las células T, escasa capacidad de activación del complemento, pobre opsonización y escasos niveles de inmunoglobulina sérica IgG e IgM (29)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes están relacionadas con el sistema respiratorio. Los síntomas respiratorios varían desde taquípnea o quejido leve, hasta la insuficiencia respiratoria. Los signos observados en sepsis intrahospitalaria son inespecíficos, así podemos observar: irritabilidad, pobre succión, Hipoactividad, hipotermia, hipo e hiperglicemia, ictericia, cianosis, piel marmórea, anorexia, diarrea, vómitos, íleo paralítico, residuo gástrico, hipotonía, hipotensión, hemorragias, irritabilidad y convulsiones (30)

Para el diagnóstico de sepsis neonatal intrahospitalaria se necesita una exploración completa del paciente, teniendo en cuenta los antecedentes materno perinatales, la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. La regla diagnóstica de oro o "Patrón de Oro" para diagnóstico es el cultivo del microorganismo de la sangre; pero los hemocultivos tienen un poco sensibilidad en neonatos, debido a su bajo grado de bacteriemia neonatal, volúmenes inadecuados y pequeños de inoculación y la administración de antibiótico profilaxis; otra desventaja, lo constituye la demora de resultado, pues debe esperarse al menos 24 a 72 horas y es negativo en muchos casos, incluso presentando un cuadro clínico claro de sepsis (31). Se pueden realizar otro tipo exámenes

complementarios, como el hemograma buscando leucocitosis o leucopenia, la relación de neutrófilos inmaduros versus los totales (relación I/T); proteína C reactiva, procalcitonina, etc. (30)

En muchos casos, la antibioticoterapia empírica se inicia en neonatos con manifestaciones clínicas sugerentes de sepsis; sin embargo, los signos poco específicos se dan también en muchos niños que no la tienen. Por tanto, el sobreuso de antimicrobianos es una situación frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, originando un ambiente ideal para la resistencia bacteriana. (32)

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para sepsis neonatal, son múltiples y diversos así, los factores netamente neonatales, como prematuridad, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y RCIU. (33); factores asociados con patologías maternas, como desnutrición materna, bajo status socioeconómico, RPM, corioamnionitis, ITU en el tercer trimestre y fiebre, y factores relacionados con el parto, como, el líquido amniótico meconial, el período expulsivo prolongado y la contaminación de las mucosas neonatales con heces maternas (34)

Los factores del riesgo predisponentes implicados en la sepsis neonatal reflejan el stress y la enfermedad del feto al nacer, al igual que el ambiente intrauterino peligroso experimentado por el feto previo al nacimiento, a continuación se nombran los principales. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de Riesgo para desarrollar sepsis Neonatal:

FACTORES DE RIESGO PARA DESRROLLAR SEPSIS NEONATAL
Prematuridad
Bajo Peso al Nacer
Puntuación Baja de Apgar
Ruptura Prematura y prolongada de membranas en recién nacidos pre término
Evidencia de Corioamnionitis
Colonización vaginal o Bacteriuria por Streptococcus del Grupo B

Fuente: Gaitán CA, Longgi G. Riesgo de sepsis en recién nacidos a término con antecedente de ruptura de membranas ovulares. Hemeroteca Universidad Nacional de Colombia 2014.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Los microorganismo más frecuentemente encontrados en hemocultivo positivos de pacientes con clínica de sepsis son principalmente el Streptococcus de grupo B (SGB) y la Escherichia coli, sin embargo, esto varia de país en país, dependiendo de la región e incluso de la Unidad Neonatológica, así, se puede encontrar otros patógenos asociados como Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Enterococcus spp., Enterobacter spp., Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Serratia spp. Y Staphylococcus epidermidis (32)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La observación y vigilancia clínicas hacen parte de los pilares fundamentales en el enfoque y manejo de los recién nacidos con riesgo de sepsis; la gran mayoría de los síntomas (90%) se presenta en las primeras 48 horas, el 85% en las primeras

Los síntomas y signos son inespecíficos, y requieren de un alto índice de sospecha y una vigilancia clínica, con el motivo de relacionar los hallazgos clínicamente evidentes, con las alteraciones de encontradas en exámenes auxiliares, con el motivo de tomar una decisión terapéutica certera y oportuna.

De esta manera, es conveniente agrupar los signos y hallazgos clínicos, en relación a la frecuencia en la que se presentan, sin embargo es importante recalcar que estos varían según la edad gestacional, localización del foco séptico y gravedad de la infección.

1. Respiratorios: signos de dificultad respiratoria, desaturación, apnea o cianosis de causa no cardiogénica.
2. Gastrointestinales: intolerancia a la vía oral (vómito o poca aceptación).
3. Cardiovasculares: taquicardia, descartando otras causas; mala perfusión; hipotensión.
4. Alteraciones de la termorregulación: fiebre o hipotermia.
5. Neurológicos: irritabilidad, somnolencia, convulsiones.
6. Metabólicos: hipoglucemia o hiperglucemia, además de evidencia de ictericia, mal aspecto general o simplemente “no se ve bien”.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de esta enfermedad no es sencillo, debido a la poca especificidad tanto de los hemocultivos, como de los signos clínicos, ya que muchos de ellos pueden encontrarse incluso como manifestaciones de entidades no infecciosas (33), por tanto para lograr un diagnóstico certero, es necesario realizar un análisis minucioso de la los antecedentes maternos, las patologías crónicas de

la madre, así como las alteraciones perinatales, y el contacto con factores ambientales o procedimientos invasivos de diagnóstico o tratamiento, y relacionarlos con los resultados de laboratorio y la evolución de los mismos durante la estancia hospitalaria. (4)

Por tanto, el diagnóstico de sepsis neonatal se basa en la combinación y análisis de los datos obtenidos a partir de la Historia clínica, signos clínicos sugestivos de sepsis y uso de marcadores laboratoriales no específicos, como: el hemograma, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina y hemocultivos en primera instancia, evaluando en cada caso particular la indicación de cultivo de líquido cefalorraquídeo y urocultivo.

A continuación se describe de manera concisa, los exámenes laboratoriales usados con mayor frecuencia:

Hemograma: el conteo de glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrófilos y la relación entre inmaduros y totales (I/T).

Conteo plaquetario: la plaquetopenia es un hallazgo poco es muy sensible o específico, sin embargo, puede ser de gran ayuda al momento de tomar una decisión terapéutica

Hemocultivos: en los cuadros de sepsis neonatal, no siempre es posible aislar e identificar el agente causal. Este hecho está relacionado con la sensibilidad y especificidad de los hemocultivos; algunos factores, como la utilización de antibiótico profiláctico a la gestante y disminuyen la capacidad de identificar el germen causante en el paciente con sepsis.

Debido al bajo recuento de colonias que presentan los recién nacidos con sepsis (4), para lograr un inóculo adecuado se recomienda obtener una muestra mínima

de 1 mL de sangre, con lo que se obtendría una sensibilidad del 30 a 40%, la misma que puede aumentar hasta 80% si se obtiene 3 mL (35)

Los niveles de PCR aumentan aproximadamente a las 6 u 8 horas de la infección posterior a la liberación de la IL-6, con un pico a las 24 horas. PCR posee una sensibilidad de 41 a 96% y especificidad de 72 a 100% (36)

La procalcitonina: en los recién nacidos se ha reportado un aumento fisiológico de su concentración en las primeras 24 horas del nacimiento, y los niveles normales se obtienen alrededor de las 72 horas de vida (0,1-0,5 ng/ml). Estos niveles se pueden encontrar más elevados en presencia de infecciones bacterianas que durante un cuadro de etiología viral, y, más aún, también disminuyen rápidamente con la terapia adecuada. (37)

Las guías de manejo actual recomiendan el empleo de la procalcitonina en la detección de sepsis neonatal, esta es ligeramente más sensible que la PCR pero menos específica. (4) Se pueden encontrar niveles elevados en suero en cuadros clínicos no infecciosos (síndrome de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica, asfixia e hijo de madre diabética), lo que obliga al médico tratante a individualizar cada caso y no utilizar un resultado como único factor diagnóstico y determinante del tratamiento.

Para efectos prácticos, en un recién nacido, niveles de procalcitonina tomados después de las 48 horas < 0,5 mg/ml se relacionan con baja probabilidad de sepsis; valores entre 0,5 y 2 mg/ ml obligan al pediatra a evaluar cada caso de manera individual y a analizar antecedentes, clínica, y descartar otras patologías; valores de 2 mg/ml o más se relacionan con una alta probabilidad de sepsis (37)

Uroanálisis: no se recomienda en las primeras horas de vida (72 horas - SNT), dado que la mayoría de las infecciones del tracto urinario en esta población son secundarias a una siembra hematógena del riñón por bacteriemia; caso contrario sucede en los pacientes con sospecha de Sepsis neonatal, en los cuales este examen se debe incluir, y las muestras deben ser obtenidas por punción suprapúbica o sondaje uretral, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%. (4)

El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR): se recomienda únicamente cuando hay signos clínicos de sepsis o cuando cursan con bacteriemia. En el cuadro de sepsis tardía, no cabe duda de su realización, sobre todo si se asocian a signos clínicos, como letargia, irritabilidad o convulsiones.

Radiografía de tórax: su indicación suele estar determinada por la presencia de síntomas respiratorios.

Aspirados traqueales: pueden ser de gran valor si se obtienen inmediatamente después de la colocación del tubo endotraqueal. El aspirado traqueal no tiene ningún valor en la evaluación de la sepsis, si es que es tomado días después de la intubación.

TRATAMIENTO

La selección del esquema antibiótico empírico más adecuado para el manejo de la sepsis neonatal se establece con un análisis y vigilancia epidemiológica de los agentes etiológicos más probablemente involucrados. Aunque no hay estudios de ensayos clínicos aleatorios en favor de cualquier régimen antibiótico particular para el tratamiento de la presunta sepsis neonatal temprana, la combinación de ampicilina y un aminoglucósido, es el esquema más apropiado, y el más usado, ya

que cubre adecuadamente los organismos más comunes, como son el SGB y E. coli. (38) Si existe la sospecha meningitis, se debe reemplazar el aminoglucósido por cefotaxima de manera empírica. (39)

Debido al aumento de la prevalencia de patógenos productores de beta-lactamasas de espectro extendido, en el ámbito hospitalario, la utilización de meropenem está indicada si el paciente tiene factores de riesgo para infección por estos microorganismos, o se aísla en los cultivos (40)

Cuando hay aislamiento de microorganismos Gram positivos distintos, como S. aureus o Staphylococcus coagulasa negativos, los cuales son agentes frecuentes en sepsis neonatal intrahospitalaria, la vancomicina se debe iniciar empíricamente hasta que se conozca la susceptibilidad (37)

Si el organismo aislado es Candida albicans, fluconazol es el tratamiento alternativo eficaz; sin embargo, si existe antecedente de profilaxis con fluconazol, o hay compromiso del sistema nervioso central, la anfotericina B desoxicolato es el tratamiento empírico de elección. (41)

CAPITULO III

3. LA HIPÓTESIS:

3.1 Formulación de Hipótesis

3.1.1

H 1: Las Patologías Maternas asociadas, como preclamsia, ruptura prematura de membranas o corioamnionitis son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

H 0: Las Patologías Maternas asociadas, como preclamsia, ruptura prematura de membranas o corioamnionitis no son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.1.2

H 1: El sexo, el bajo peso al nacer, la edad gestacional, el tipo de parto, son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

H 0: El sexo, el bajo peso al nacer, la edad gestacional, el tipo de parto. no son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.1.3

H 1: La presencia de Patologías asociadas como Enfermedad de membrana hialina, Ictericia Neonatal Patológica y enterocolitis necrotizantes, son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

H 0: La presencia de Patologías asociadas como Enfermedad de membrana hialina, Ictericia Neonatal Patológica y enterocolitis necrotizantes, no son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.1.4

H 1: El uso de Catéter umbilical, catéter central, de Vía Periférica, nutrición parenteral, sonda vesical o sonda orogástrica son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

H 0: El uso de Catéter umbilical, catéter central, de Vía Periférica, nutrición parenteral, sonda vesical o sonda orogástrica no son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.1.5

H 1: La cirugía previa, las transfusiones Sanguíneas, el apoyo ventilatorio y la estancia hospitalaria prolongada, son factores de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

H 0: La cirugía previa, las transfusiones Sanguíneas, el apoyo ventilatorio y la estancia hospitalaria prolongada, no son factor de riesgo asociados con Sepsis intrahospitalaria en recién nacidos de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

3.1. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

A.- DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

- **Caso:** Paciente prematuro que durante su hospitalización en la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca, presento sepsis nosocomial.
- **Control:** Paciente prematuro que su hospitalización en la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca, presento sepsis nosocomial.
- **Factores de Riesgo:** circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. (42)
- **Sepsis neonatal tardía, intrahospitalaria o nosocomial:** Se define como el aislamiento de microorganismos patógenos en hemocultivo obtenido después de las 72 horas de vida, acompañado de signos clínicos de sepsis y/o exámenes de laboratorio anormales, además con tratamiento antibiótico obligatorio por lo menos durante siete días (32)

- **Recién nacido pre-termino:** aquellos nacidos entre 26 y las 36.6 semanas de gestación.
- **Bajo peso al nacer:** Recién nacido cuyo peso al nacer va de 1500 a 2499 gramos.
- **Muy Bajo peso al nacer:** Recién nacido cuyo peso al nacer menor a 1500 gramos.
- **Estancia hospitalaria prolongada:** mayor a 14 días de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales. (32)
- **Ventilación mecánica:** Sistema de ventilación artificial que sustituye la función respiratoria de los músculos inspiratorios hasta que el paciente pueda hacerlo por sí mismo (1)
- **CPAP:** modalidad de ventilación no invasiva que proporciona una presión positiva a la vía aérea facilitando la mecánica respiratoria del paciente (1)
- **Intubación endotraqueal:** Colocación de un tubo endotraqueal en la laringe usando un laringoscopio, para facilitar la ventilación y oxigenación (1)
- **Nutrición parenteral total:** Administración de soluciones nutritivas (lípidos, carbohidratos, vitaminas, proteínas, minerales) y energéticas artificiales por vía intravenosa (1)
- **vía endovenosa Central:** catéter introducido a través de vena yugular interna, femoral, basílica, subclavia o umbilical con un extremo situado habitualmente en una zona próxima al corazón, y el otro en el exterior del paciente por donde es posible la administración de cualquier líquido intravenoso o extracción de sangre

- **Catéter umbilical:** Cánula flexible de poliuretano o polietileno que se introduce en la vena y/o arteria umbilical para obtener muestras de sangre, administrar soluciones o medicamentos (32)
- **Catéter venoso periférico:** Cánula corta que permite la canalización de una vena superficial cuya finalidad es administrar tratamiento endovenoso poco agresivo y de corta duración (10)
- **Sonda orogástrica:** Sonda de polivinilo u otro material de determinado calibre que es introducido a través de la boca hasta el estómago para lavado o drenaje del contenido gástrico. (17)
- **Pre eclampsia:** edad gestacional mayor de 20 semanas, presión arterial mayor 140/90 mmHg. Presencia de proteínas en tira reactiva o muestra aislada de orina con 30 mg de proteínas. (8)
- **Corioamnionitis:** infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen. (8)
- **Rotura prematura de membranas:** trastorno que se produce en el embarazo cuando el saco amniótico se rompe más de una hora antes del inicio del trabajo de parto (10)
- **Infección urinaria en el tercer trimestre del embarazo:** existencia de gérmenes patógenos en la orina en una gestante a partir de la semana 27 de gestación (10)

B.- DIFERENCIACION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:	Características Epidemiológicas	Edad:
		Sexo
	Factores de riesgo intrínsecos:	Patologías Maternas asociadas: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Preclampsia • RPM • Corioamnionitis • ITU.
		Peso al nacer
		Edad Gestacional: <ul style="list-style-type: none"> • Extremadamente prematuro • Muy prematuro • Prematuro Tardío
	Factores de riesgo extrínsecos:	Uso de Catéter umbilical
		Uso de Vía Periférica
		Uso de Nutrición Parenteral
		Uso de Sonda Vesical,
		Uso de Sonda Nasogástrica
Utilización Ventilación Mecánica: <ul style="list-style-type: none"> • Cánula Binasal • Casco cefálico • Ventilador mecánico • CPAP 		
Transfusiones Sanguíneas		
Cirugía Previa		
VARIABLE DEPENDIENTE:	Sepsis Intrahospitalaria	
	Prematuridad	

C.- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	Edad de vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento del Diagnóstico de la Infección Nosocomial en el RN ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 días • > 3 días
	Sexo	Condición orgánica que distingue al masculino del femenino ingresados en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
FACTORES DE RIESGO INTRÍNSECOS	Patologías Maternas asociadas.	Antecedente antes o durante el embarazo de enfermedades maternas que puedan asociarse a la presencia de Infección Nosocomial en el RN ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Preclampsia • Diabetes Mellitus • Infección urinaria en el tercer trimestre no tratada • Corioamnionitis
	Peso al Nacer	Masa corporal expresada en gramos del recién nacido con Diagnóstico de Infección Nosocomial en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • <1000 gr • 1001 - 1500 gr • 1501- 2000 gr • >2000 gr
	Edad Gestacional	Tiempo transcurrido expresado en semanas desde el momento de la concepción hasta el nacimiento del RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • < 28 SG • Entre 28 a 32 SG • >32 SG
FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS.	Uso de Catéter umbilical	Antecedente o no de cateterización de vaso umbilical en el RN con Diagnóstico de Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo • Permanencia mayor a 7 días

Uso de catéter central de inserción periférica	Antecedente o no de cateterización con PICC en el recién nacido con Diagnóstico de Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo • Permanencia mayor a 7 días
Uso de Catéter Venoso Central	Antecedente o no de cateterización venosa Central en el recién nacido con Diagnóstico de Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo • Permanencia mayor a 7 días
Uso de Vía Periférica	Antecedente o no de cateterización de vía periférica arterial venosa en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo
Uso de Nutrición Parenteral	Antecedente o no de recibir nutrientes por vía endovenosa en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo
Uso de Sonda Vesical	Presencia o no de colocación de catéter en vía urinaria en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • Tiempo transcurrido con método invasivo
Uso de Sonda Orogastrica	Presencia o no de colocación de catéter a nivel orogástrico en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo
Utilización Ventilación Mecánica	Antecedente o no de haber recibido ventilación mecánica en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Tiempo transcurrido con método invasivo • Permanencia mayor a 7 días
Transfusiones Sanguíneas	Antecedente o no de recibir hemoderivados en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Cirugía Previa	Antecedente o no de intervención quirúrgica en el RN con Diagnóstico de la Infección Nosocomial ingresado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

CAPÍTULO IV:

4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El estudio fue de tipo observacional, retrospectivo y analítico, de casos y controles, neonatos con sepsis de origen intrahospitalario ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Regional Docente de Cajamarca, en el periodo referido, estos serán incluidos como casos; los controles serán pacientes del mismo sexo y edad por cada caso, que sean egresados de estas UCIN.

4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO

POBLACIÓN: Nacidos pre-termino atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca del 1ro de enero de 2017 al 31 de octubre de 2017

MUESTRA:

- **Unidad de análisis:**

Cada Nacido pre-termino durante el periodo del 1ro de enero de 2017 al 31 de octubre de 2017 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, con el diagnostico de sepsis Neonatal y que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión respectivamente.

- **Unidad de muestreo**

Cada historia clínica del recién nacido pre término atendido del 1ro de enero de 2017 al 31 de octubre de 2017 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, con el diagnóstico de sepsis Neonatal y que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión respectivamente.

Tamaño de muestra:

Por tratarse de una población pequeña de estudio, no se obtuvo muestra

4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION:

Criterios de Inclusión (Casos)

- Neonatos prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca
- Nacidos prematuros entre 26 y 36.6 semanas de edad gestacional.
- Pacientes con manifestaciones clínicas sugerentes de sepsis a partir de las 72 horas.
- Pacientes con estancia hospitalaria mínima de 8 días.
- Nacidos prematuros con diagnóstico clínico y de laboratorio de sepsis neonatal con presencia o no de un hemocultivo positivo
- Pacientes con diagnóstico confirmado o no de Enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia y enfermedad de membrana hialina.
- Nacidos en cuya evolución clínica se observe rotación de antibióticos de cobertura intrahospitalaria

- Nacidos cuya historia clínica tenga la información suficiente para determinar los factores de riesgo en estudio.

Criterios de inclusión (controles)

- Neonatos prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca
- Pacientes con una estancia hospitalaria mínima de 8 días en UCIN.
- Pacientes con diagnóstico confirmado o no, de Enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia y enfermedad de membrana hialina.
- Pacientes que no hayan fallecido en la Unidad de Cuidados intensivos.
- Nacidos prematuros sin diagnóstico clínico y de laboratorio de sepsis
- Nacidos cuya historia clínica tenga la información suficiente para determinar los factores de riesgo en estudio.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Criterios de Exclusión (Casos)

- Pacientes que no nacieron en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Pacientes nacidos a término
- Nacidos con alteración cromosómica: Down, Turner, Klinefelter, Ñoñan.
- Nacidos con malformaciones congénitas de riesgo vital: Cardiopatías congénitas: tetralogía de fallot, transposición de grandes vasos, etc.

- Nacidos con patología metabólica congénita: hipotiroidismo, diabetes mellitus, galactosemia.
- Nacidos en situación de inmunosupresión: aplasia medular, secundaria a fármacos.
- Historia clínica incompleta.
- Pacientes con edad gestacional menor de 28 semanas y más de 36.6 semanas.

Criterios de exclusión (controles)

- Pacientes que no nacieron en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Estancia Hospitalaria menor a 8 días
- Nacidos con alteración cromosómica: Down, Turner, Klinefelter, Noonan.
- Nacidos con malformaciones congénitas de riesgo vital: Cardiopatías congénitas: tetralogía de fallot, transposición de grandes vasos, etc.
- Nacidos con patología metabólica congénita: hipotiroidismo, diabetes mellitus, galactosemia.
- Nacidos en situación de inmunosupresión: aplasia medular, secundaria a fármacos.
- Historia clínica incompleta.
- Pacientes con edad gestacional menor de 28 semanas. Y mayor a 36.6 semanas.

4.4 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.4.1. Instrumento de recolección de datos: Ficha de recolección de datos (anexo 1)

4.4.2 Procedimiento del trabajo: De un total de 176 pacientes neonatos prematuros ingresado a la unidad de Cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, se seleccionaron 80 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión para pertenecer a alguno de los 2 grupos de estudio ya mencionados (casos y controles), seleccionándose finalmente 66 pacientes, de estos, 22 fueron casos y 44 controles.

Seguidamente se procedió a la obtención de los datos necesarios para la determinación de los factores de riesgo asociados a la mortalidad, los cuales serán registrados en la ficha de recolección (Anexo 1)

Finalmente se ordenó y registró los datos en una hoja de Cálculo de Microsoft Excel, para elaborar la base de datos respectiva.

4.4.3 Plan de recolección de datos:

- **TÉCNICO:** Se registraron los datos de interés a partir de las historias clínicas seleccionadas.
- **INSTRUMENTO:** Los datos fueron anotados en la ficha de recolección de datos. **(Anexo 1)**
- **TÉCNICA DE INFORMACIÓN DE DATOS:** La técnica aplicada fue indirecta porque la información fue recolectada de la Historia clínica.
- **PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:** Los datos fueron recolectados en la ficha de recolección de datos, luego dichos

registrados en el programa Microsoft Office 2013 y procesados en SPSS versión 24 en español.

- SELECCIÓN: La muestra se escogió de forma aleatoria y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

4.4.4 Análisis estadístico de datos.

Los datos fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Excel 2013, luego trasladados al paquete estadístico SPSS versión 24.0 en español y, para el respectivo análisis estadístico.

Se valoraron parámetros estadísticos como media, frecuencias y proporciones, se usó la prueba de Chi² (χ^2). Para determinar la asociación entre cada variable, se calculó el Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%),

La presentación de los datos se realizará mediante tablas y gráficos estadísticos utilizando la distribución de frecuencias, de tal manera que ello contribuiría a un análisis adecuado.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de Enero de 2017 a Octubre de 2017, se registraron 172 casos de pacientes prematuros ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca.

De la población total, solo 22 casos cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, por lo que la muestra estuvo constituida 66 pacientes, de los cuales 22 correspondieron a casos y 44 controles en relación de 2 a 1 con respecto a los casos.

PATOLOGIAS MATERNAS

Tabla N° 1. Factores Maternos Relacionados sepsis neonatal tardía en recién nacidos pre término, en la unidad de cuidados Intensivos neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, enero a octubre 2017.

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
PRECLAMPSIA SEVERA							0.00	1.00	1.00	(0,35-2,79)
Si	10	45.5	20	45.5	30	45.5				
No	12	54.5	24	54.5	36	54.5				
ITU III TRIMESTRE							1.55	0.21	0.42	(0.10-1.68)
Si	3	13.6	12	27.3	15	22.7				
No	19	86.4	32	72.7	51	77.3				
RPM							0.63	0.42	1.58	(0.51-4.96)
Si	7	31.8	10	22.7	17	25.8				
No	15	68.2	34	77.3	49	74.2				
CORIOAMNIONITIS							0.11	0.74	1,3	(0.21 - 8.84)
Si	2	9.1	3	6.8	5	7.6				
NO	20	90.9	41	93.2	61	92.4				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla N°1, se observa que el 45.5% de los casos presento Preclampsia severa, de igual manera el 45.5% de los controles, no existiendo significancia estadística $P=1$.

La presencia de ITU en el III trimestre, en las madres de pacientes control fue de 13.6 %; mientras que en las madres de los pacientes control presentaron en un 27.3 %, no existe correlación estadística. $p>0.05$

El 31.8% de las madres de los pacientes con diagnóstico de sepsis intrahospitalaria presentaron Rotura prematura de Membranas > 18 horas. El 22.7 % de las madres de los controles presentaron Ruptura prematura de membranas. Existe diferencia entre estos dos grupos, sin embargo no es significativa $p>0.05$

El 9.1 % de las madres de los casos presento Corioamnionitis, frente al 6.8% de los controles, la diferencia de proporciones entre estos dos grupos es pequeña y estadísticamente no significativa, $p> 0.05$

FACTORES NEONATALES INTRINSECOS

Tabla Nº 2. Factores neonatales relacionados con sepsis neonatal tardía en recién nacidos pre término, de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de Enero a Octubre de 2017

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
SEXO							1.51	0.22	0.53	(0.19-1.48)
Masculino	10	45.5	27	61.4	37	56.1				
Femenino	12	54.5	17	38.6	29	43.9				
EDAD GESTACIONAL							1,7	0.43	-	-
<28 semanas	0	0.0	3	6.8	3	4.5				
28 - 32 semanas	10	45.5	17	38.6	27	40.9				
32 - 36.6 semanas	12	54.5	24	54.5	36	54.5				
TIPO DE PARTO							0.03	0.86	0.91	(0.33-0.54)
Vaginal	11	50.0	23	52.3	34	51.5				
Cesárea	11	50.0	21	47.7	32	48.5				
PESO AL NACER							6	0.10	-	-
<1000 gr	4	18.2	7	15.9	11	16.7				
1001-1500 gr	10	45.5	17	38.6	27	40.9				
1501 -2000 gr	8	36.4	10	22.7	18	27.3				
> 2000 gr	0	0.0	10	22.7	10	15.2				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la Tabla Nº2, el sexo predominante en los casos fue el femenino con 54.5% del total; mientras que en los controles obtuvo el 43.9 %. La relación no es estadísticamente significativa. $P > 0.05$

En el grupo de casos no hubo pacientes con edad gestacional menor a 28 semanas, 54.5% presentaron una edad gestacional entre 28 a 32 semanas y el 45.5% una edad gestacional entre 32 a 36 semanas. En los controles los porcentajes fueron 6,8%, 38.6 % y 54.5% respectivamente.

El 50% de los casos presento parto vaginal y cesárea; en los controles 52.3% nació por parto vaginal y el 47.7% por cesárea. La relación no es estadísticamente significativa. $P>0.05$

El 18.2 % de los casos presento un peso menor a 1000 gramos, el 45.5% un peso de entre 1000 a 1500 gramos, el 36.4% peso entre 1500 a 2000 gramos y no se presentaron casos con peso mayor a 2000 gramos; sin embargo 15.9% de los controles presento un peso menor a 1000 gramos, 38.6% entre 1000 a 1500 gramos, 22.7 de 1500 a 2000 gramos y 15.2 % mayor a 2000 gramos.

Tabla N°3. Bajo peso al nacer como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
BAJO PESO AL NACER							5.20	0.02	3.38	(1.6-9.8)
SI	14	63.6	15	34.1	29	43.9				
No	8	36.4	29	65.9	37	56.1				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla 3 se observa que el 63.6 % de los casos, presento bajo peso al nacer, mientras que el 34.1% de los controles lo presento, la diferencia de proporciones entre estos dos grupos fue estadísticamente significativa $p< 0.05$ (OR = 3.3, IC = 1, 6 - 9.8)

PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

Tabla Nª4. Patologías Neonatales como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
EMH							3.96	0.05	0.32	(0,10-1,0)
Si	13	59.1	36	81.8	49	74.2				
No	9	40.9	8	18.2	17	25.8				
NEC							4.50	0.03	3,6	(1,06 - 12.3)
Si	8	36.4	6	13.6	14	21.2				
No	14	63.6	38	86.4	52	78.8				
HIPERBILIRRUBINEMIA							0.13	0.71	1.22	(0.41-3.63)
Si	15	68.2	28	63.6	43	65.2				
No	7	31.8	16	36.4	23	34.8				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la Tabla Nª4 se observa que el 59.3% de los casos presento EMH; frente al 81.8% de los controles, La relación no es estadísticamente significativa. $P > 0.05$

El 36,4% de los casos presento NEC, El 13.6% de los controles presento NEC, la diferencia de proporciones entre casos y controles es estadísticamente significativa, $p < 0.05$ (OR = 3.6, IC = 1,06 -12.3)

El 68.2% de los pacientes control presentaron Hiperbilirubinemia; el 63.6% de los controles también la presento. La relación no es estadísticamente significativa. $P > 0.05$

FACTORES EXTRINSECOS

MEDIDAS INVASIVAS

Tabla N°5 Medidas Invasivas como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
CATÉTER VENOSO CENTRAL										
Si	15	68.2	14	31.8	29	43.9	7.87	0.005	5	(1.53-13.78)
No	7	31.8	30	68.2	37	56.1				
CATÉTER UMBILICAL										
Si	18	81.8	37	84.1	55	83.3	0.06	0.815	0.85	(0.22-3.29)
No	4	18.2	7	15.9	11	16.7				
V.VENOSA PERIFÉRICA										
Si	22	100.0	42	95.5	64	97.0	1.03	0.310	0.66	(0.55-0.78)
No	0	0.0	2	4.5	2	3.0				
SOG										
Si	22	100.0	44	100.0	66	100.0	---	---	---	---
No	0	0.0	0	0.0	0	0.0				
PICC										
Si	15	68.2	21	47.7	36	54.5	2.48	0.116	2	(0.80-6.87)
No	7	31.8	23	52.3	30	45.5				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

El 68,2% de los casos uso catéter venoso central en algún momento de la hospitalización, frente al 31,8% de los controles. Relación estadísticamente significativa $P < 0,005$. $OR=5$ (IC 1,53 – 13,78)

El 81.8 de los casos fueron portadores de catéter umbilical, el 83.3% de los controles. No significación estadística $p > 0.05$

El 100% de casos fue portador de vía venosa periférica, el 84.1% de los controles fue portador de vía venosa periférica. No significación estadística. $p > 0.05$

El 100 % de los casos utilizo sonda orogástrica, el 95.5% de los controles, No significación estadística.

El 68.2% de los casos, fueron portadores de PICC en algún momento de su hospitalización, el 47.7% de los controles también. La diferencia no es estadísticamente significativa. $p > 0.05$

Tabla N° 6. Días de uso medidas invasivas como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos pre término Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente Cajamarca, enero a Octubre 2017

FACTORES	GRUPO				TOTAL		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%						
PICC > 7 días							7.30	0.007	5.70	(1,4-21,94)
Si	8	36.4	4	9.1	12	18.2				
No	14	63.6	40	90.9	54	81.8				
CVC > 7 días							6.7	0.01	4.4	(1,37 - 14.1)
Si	10	45.5	7	15.9	17	25.8				
No	12	54.5	37	84.1	49	74.2				
CATETER UMBILICAL >7 días							11.6	0.001	8.30	(2.21-31.41)
Si	10	45.5	4	9.1	14	21.2				
No	22	100.0	44	100.0	66	100.0				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla N° 6, se evidencia que el 36.4% de los casos, fueron portadores de PICC por más de 7 días; en los controles solo se observó en un 9.1%, con una diferencia significativa entre ambos grupos. $P < 0.05$ OR= 6. (IC= 1,4 – 21.9)

EL 45.5% de pacientes con diagnóstico de sepsis tardía, fue portador de CVC por más de 7 días; a comparación de los controles en los que solo el 15.9% lo uso por

más de 7 días, presentándose una diferencia significativa entre ambos grupos. $P < 0.05$. OR=7. (IC = 1.37 – 14.1)

El 45.5 % de los casos fue portador de catéter umbilical por al menos 7 días; así mismo, el 9.1 % de los controles fueron portadores de catéter umbilical por al menos 7 días. Presentándose una diferencia significativa entre ambos grupos. $P < 0.05$. OR=8 (IC= 2.2 – 31.4)

CIRUGIAS Y TRANSFUSIONES

Tabla N^o 7. Transfusión Sanguínea y cirugía como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

FACTORES	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control		N ^o	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
	N ^o	%	N ^o	%						
TRANSFUSIÓN SANGUINEA							3.72	0.054	3	(0.96-8.86)
Si	16	72.7	21	47.7	37	56.1				
No	6	27.3	23	52.3	29	43.9				
CIRUGIA							5.20	0.022	5	(1.14-23)
Si	6	27.3	3	6.8	9	13.6				
No	16	72.7	41	93.2	57	86.4				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla 7, El 72 % de los casos de recién nacidos pre término con sepsis intrahospitalaria, recibió al menos una transfusión sanguínea, mientras que el 47.7% de los controles también la recibió. Existe diferencia entre estos dos grupos, sin embargo, esta no es estadísticamente significativa > 0.05 .

El 27.3% de los casos tuvo al menos una cirugía durante su estancia en UCI, mientras que solo el 6.8 % de los controles lo tuvo. Constando una diferencia estadísticamente significativa. $P < 0.05$ (OR = 5; IC= 1.14 – 23)

APOYO VENTILATORIO.

Tabla N° 8. Apoyo ventilatorio como factor de riesgo asociado a sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

Factores	Grupo				Total	Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control			Valor	p-value	Valor	IC OR
	Nº	%	Nº	%	Nº				
Apoyo ventilatorio						0.53	0.466	0.48	(0.06-3.62)
Si	20	90.9	42	95.5	62	93.9			
No	2	9.1	2	4.5	4	6.1			

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

El 90.9 % de los casos requirió al menos un tipo de apoyo ventilatorio, El 93.9 % de los controles, requirió al menos un tipo de apoyo ventilatorio. No significancia estadística. $P > 0.05$

Tabla Nª 9. Días de Uso de Apoyo ventilatorio como factor de riesgo asociado con sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

Factores	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control							
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
CPAP > 7 días							7.3	0.007	6.00	(1.48-21.9)
Si	8	36.4	4	9.1	12	18.2				
No	14	63.6	40	90.9	54	81.8				
VM > 7 días							11.45	0.001	9.45	(2.22-40.25)
Si	9	40.9	3	6.8	12	18.2				
No	13	59.1	42	95.5	55	83.3				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla 9 se observa que el 36.4% de los casos, fue portador de CPAP por más de 7 días, así mismo, el 18.2 % de los pacientes controles que fueron portadores de CPAP por más de 7 días. Evidenciándose diferencia estadísticamente significativa. $p < 0.05$ OR = 6; IC = (1.48 – 21.9))

·El 40% de los casos requirió la necesidad de VM por más de 7 días, mientras que los casos solo el 6.8% lo requirió por más de una semana. $P < 0.05$. OR=9.5 (IC =2.22 – 40.25)

ESTANCIA PROLONGADA DE HOSPITALIZACION

El promedio (\pm DS) de días de hospitalización en recién nacidos pre término correspondiente a los casos fue de 20.7 ± 8.3 días, mientras que en los controles se observó una media de 12.5 ± 4.5 días, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

Tabla N° 10. Estancia prolongada como factor de riesgo determinante para sepsis neonatal Tardía en Recién nacidos Pre termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente Cajamarca, enero a Octubre 2017

Factores	Grupo				Total		Chi-Cuadrado		Od Ratio	
	Caso		Control							
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Valor	p-value	Valor	IC OR
ESTANCIA PROLONGADA							5.9	0.015	4.00	(1.26-11.1)
SI	15	68.2	16	36.4	31	47.0				
NO	7	31.8	28	63.6	35	53.0				

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la tabla 10 se evidencia que el 68.2 % de los casos de sepsis intrahospitalaria, tuvo una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, así mismo el 36.4 % de los controles presento estancia prolongada. Constando una diferencia estadística significativa $p < 0.05$. (OR= 4; IC =1.26 – 11.1)

RESULTADO DE HEMOCULTIVOS

Tabla. N° 11. Resultado de hemocultivos de neonatos con factores determinantes a riesgo para sepsis neonata Tardía, Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

Hemocultivo	Agente Etiológico	Frecuencia		Porcentaje
hemocultivo negativo	-	14		63.60%
Bacterias Gram negativas	Klebsiella Pneumoniae	4		18.20%
Bacterias Gram positivas Staphylococcus coagulasa negativo	Staphylococcus xylosus	1	4	18.20%
	Staphylococcus cohnii	1		
	Staphylococcus epidermidis	2		

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En La tabla 11, puede observarse que de los 22 casos, el 36,4 % de los hemocultivos fueron positivos y 63.6% negativos. Entre los cultivos positivos se aisló *Klebsiella Pneumoniae* en un 18.2% y *Staphylococcus Coagulasa* negativo en igual porcentaje. De estos últimos, *Staphylococcus epidermidis* correspondía al 50% de cultivos positivos para *Staphylococcus coagulasa* negativo, frente a *Staphylococcus xylosum* y *Staphylococcus cohnii* con 25% respectivamente.

Tabla N^a 12. Frecuencia de manifestaciones Clínicas en Recién Pre-termino Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de enero a Octubre de 2017

MANIFESTACIONES CLINICAS	Grupo			
	Caso		Control	
	Nº	%	Nº	%
Irritabilidad	5	22.7	3	6.8
Hipoactividad	17	77.3	18	40.9
Vómitos	6	27.3	4	9.1
Taquicardia	7	31.8	3	6.8
Hipotermia	2	9.1	3	6.8
Fiebre	14	63.6	4	9.1
Taquipnea	11	50.0	9	20.5
Pobre Succión	7	31.8	23	52.3

Fuente: Historias Clínicas de Recién Nacidos Pre termino, hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca, durante el periodo de enero a octubre de 2017

En la Tabla 12 se observa que las manifestaciones clínicas más frecuentes en los casos fueron la Hipoactividad (77.3%), fiebre (63.6 %) y Taquipnea (50%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los controles fueron Pobre succión (52.3%), la Hipoactividad (40.9%) y taquipnea (20.5%).

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron diferentes condiciones como probables factores de riesgo para desarrollo de Sepsis Neonatal Tardía en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional de Cajamarca. Los Factores en estudio, fueron seleccionados de acuerdo a su importancia según los antecedentes y literatura consultada.

En base a nuestros resultados podemos manifestar que la sepsis neonatal tardía en prematuros de la unidad de cuidados intensivos neonatales, se ve influenciada por la asociación de factores intrínsecos, propios del recién nacido, extrínsecos o ambientales, sumado a su vez con la necesidad de ciertos procedimientos invasivos como el uso prolongado de catéteres, el apoyo ventilatorio por ventilación mecánica o CPAP y la estancia hospitalaria prolongada. (26) (43)

Con referencia a los factores maternos, la Preclampsia severa, se presentó en igual porcentaje en casos y controles 45%, La ITU en III trimestre sin tratamiento, tuvo mayor porcentaje de presentación en controles 27.3%, frente a los casos; la Rotura prematura de membranas, y corioamnionitis, con bajos porcentajes de presentación que no se relacionan con sepsis neonatal tardía; Correlacionándose, de esta manera con el estudio de Bustos Et. Al. (26) Los resultados obtenidos, entonces se pueden explicar porque las patologías maternas y las complicaciones del embarazo o del parto está más relacionada con la sepsis temprana que con la intrahospitalaria.

Dentro de los factores propios del neonato, se observó con respecto a los casos una ligera diferencia entre femenino y masculino, con porcentajes de 54.5% y

45.5% respectivamente. Frente a los controles en los cuales el sexo masculino era predominante 61.4%, a diferencia de otros estudios donde reportan Predominio del sexo masculino en el grupo con sepsis, así, Mirta Mesquita, et al. (44), reporta que el 80% de los casos de sepsis intrahospitalaria estuvo conformado por el sexo masculino, mientras que en el grupo control fue de 68% ($p>0,05$), resultados similares fueron observados en otros estudios. (10) (43) Así mismo, para la edad gestacional se observó que la mayor cantidad de casos 54.5 %, tenían de 32 a 36 semanas, sin ningún caso con edad gestacional < a 28 semanas, a diferencia de otros estudios, donde se señala que la Sepsis neonatal tardía es inversamente proporcional a la edad Gestacional (2).

Se observó que peso al nacer, predominante en los casos, fueron recién nacidos de entre 1000 a 1500gr, con un 45.5% del total de casos, seguidos de 1500 a 2000 con 36.4 %, al igual que los controles quienes presentaron un 40.9% de pacientes en rango de entre 1000 a 1500 gr. y para los controles.

Sin embargo al asociar el peso de nacimiento con la edad gestacional y obtener el porcentaje de pacientes con bajo peso al nacer (63.6%), se pudo obtener una relación positiva, de tal manera, los prematuros pre término con bajo peso al nacer ingresados a la UCI neonatal tienen 3 veces más riesgo de desarrollar sepsis Neonatal.

Dentro de las patologías neonatales asociadas se evidenció de la EMH se presentó en un 59.1% de los casos y en un 81.8% de los controles, no encontrándose relación significativa, sin embargo el desarrollo de NEC, durante la estancia en UCI neonatal se observó en un 36.4% de los casos, frente a un 13.6 de los controles, de tal manera que se concluye que los pacientes con NEC, tienen 4 veces más riesgo de desarrollar sepsis intrahospitalaria.

La Hiperbilirubinemia patológica, se presentó sin mucha diferencia entre casos y controles con 68.25 y 63.6% respectivamente, sin asociación de riesgo para desarrollo de sepsis intrahospitalaria.

Con respecto a medidas invasivas, tanto casos como controles usaron en algún momento de la hospitalización, así, catéter umbilical, vía venosa periférica, sonda orogástrica y PICC prestan diferencias no estadísticamente significativas entre casos y controles, sin embargo el uso de catéter venoso central se utilizó en el 68.2 % de los casos y solo en un 31.8 % de los controles, de tal manera que los pacientes que son portadores de catéter venoso central presentan 5 veces más riesgo de presentar Sepsis neonatal tardía, frente a los pacientes en los que no se ha utilizado. (43) (45)

Al analizar el número de días en los cuales se utilizaron estas medidas invasivas que observo que el uso de PICC por más de 7 días se relacionaba con 6 veces más riesgo de desarrollar sepsis neonatal tardía, frente a aquellos que fueron portadores por menos de 7 días,. El uso de catéter umbilical por más de 7 días se asoció con riesgo 8 veces más alto de desarrollar sepsis neonatal tardía. Resultados similares fueron obtenidos por Stoll et al (46), quienes observaron que el riesgo de presentar sepsis intrahospitalaria, aumenta con los días de permanencia del catéter umbilical; multiplicándose por 1,7 luego de los 7 días, por 2,1 después de 14 días y por 2,8 luego de 21 días; de tal manera que es el tiempo de uso de los catéteres, el que se relaciona con sepsis intrahospitalarias y no la exposición a estos.

Así mismo se evidencio que el uso de Catéter venoso central por más de 7 días se relacionó con un riesgo 4 veces mayor de desarrollar sepsis neonatal tardía, de esta manera el uso de Catéter venoso central constituye uno de los principales

factores de riesgo asociado con sepsis intrahospitalaria, de forma similar a lo reportado por otros autores. (4) (41) (42)

Referente a las transfusiones, se pudo notar que el 72.7 % de los casos, se le realizó al menos una transfusión sanguínea durante su estancia en UCI neo, frente al 47.7% de los controles, obteniéndose una diferencia no estadísticamente significativa.

La cirugía por otro lado se presentó en 27.3% de los casos, frente a un 6.8 % de los controles, por tanto los pacientes a los que se les ha realizado algún tipo de cirugía presentan 5 veces más riesgo de presentar sepsis neonatal tardía frente a aquellos que no, han presentado ningún tipo de intervención quirúrgica, similar a lo hallado por Heladia García, et al. (43) Refieren que los pacientes con al menos 2 cirugías, presentan hasta 3 veces el riesgo de desarrollar sepsis intrahospitalaria. Carrieri, et al. (28) reporta que los neonatos sometidos a alguna cirugía presentan dos veces más riesgo de desarrollar sepsis intrahospitalaria tardía que los que no han tenido cirugía alguna.

El uso de apoyo ventilatorio ya sea VM o CPAP fue de 90.9% en los casos frente a un 95.5 % de los controles, no encontrándose relación, sin embargo, el uso de mecanismos de apoyo ventilatorio por más de 7 días, fue de 36.4% de casos, con respecto al uso de CPAP y solo de un 9.1 % en el caso de los controles, de esta manera, el uso de CPAP por más de 7 días representa un riesgo 6 veces mayor frente a los pacientes en los que se usa menos de 7 días. Similar a lo hallado por Graham et al. (31) , quienes encontraron asociación significativa entre el uso de CPAP y sepsis neonatal tardía por Gram negativos en RNMBPN (OR = 6,2; IC 95% 1,6 - 24,5; P = 0,009). (46)

El uso de ventilador mecánico por más de 7 días fue de 40.9% de los casos, frente al 6.8% de los controles, concluyéndose de esta manera que los pacientes expuestos a este factor por más de 7 días presentaron un riesgo 11 veces mayor de presentar sepsis neonatal tardía. Coincidiendo con Carrieri, et al. (28) , quienes reportaron que la duración de la VM mayor de una semana, es factor de riesgo independiente para sepsis tardía (riesgo relativo [RR]: 4.0; IC95%: 2.6-6.0)

La estancia hospitalaria prolongada se observó en 68.2 % de los casos, frente a un 36.4% de los controles, con un riesgo 4 veces mayor para presentar la enfermedad, así, la duración de la estancia hospitalaria es significativamente mayor en pacientes que presentan Sepsis, frente a los que no. Resultados similares fueron observados por Heladia Garcia, et al (43), quienes reportan la estancia hospitalaria > 14 días como un factor de riesgo para el desarrollo de Sepsis Intrahospitalaria, de la misma manera Maraga Et al (47) reportaron que por cada 10 días de estancia en la UCIN el riesgo de infección por *S. aureus* meticilino resistente incrementó 1.32 veces.

En los resultados de hemocultivo se obtuvo que el 63.6% de los casos presentó un cultivo negativo al menos una vez durante su estancia Hospitalaria en UCIN. De los microorganismos obtenidos en los hemocultivos se evidenció que tanto las bacterias Gram negativas, como las Gram positivas se presentaron en 18.2 %. Dentro de las bacterias Gram negativas se logró aislar a *Klebsiella Pneumoniae*. En las bacterias Gram positivas, se logró aislar a *Staphylococcus xylosum* 4.55%, *Staphylococcus Cohnii* 4.55% y *Staphylococcus epidermidis* 9.1%. Coincidiendo de esta manera con Diversos estudios que concluyen que la etiología bacteriana en la sepsis neonatal tardía esta principalmente ocasionada por bacterias Gram positivas, entre los que destacan los *Staphylococcus Coagulasa* negativa y gran negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. (43) Así en un estudio

realizado por Alvarado (2), concluye que el *Staphylococcus coagulasa negativa* representó un 30% de cultivos positivos en sepsis neonatal intrahospitalaria.

CONCLUSIONES:

1. Las Patologías Maternas asociadas, como preclamsia, ruptura prematura de membranas o corioamnionitis no lograron manifestarse como factores de riesgo asociados a la aparición o desarrollo de Sepsis intrahospitalaria.
2. Los factores de riesgo asociados a sepsis de origen intrahospitalario fueron bajo peso al nacer, presencia de NEC, el uso de PICC, CVC o catéter umbilical por más de 7 días, cirugías, uso de apoyo ventilatorio (CPAP y/o VM) por más de 7 días y estancia hospitalaria mayor a 14 días.
3. El factor de riesgos más frecuentes fueron la estancia hospitalaria prolongada y el uso de catéter venoso central.
4. El bajo peso al nacer fue el principal factor de riesgo propio del recién nacido asociado a sepsis intrahospitalaria.
5. La enterocolitis necrotizante estuvo fue la única patología neonatal asociada a desarrollo de sepsis intrahospitalaria
6. La exposición a medidas invasivas y apoyo ventilatorio, no fueron factores de riesgo para sepsis intrahospitalaria, sin embargo la duración de estas medidas por más de 7 días si lo fueron.

7. Las principales manifestaciones clínicas de sepsis intrahospitalaria fueron:
Hipoactividad, fiebre y taquipnea.
8. Los principales agentes causales de sepsis intrahospitalaria fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus epidermidis*.

RECOMENDACIONES

1. La posibilidad de realizar estudios prospectivos y seguimiento que permitan identificar los valores propios que se deben manejar en el servicio de Neonatología en especial en el área de cuidados intensivos.
2. En los siguientes estudios deberían considerar tanto la sepsis temprana como la tardía, incluyendo otras variables y factores de riesgo, como maduración pulmonar, uso de surfactante, protectores gástricos, etc.
3. Realizar estudios con seguimiento posterior al diagnóstico de sepsis tardía, debido a que la estancia en el servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, no determina una alta definitiva, sino un pase a Servicio de cuidados intermedios o Patológicos.
4. Un estudio multicentrico de carácter prospectivo llevado a cabo en la unidad de cuidados intensivos neonatales a nivel nacional, con el fin de evaluar los factores de riesgo que definan las características epidemiológicas de cada centro, permitiendo encontrar diferencias t similitudes que permitan posteriormente enfocar de una mejor manera los cuidados neonatales y la exposición a posibles factores involucrados en el desarrollo de Sepsis.

REFERENCIAS

1. Chagas et al. Características epidemiológicas e óbitos de prematuros atendidos em hospital de referencia para gestante de alto risco. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24(4).
2. Alvarado Gamarra G AMKAADyBC. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016 Enero;(33).
3. Franco O, Aliño M. Infección neonatal: comportamiento en una unidad de. *Revista cubana de pediatría*. 2010; 82(4).
4. Gaitán Sánchez, C, Camacho Moreno G. Sepsis Neonatal. *Sociedad Colombiana de Pediatría Precop*. 2016; 13(2).
5. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad de recién nacidos - Nota descriptiva N°333. [Online].; 2016 [cited 2016 noviembre 23. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs333/es/>.
6. World Health Organization. Department of Health Statistics and Information Systems of the Health Systems and Innovation Cluster. Ginebra: World Health Statistics; 2015.
7. Tijerina-Torres CY, Rodríguez-Balderrama , Gallegos-Dávila JA, Cavazos-Elizondo M, Romero-Rocha JA. Sepsis neonatal Intrahospitalaria. Incidencia y Factores de riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(6): p. 643-649.
8. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en salud. GPC: Recién nacido: Sepsis neonatal temprana. Colombia; 2013.
9. Guitierrez V, Gutierrez J, Rosas V. Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México. *Rev de especialidades Medico Quirurgicas*. 2005; 10(2).
10. Castillo-Chavez R, Gómez-Chavez Y. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en el Hospital de Apoyo de Barranca de Enero a Agosto del 2011. 2012..
11. Espino S A. Factores de riesgo obstétricos asociados a sepsis neonatal. *Perinatol Reprod Hum*. 2011; 25(3).
12. Feitas B et al.. Late-onset sepsis in preterm children in a neonatal intensive. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24(1).
13. Galhora S, Gupta V, Bains H, Chhina D. Clinico-bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary care hospital. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2015 Septiembre; 20(2).
14. Rios V. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. *Rev Bol Ped*. 2005; 44(2).
15. Perlman S, Saiman I, Larson E. Risk factors for late-onset health care- associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2007; 35(3).
16. Sallakh A, Bashar F, Satarzadeh N, Ghojzadeh M, Sahnazarli G. Early versus Late Trophic Feeding in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Iran J Pediatr*. 2012.

17. Bizarro M, Alexander V, Northrup V. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011 Septiembre; 159(3).
18. López sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Apariccio A, Crespo Hernández M. *Infecciones del recién Nacido*. 2009th ed. España: Saned España; 2009.
19. Zea A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de Sepsis neonatal tardía. Propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Peru Med Exp Salud Publica*. 2014 Abril; 31(2).
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari , Annane , Bauer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016 Febrero; 315(8).
21. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care med*. 2005 enero; 6(1).
22. Leal Y, Alvarez J, Velasquez J, Rosado U, Diego N, Paz E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth*. [Online].; 2012 [cited 2016 noviembre 18. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-12-48>..
23. Leal Et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC pregnancy and Childbirth*. 2012; 12(48).
24. Ávila J. Método práctico para el diagnóstico y control de un brote de infección intrahospitalaria en un servicio de neonatología. *Revista Cubana de Salud Publica*. 2011; 37(4): p. 442-451.
25. Polin R. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 Mayo; 129(5).
26. Bustos R, Araneda H. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *Rev Chilena Infectol*. 2012; 29(5).
27. Ateleyeb S.. Identification of bacterial agents and antimicrobial susceptibility of neonatal sepsis: A 54-month study in a tertiary hospital. *African Journal Of Microbiology Research*. 2011; 5(5).
28. Carrieri MP SIMM. Italian Study Group on Hospital Acquired Infections in Neonatal Intensive Care Units. Intercenter variability and time of onset: Two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis.. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Julio; 22.
29. Gutiérrez Benjumea A., Alonso Romero L., Aller García A., Leal Ramírez, A.M., Millán Jiménez A. Sepsis Nosocomiales en el periodo neonatal. *Vox Paediatrica*. 2012; 19(1).
30. Mendoza L, Arias M. Susceptibilidad antimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: experiencia de 43 meses. *Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría*. 2011; 13(93).
31. al. Ge. Risk Factors for Late Onset Gram-Negative Sepsis in Low Birth Weight Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;(25).

32. De Assis L, Arauo A, Roella C. Evaluation of the neonatal sepsis diagnosis: use of clinical and laboratory parameters as diagnosis factors. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45(1).
33. Polin R. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 mayo; 129(5).
34. Simonsen k, Anderson-Berry A, Delair S, Davies H.. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014 enero; 27(1).
35. Fisher J, Bachmann L, Jaeshke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med*. 2003 Julio; 29(7).
36. Meem M, Modak J, Mortuza R, Morshed M, Islam M, Saha S. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011 Diciembre; 1(2).
37. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012; 4(1).
38. Hen J-L V, Adhikari N. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet infec Dis*. 2015; 15.
39. Bardurdeen S, Mulongo M. Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2015; 77.
40. S Esposito, A Zampiero, L Lorenza Pagni, et al. Genetic polymorphisms and sepsis in premature neonates. *PLoS One*. 2014; 9.
41. Polin RA, Watterberg K, Benitz W and Eichenwald E. The Conundrum of Early-Onset Sepsis. *Pediatrics*. 2014; 133(14).
42. Survivor Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2013; 41(2).
43. Heladia García JTGLPByMACC. Factores de riesgo asociados a infección nosocomial (IN) en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de tercer nivel. *Gac Med Mex*. 2015;(151).
44. Mesquita Mirta ASGLAE. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. *Pediatr*. (Asunción). 2011 abril; 38(1).
45. VERGARA FRANCO RJ. Factores de Riesgo para Sepsis neonatal tardia en recién nacidos con peso menor a 1500 gramos de peso al nacer. 2013..
46. Stoll ea. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 febrero;(11).
47. Maraqa NF ALMICea. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among infants at a level III neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2011 Enero; 39.

48. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Nota descriptiva N°178. [Online].; Enero de 2016 [cited 2016 noviembre 20. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>.
49. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization. Reducción de la mortalidad en la niñez. [Online].; Nota descriptiva N°178. Enero de 2016 [cited 2016 noviembre 20. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>.
50. MINISTERIO DE SALUD - Dirección General de Epidemiología. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos. Primera edición ed. Lima: ASKHA ; 2013.
51. Instituto Nacional Materno Perinatal. Analisis de la situacion de los servicios hospitalarios del Instituto Nacional Materno Perinatal - Maternidad de Lima. Oficina de Epidemiologia y salud ambiental. 2012.
52. Hidalgo A, Espino S. Factores de riesgo obstétricos asociados a sepsis neonatal. Perinatol Reprod Hum. 2011; 25(3).
53. Brocklehurst P et al. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. N ENGL J MED. 2011; 120(11).
54. Huaman Ramos DG. Repositorio de la Universidad Privada Antenor Orrego. [Online].; 2014 [cited 2016 noviembre 22. Available from: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/486>.
55. Olsen A RJJALJE. Nosocomial infection in a danish neonatal intensive care unit: a prospective study. Acta Paediatr. 2009; 98(8)(1294-9.).
56. Avilés Parra A, Cabrera Ordóñez , Vintimilla Coello J, Córdova Neira FM. FACTORES RELACIONADOS A SEPSIS NEONATAL UNIDAD DE NEONATOLOGÍA CLÍNICA HUMANITARIA - FUNDACIÓN PABLO JARAMILLO. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. 2015 Octubre; 33(2): p. 17-28.
57. Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL, Armsby. UpToDate. [Online].; 2017 [cited 2018 febrero 13. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=sepsis%20neonatal&selectedTitle=1~92#H96556694.

ANEXOS (TABLAS, GRÁFICAS, ETC.)

ANEXO N° 01:

Ficha de Recolección de Datos

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

Facultad de Medicina

“Factores de riesgo asociados a sepsis intrahospitalaria en recién nacidos pre-término en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales del Hospital Regional de Cajamarca en el periodo enero a octubre de 2017”

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

N^a Ficha: _____

N^a HC: _____ Fecha: _____ Caso Control

Sexo: M F Peso: _____

Fecha de Nacimiento: __/__/____ Tipo Parto: Vaginal Cesárea:

Día de Hospitalización: _____ Inicio de Síntomas: _____ día Fallece _____

Prematuridad: Extremadamente prematuro _____ Muy prematuro _____ Prematuro Tardío _____
<28 semanas 28 a <32 semanas 32 a <37 semanas

FACTORES DE RIESGO:

INTRINSECOS			EXTRINSECO			N ^a días
PATOLOGIA MATERNA	Preclamsia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Catéter central /loc	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Diabetes mellitus	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Catéter umbilical	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	ITU en 3er Trim.	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Hiperbilirubinemia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	RPM	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	V. Venosa Periférica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Corioamionitis	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sonda orogástrica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
FACTORES NEONATALES	Apgar	1____ 5____	Nutrición Parenteral	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Peso Nacimiento	g.	Sonda vesical	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Hiperbilirubinemia	.	Transf. Sanguínea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Trauma Obstétrico	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cirugía previa	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Asfixia Neonatal	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Tto. Antibiótico	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
	Enf. Membr.Hialina	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Rotación de antibióticos			
	NEC	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		1ªlinea__ 2ªlinea__		

APOYO	MODALIDAD	VALOR	NUMERO DE DIAS
VENTILATORIO	CPAP	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
	Ventilador mecánico	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Dx Confirmado hemocultivo: Sí No Agente Etiológico _____

SINTOMAS		
	Ictericia	Fiebre
	Hipo actividad	taquipnea
	Vómitos	Pobre succión
	Taquicardia	Bradicardia
	Hipotermia	Convulsiones