

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE MEDICINA



**Corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura
prematura de membranas asociadas a Sepsis neonatal,
Chimbote**

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

Autor

Farromeque Eyzaguirre Alvaro Mario

Asesor

Zanabria Armas César Guillermo

Nuevo Chimbote – Perú

2019

1.- Palabras clave

Tema	Sepsis Neonatal Temprana
Especialidad	Neonatología

Keywords:

Subject	Early Neonatal Sepsis
Specialty	Neonatology

Línea de investigación: Salud Materna y Perinatal

Disciplina (OCDE): Pediatría

2.- Título

Corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura prematura de membranas asociadas a Sepsis neonatal, Chimbote

3.- Resumen

El presente estudio tuvo por finalidad determinar la asociación de corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas como factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal Temprana en el Servicio de Neonatología del Hospital EsSalud III –Chimbote, 2014 – 2016, el cual fue de tipo analítico, observacional, no experimental - retrospectivo de corte transversal con diseño de casos y controles. El diseño muestral consideró como población a todos los pacientes del servicio de Neonatología en el Hospital EsSalud III – Chimbote, durante el periodo 2014 – 2016, teniendo como casos a los neonatos con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana y como controles a los neonatos sin diagnóstico de Sepsis Neonatal y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión para cada grupo. De los factores de riesgo en estudio mostraron asociación fueron la RPM >18 horas siendo el factor de mayor asociación con alta significatividad con un $X^2 = 9.840$, $p = 0.002$, OR = 6.903, IC = 95%, y la corioamnionitis con un $X^2 = 6.522$, $p = 0.011$, OR = 6.000, IC = 95% con asociación significativa, la ITU no mostró ser un factor de riesgo asociado para sepsis neonatal temprana con valores de $X^2 = 3.566$, $p = 0.059$, OR = 0.326, IC= 95%.

4.- Abstract

The purpose of this study was to determine the association of chorioamnionitis, UTI, and RPM > 18 hours as risk factors associated with Early Neonatal Sepsis in the Neonatology Service of Hospital EsSalud III -Chimbote, 2014 - 2016, which was of an analytical type, observational, non-experimental - retrospective cross-section with case-control design. The sample design considered as a population all the patients of the Neonatology service at EsSalud Hospital III - Chimbote, during the period 2014 - 2016, having as cases the neonates with a diagnosis of Early Neonatal Sepsis and as controls to the neonates without diagnosis of Neonatal sepsis and that meet the inclusion and exclusion criteria for each group. Of the risk factors under study showed association were the MPR > 18 hours being the factor of greatest association with high significance with an $X^2 = 9.840$, $p = 0.002$, OR = 6.903, CI = 95%, and chorioamnionitis with an $X^2 = 6,522$, $p = 0.011$, OR = 6,000, CI = 95% with significant association, UTI did not show to be an associated risk factor for early neonatal sepsis with values of $X^2 = 3.566$, $p = 0.059$, OR = 0.326, CI = 95 %.

Índice

	Pág
Palabras clave – Línea de investigación	i
Título de la investigación	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Índice	v
Introducción	1
Metodología	14
Resultados	18
Análisis y discusión	22
Conclusiones y recomendaciones	24
Agradecimientos	26
Referencias bibliográficas	27
Anexos	31

5.- Introducción

Antecedentes y fundamentación científica

En Sri Lanka, 2017 se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles en el Hospital General Sri Jayewardenepura (SJGH) desde septiembre de 2014 hasta agosto de 2015 en todos los bebés nacidos a término. Encontrando como resultado que veinticinco madres (15%) de recién nacidos a término con enfermedad tuvieron una RPM que duró 18 horas y más ($p = <0,0001$, 95% IC = 9.0417 a 21.4687), ninguna de las madres en el grupo de control tenía RPM que duró 18 horas o más. Cincuenta y siete madres (35%) de bebés enfermos tuvieron una estancia en la sala de parto de 9 horas o más ($p = <0.0001$, 95% CI = 12.1647 a 32.0328), quince madres (12,5%) en el grupo control tuvieron una estancia en la sala de parto de 9 horas o más. Ciento dieciocho madres (73%) tuvieron 3 o más exámenes vaginales ($p = <0.0001$, 95% CI = 18.4781 a 41.6906), el grupo de control tenía 51 madres (42.5%) con 3 o más exámenes vaginales. No hubo diferencias significativas en la ocurrencia de la inducción del parto ($p = 0,3441$, IC 95% = -5,4235 a 13,9195), fiebre materna ($p = 0,3085$, IC 95% = -2.7842 a 6.4856), positividad de HVS para GBS ($p = 0.1403$, IC del 95% = -1.5529 a 5.2558) y líquido amniótico maloliente ($p = 0.1403$, IC del 95% = -1.5529 a 5.2558) entre los dos grupos (Perera, Weerasekera, & Weerasinghe, 2018).

En Jalisco-México, en el año 2016 se elaboró un trabajo de casos y controles en el Hospital General Regional 180 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tlajomulco, Jalisco. Se tuvo como población de estudio a neonatos de 0 a 7 días de vida que llegaron a atención de urgencia. Se encontró presencia de patología durante la gestación en 16 de los casos (59.3%) y en 13 de los controles (36.1%). La patología con mayor frecuencia fueron las infecciones. Todos los casos identificados con patología durante la gestación en el grupo control (13 casos) fueron infección de vías urinarias. Al comparar la presencia de patología durante la gestación, sí encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). La ruptura prematura de

membranas (RPM) se presentó en 7 casos y en 15 controles, sin diferencia estadística entre los tiempos $p > 0.05$ (Anaya-Prado et al, 2017).

En México, en el año 2015 se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el HCGJIM de la Ciudad de Guadalajara, Jalisco. Con el objetivo de describir la epidemiología de Sepsis neonatal temprana (SNT) en recién nacidos (RN) de un hospital público del occidente de México, se encontró que la incidencia de SNT fue de 4,7 eventos por 1.000 RN vivos. Los factores asociados a SNT fueron la edad materna ≤ 15 años (OR 3,50; IC 95% 1,56-7,85), ruptura de membranas > 18 h (OR 2,65; IC 95% 1,18-5,92), fiebre materna (OR 6,04; IC 95% 1,54-23,6), peso al nacimiento ≤ 2.500 g (OR 4,82; IC 95% 2,38-9,75) y edad gestacional < 37 semanas OR 3,14; IC 95% 1,58-6,22 (Pérez et al, 2015).

En Matagalpa-Nicaragua, durante el año 2016, se llevó a cabo un estudio observacional, analítico de casos y controles con el propósito de identificar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal en neonatología del Hospital Escuela “Cesar Amador Molina” Matagalpa, Nicaragua en el periodo enero 2013 a diciembre 2015. Se identificó que 8.5% de las mujeres que tuvieron RPM a las 28 a 36sg la Sepsis Neonatal temprana estaba asociada hasta 14 veces, siendo los valores $X^2 = 10.2$, $p = 0.001$ y el OR = 14.2 con un IC = 1.8 – 113. El 15.0% de las mujeres usaron antibiótico en el peri parto que se asoció Sepsis Neonatal temprana con un riesgo de 2 veces, siendo $X^2 = 4.0$, $p = 0.04$ y el OR = 2.2 con un IC = 1.0 – 5.2, respectivamente. Otras patologías en el parto fueron, RPM mayor de 12hrs que se asociaron con Sepsis Neonatal temprana; en 7.1%, fue estadísticamente significativa con riesgo de hasta cinco veces siendo los valores de $X^2 = 5.8$, $p = 0.01$ y el OR = 5.6 con un IC = 1.1 – 26.8, respectivamente. Se encontró en 5.0% de las mujeres al momento del parto líquido amniótico purulento donde 4.3% se asociaron a Sepsis Neonatal temprana hasta seis veces identificando asociación estadísticamente significativa cuyo valor $X^2 = 3.7$, $p = 0.05$ y el OR = 6.4 con un IC = 0.7 – 55.2. La Corioamnionitis que presentaron las madres en el parto también se asoció

a Sepsis Neonatal temprana pero de manera no significativa siendo $X^2 = 9.6$, $p = 0.002$ y el OR = 0.4 con un IC = 0.3 – 0.5 (Méndez Gómez & Tercero Rodríguez, 2016).

En Nicaragua, en el año 2015 se realizó un estudio analítico de Casos y controles en el servicio de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense de Managua. Dentro de los factores prenatales, los controles prenatales presentó un OR=7.5 y significancia estadística <0.001 , al igual que las patologías maternas: infección de vías urinarias con un OR=7.3 y alta significancia estadística <0.001 . Los factores de riesgo durante el parto fueron la ruptura prematura de membranas y corioamnionitis con OR=6.1 y 5.6 respectivamente y alta significancia estadística <0.001 para ambas (Román Parajón, 2015).

En Iquitos-Perú, en el año 2016 se elaboró un estudio epidemiológico analítico retrospectivo de caso y control sobre historia clínica del recién nacido, con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en sepsis neonatal temprana. En este trabajo se encontró que el 62.5% de casos y 53.1% de controles fueron varones. En el 21.9% de los casos y el 3.1% de controles se presentó ruptura prematura de membrana (RPM). El 71.9% de casos tuvieron edad gestacional menor a 37 semanas y el 25% más de 41 semanas. Al relacionar RPM y sepsis neonatal se aplicó la prueba no paramétrica “Chi-Cuadrada”, donde se obtuvo: $p = 0.0031$, OR= 8.68 dando con este último valor un nivel de confianza del 95% y con el OR el número de 8.68 veces más de riesgo que pueden presentar los pacientes nacidos de madre con esta infección perinatal de llegar a una mortalidad por sepsis neonatal temprana existiendo así una relación estadísticamente significativa entre la RPM y mortalidad por sepsis neonatal (Ampuero Túnjar, 2016).

En Lima-Perú, 2018, se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo, analítico de tipo casos controles. La población fueron los recién nacidos del Servicio de Neonatología del H.N. L.N.S. de enero del 2016 a setiembre del 2017, con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. De los ocho factores de riesgo estudiados fueron 6 los que presentan una asociación estadísticamente significativa con la sepsis neonatal temprana,

el mismo que se evidenció en el análisis bivariado, los cuales fueron: el control prenatal <6 (P = 0.000) OR 13.3 IC 95% (4.6 – 38.4), infección del tracto urinario en el tercer trimestre (P = 0.000) OR=11.37 IC 95% (6.1 – 21.4), el sexo masculino (P = 0.002) OR 2.1 IC 95% (1.1 – 3.38), el bajo peso al nacer (P = 0.003) OR 4.15 IC 95% (1.25 - 13.78), edad gestacional < 37 semanas (P = 0.001) OR 4.1 IC 95% (1.8 - 9.3), APGAR al 1' <7 puntos (P = 0.008) OR 2.64 IC 95% (0.99 – 7.03). En el análisis multivariado el factor que más aumentó las probabilidades de sepsis neonatal temprana fue el antecedente de ITU, el aumentando hasta 11 veces esta patología (Julca Ramírez, 2018).

En Trujillo-Perú, en el año 2014 se hizo un estudio con el fin de identificar los factores determinantes de sepsis neonatal temprana. El estudio fue analítico, observacional - retrospectivo, de tipo casos y controles, en el que las variables en estudio como factores determinantes fueron: Apgar <7 puntos a los 5 minutos (OR: 2.68; p<0.001), corioamnionitis (OR: 3.16; p<0.01), trauma obstétrico (OR: 2.14; p<0.01), ruptura prematura de membranas (OR: 2.42; p<0.001) y preeclampsia (OR: 2.01; p<0.05). Como conclusión se obtuvo que el Apgar <7 puntos (53% de casos y 30% de controles), la corioamnionitis (23% de casos y 9% de controles), la ruptura prematura de membranas (45% de casos y 26% de controles y la pre eclampsia (23% de casos y 13% de controles) son factores determinantes para sepsis neonatal temprana (Huamán Ramos, 2014).

Sepsis neonatal

Es un síndrome clínico que consiste en síntomas y signos de infección inespecíficos, acompañados de una bacteriemia en los primeros 28 días de vida (Coetzee, Mbowane, & de Witt, 2017). Confirmándose con la identificación de bacterias, hongos o virus en hemocultivos o cultivo de LCR. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que presentan los adultos y pediátricos no se aplica a los neonatos, ya que estos responden de forma diferente al evento infeccioso. El feto y el neonato <72 horas manifiestan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), presentando al menos

dos signos de los siguientes: taquipnea (FR>60 rpm) también quejido, retracción o desaturación, oscilación de temperatura (<36° o >37.9°), llenado capilar >3 segundos, variación de leucocitos (<4000 o >34000/mm³), proteína C reactiva(PCR) >10mg/dl, Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) >70pg/ml y reacción en cadena de polimerasa (RCP) positiva (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

Muchos estudios apoyan la utilización de la procalcitonina para diagnóstico de sepsis neonatal, sobre todo cuando la sepsis es tardía (después de 72 horas de vida extrauterina), se recomienda puntos de corte que van desde 0.5 hasta 2.4 ng/mL, alcanzando una sensibilidad de hasta 97% y especificidad cerca al 94%. Su uso asociado a otros marcadores resulta necesario en la valoración del paciente con sospecha de sepsis neonatal (Sánchez-Garduño, 2016).

La sepsis neonatal se clasifica en base a parámetros clínicos y laboratoriales: sepsis probada (cultivo positivo y/o RCP positiva con signos clínicos de infección), sepsis probable (signos y síntomas de infección con al menos dos resultados laboratoriales alterados, con cultivo negativo), sepsis posible (síntomas y/o signos de infección con PCR o IL 6 / IL 8 elevados, con cultivo negativo), sepsis descartada: ausencia de síntomas y/o signos de infección con laboratorio alterado (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009).

Sepsis neonatal temprana o precoz

La sepsis neonatal temprana (SNT) o precoz se presenta durante las primeras 72 horas de vida (Coetzee, Mbowane, & de Witt, 2017). Es principalmente el resultado de la transmisión vertical de bacterias de madres a bebés durante el período intraparto (Shah & Padbury, 2014). El 80% de las infecciones precoces se generan en el primer día de vida y el 90% durante las 48 primeras horas (Cabero Roura, Saldívar Rodríguez, & Cabrillo Rodríguez, 2010).

Factores de riesgo maternos

Corioamnionitis

La infección intraamniótica se refiere a la positividad de un cultivo en líquido amniótico obtenido por amniocentesis, y se denomina corioamnionitis clínica a la presencia de síntomas en una paciente con infección intraamniótica (Ferrer Montoya, Robles Iglesias, Pérez Dajaruch, Crespo Bello, & González Vázquez, 2014).

Es una infección frecuente en el embarazo, suele complicarse con varias enfermedades perinatales, como: parto pretérmino, sepsis, infecciones postparto y muerte perinatal; de las complicaciones neonatales: prematuridad, choque séptico, sepsis neonatal, neumonía, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar (Romero-Maldonado, Ortega-Cruz, & Galván-Contreras, 2013).

El cuadro de corioamnionitis clínica se observa con cierta frecuencia en la práctica médica; pero, recientes investigaciones dieron a conocer una serie de fenómenos que ocurren previo a este evento, que parece ser el fin de una larga secuencia fisiopatológica, cuya consecuencia es la culminación del embarazo sin considerar la edad gestacional, ya sea por inicio espontáneo del trabajo de parto o por indicación médica. La corioamnionitis clínica complica entre el 2 y el 11 % de todos los embarazos y en aproximadamente el 5 % de los casos el feto está infectado (Ferrer Montoya, Robles Iglesias, Pérez Dajaruch, Crespo Bello, & González Vázquez, 2014).

La corioamnionitis es un factor de riesgo mayor para desarrollar SNT y representa también riesgo alto de mortalidad materna y fetal (Fajardo Dubón, Flores Zelaya, & Cárcamo Portillo, 2017). La incidencia de sepsis neonatal temprana aumenta significativamente en los recién nacidos expuestos a corioamnionitis. El riesgo de sepsis neonatal temprana disminuye con la administración de antibióticos en el trabajo de parto y el parto a las madres con corioamnionitis (Kiser, Nawad, McKenna, & Aghai, 2014).

El cuadro clínico clásico de corioamnionitis es: temperatura axilar mayor a 37,8°C en 2 tomas separadas una hora, frecuencia cardíaca fetal superior a 160 latidos, frecuencia cardíaca materna mayor de 100 latidos, sensibilidad uterina, aumento de la contractilidad uterina y líquido amniótico purulento con mal olor, estos síntomas pueden presentarse con membranas rotas e íntegras, en gestaciones a término como pretérmino. Si una paciente presenta fiebre o más uno de los criterios clínicos, se puede hacer un diagnóstico de corioamnionitis clínica (Ferrer Montoya, Robles Iglesias, Pérez Dajaruch, Crespo Bello, & González Vázquez, 2014).

La corioamnionitis se asocia a un elevación en la incidencia de sepsis neonatal temprana en los neonatos pretérmino con un aumento significativo en la mortalidad neonatal, además esta asociación se incrementa con la ruptura prematura de membranas (Romero-Maldonado, Ortega-Cruz, & Galván-Contreras, 2013).

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por: vagina y cérvix, diseminación hematógona por la placenta, procedimientos invasivos como amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal percutánea (Coronell, Pérez, Guerrero, & Bustamante, 2009). Los gérmenes más frecuentes aislados tanto en parto prematuro como en caso de rotura prematura de membranas de pretérmino son micoplasmas y ureaplasmas, además de *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, estreptococo B-hemolítico (Ferrer Montoya, Robles Iglesias, Pérez Dajaruch, Crespo Bello, & González Vázquez, 2014).

Infección del tracto urinaria

Según la OMS la infección del tracto urinario (ITU) en el embarazo es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y crecimiento de bacterias en el tracto urinario que pueden traer consigo consecuencias maternas y fetales. En el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa (más de 100.000 unidades formadoras de colonias UFC/ml) en orina por micción espontánea, o más de 1.000 UFC/ml en orina recogida

por cateterización vesical, o cualquier cantidad si la orina es tomada por punción suprapúbica (Bron Valer, 2017).

La infección urinaria se presenta en un 17-20% de las mujeres embarazadas y su importancia se encuentra en los efectos adversos, los que ocurren durante el trabajo de parto y en los neonatos. Durante el trabajo de parto se asocia a corioamnionitis, ruptura de las membranas, trabajo de parto y partos prematuros y en el neonato, a sepsis neonatal (Pavón-Gómez, 2013). Dentro de los factores asociados para desarrollar una ITU en el embarazo, se encuentran cambios fisiológicos propios de la gestación como la dilatación progresiva de uréteres, compresión vesical por aumento del tamaño uterino y la disminución del peristaltismo ureteral de causa hormonal (Emiru, Beyene, Tsegaye, & Melaku, 2013).

Dentro de los tipos de infección urinaria en el embarazo se encuentran: la bacteriuria asintomática, con urocultivo positivo de más de 100000 unidades formadoras de colonias, en ausencia de síntomas clínicos de infección, con frecuencia se da en el primer trimestre del embarazo. Se presenta en un 2-10% de casos. La cistitis aguda, se presenta clínica con síntomas como polaquiuria, disuria y tenesmo en ausencia de fiebre, la mayor frecuencia de casos se presenta durante el segundo trimestre del embarazo, en el 1.3%, el diagnóstico es clínico sin síntomas del tracto urinario superior y pruebas complementarias. La pielonefritis aguda, es la infección del parénquima renal y se presenta en el 1 a 2% de los embarazos, por lo general se debe a una bacteriuria asintomática no diagnosticada o mal tratada, su diagnóstico es por la clínica: con dolor lumbar intenso y constante asociado a fiebre y/o escalofríos. Se presenta en el 80 a 90% de casos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (Institut Clínic de Ginecologia, 2012).

Se estima que entre el 30 a 50% de las gestantes presentan una bacteriuria asintomática que posteriormente desarrollarán manifestaciones clínicas de infección sintomática (fiebre, disuria, frecuencia y urgencia); varias de ellas evolucionarán a pielonefritis, la

que puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis y shock séptico. La pielonefritis se presenta alrededor del 2 a 4% entre las gestantes y con frecuencia se acompaña de fiebre, dolor costal y vertebral; y piuria. Los microorganismos frecuentemente aislados son las enterobacterias, entre las cuales están: *Klebsiella* sp, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter* sp. Además, se encuentran los cocos Gram positivos dentro de los cuales se encuentran el *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus faecalis* (Pavón-Gómez, 2013).

Ruptura prematura de membranas

La ruptura prematura de membranas (RPM), es la ruptura de membranas que ocurre de forma espontánea antes del inicio del trabajo de parto. El término latencia se hace referencia al tiempo que pasa entre la ruptura y la terminación de la gestación. Es por eso que el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y por ende el manejo de esta patología, de acuerdo a la posibilidad o no de culminar la gestación (López-Osma & Ordóñez-Sánchez, 2006). Existe un riesgo mayor de repercusiones si el tiempo es mayor de 18 horas (Ortiz-Maldonado, Rendón-Macías, Bernárdez-Zapata, Iglesias-Leboreiro, & Arteaga-Mancera, 2014). Si esto sucede antes de las 37 semanas de gestación, se define como ruptura prematura pretérmino de membranas RPPM (Monge Acuña, 2017).

La etiología no se conoce en la mayor cantidad de los casos. Se ha identificado varias condiciones que la predisponen: el colágeno y la elastina juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad de las membranas ovulares, en condiciones normales presenta un equilibrio entre la actividad enzimática proteasa y antiproteasa. La literatura nos señala que las membranas de las gestaciones con RPM son más delgadas y con menor elasticidad y resistencia en comparación de las que permanecen íntegras hasta su ruptura durante el trabajo de parto (Rojas, Contreras, Gutiérrez, Ramírez, & Correa, 2003).

El tiempo que pasa entre la RPM y el nacimiento del niño es muy importante, debido a que las membranas al presentar una solución de continuidad permite que los microorganismos puedan ascender a la cavidad uterina y ocasionar corioamnionitis e infección fetal por ingestión o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por la vía hematológica (Nava Salgado & Escobar Rojas, 2009).

Se considera un factor de riesgo para sepsis neonatal cuando se presenta un periodo de tiempo mayor o igual a 18 horas (Torres, Calderón, & Albornoz, 2008). Cuando permanecen rotas por más de 18 horas, el riesgo de sepsis neonatal aumenta hasta 10 veces con una tasa del 1% para sepsis probada y 2% para sepsis sospechada. Si se asocia con signos de corioamnionitis, la incidencia se cuadruplica (Temoltzin Pérez, Bello Benavides, & Córdova Lara, 2014). El uso profiláctico de antimicrobianos cuando ocurre la RPM disminuye la frecuencia de sepsis en las etapas pre y parto, pero persiste el riesgo de sepsis en 5 a 8% de los casos, quizás por haber recibido tratamiento incompleto o por la dificultad de valorar signos de infección en los RN. Es por lo que el antecedente de RPM basta para considerar al neonato como infectado, siendo necesaria su hospitalización para descartar la enfermedad y en circunstancias usar antibióticos de forma temprana (Nava Salgado & Escobar Rojas, 2009).

La RPM complica alrededor del 8% de las gestaciones, si no se induce el trabajo de parto, cerca del 50% de las mujeres comienzan el trabajo de parto de forma espontánea en 12 horas, el 70% en 24 Horas, 85% dentro de las 48 horas y 95% dentro de las 72 horas. El diagnóstico se hace de forma combinada con la historia y la evidencia de la salida de líquido amniótico al examen físico. (Monge Acuña, 2017). El tratamiento consiste en la valoración de la edad gestacional, pudiéndose inducir el parto y terminar el embarazo, o sino esperar 24 horas a que de forma espontánea inicie el parto, teniendo una adecuada vigilancia materna y fetal. Si se pasó ese tiempo y no se produjo el inicio del parto, este se induce, con terapia antibiótica si se presentan cultivos vaginales

positivos o ruptura prematura de membranas de duración prolongada (Temoltzin Pérez, Bello Benavides , & Córdova Lara, 2014).

Dentro de los factores asociados a sepsis neonatal precoz (SNP), la RPM es uno de los más importantes, ya que es un generador de condiciones para SNP, por asociarse a parto pretérmino, sepsis neonatal y corioamnionitis; especialmente si la RPM > 18 horas cuadruplicando el riesgo de SNP en el recién nacido (Cevallos & Perdomo, 2008). Los riesgos más significativos para el feto, después de la ruptura prematura de membranas, son las complicaciones por prematurez. La dificultad respiratoria es la complicación más común, además de sepsis, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular. La infección contribuye con 1-2% de riesgo de muerte fetal, posterior a la ruptura prematura pretérmino de membranas (Rodríguez-Bosch, Miranda-Araujo, & Reséndiz-Rosset, 2018).

Justificación de la investigación

La sepsis en la actualidad es una importante causa de mortalidad (segunda causa) y morbilidad en el periodo neonatal incluso con los avances en su diagnóstico y manejo, su identificación temprana es un desafío para los neonatólogos porque los signos y síntomas son inespecíficos y muy variados, por lo que la importancia radica en detectar las patologías como factores de riesgo maternos, para establecer la sospecha de Sepsis Neonatal Temprana. La corioamnionitis, ITU y RPM > 18 horas tienen una alta incidencia como factores de riesgo maternos para sepsis neonatal temprana, además de asociarse con una alta tasa de mortalidad.

Para hacer frente a la sepsis neonatal temprana se necesita un análisis de los posibles factores de riesgo maternos de mayor asociación que la condicionan, ya que se encuentran dificultades en la obtención adecuada de los resultados de estudios microbiológicos. Con este dato epidemiológico, nos podrá permitir identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis, así también el reconocimiento precoz de dichos

factores ayudará al éxito del tratamiento, a elaborar medidas preventivas que nos permitan intervenir en el primer nivel de atención durante el control prenatal. El trabajo quedará como base a futuros trabajos de investigación.

La viabilidad de este estudio estuvo en base a la realización de una ficha de recolección de datos, la que estuvo acorde de los objetivos específicos para realizar las tabulaciones. La ejecución de la recolección de datos se hizo previo conocimiento sobre el tema de investigación y con el consentimiento y aprobación para acceder a las historias clínicas por parte de la institución. El financiamiento fue por medio de los recursos monetarios del personal investigador.

Problema

¿Cuál es la asociación de la corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas como factores de riesgo de Sepsis Neonatal Temprana, EsSalud III –Chimbote, 2014 – 2016?

Marco referencial

Conceptuación:

- Factor de riesgo: Es alguna característica, exposición o conducta de una persona que aumenta su probabilidad de sufrir alguna enfermedad o lesión (Tafari, Chiesa, Caminati, & Gaspio, 2013).
- Corioamnionitis: Inflamación aguda de las membranas placentarias, de origen infeccioso que se sigue de la infección del contenido amniótico, caracterizada por la presencia de fiebre materna (>37.8°C), leucocitosis, taquicardia fetal (>160/lpm), taquicardia materna (>100/lpm), sensibilidad a la palpación uterina, aumento de la contractilidad uterina y líquido amniótico purulento con mal olor (Ferrer Montoya, Robles Iglesias, Pérez Dajaruch, Crespo Bello, & González Vázquez, 2014).
- Infección del tracto urinario (ITU) materna: proceso infeccioso causado por la invasión y crecimiento de bacterias en el tracto urinario que pueden generar

repercusiones maternas y fetales, diagnosticado durante el periodo de gestación con urocultivo positivo (Bron Valer, 2017).

- Ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas (RPM >18 horas): Es la rotura de membranas ovulares después de 20 semanas y antes del trabajo de parto de duración mayor a 18 horas (López-Osma & Ordóñez-Sánchez, 2006).
- Sepsis neonatal temprana: Infección sistémica del recién nacido dentro de las primeras 72 horas de vida, diagnosticada por clínica y laboratorio, con o sin cultivo positivo (Coetzee, Mbowane, & de Witt, 2017).

Operacionalización de variables: ver Anexo 01

Hipótesis

La corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas son factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal Temprana en el Servicio de Neonatología del Hospital EsSalud III –Chimbote, 2014 – 2016.

Objetivos

General

- Determinar la asociación de corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas como factores de riesgo de Sepsis Neonatal Temprana, EsSalud III –Chimbote, 2014 – 2016.

Específicos

- Determinar la asociación entre la corioamnionitis y Sepsis Neonatal Temprana.
- Determinar la asociación entre la ITU y Sepsis Neonatal Temprana.
- Determinar la asociación entre la RPM >18 horas y Sepsis Neonatal Temprana.

6.- Metodología del trabajo

Tipo de investigación:

- Según su naturaleza: Cuantitativa
- Según análisis: Analítico
- Según control de las variables: Observacional
- Según tiempo de ocurrencia: Retrospectivo
- Según secuencialidad: Transversal

Diseño de investigación: Casos y controles

Población y muestra:

- Población: Pacientes del servicio de Neonatología en el Hospital EsSalud III – Chimbote, durante el periodo 2014 – 2016.
- Criterios de inclusión
 - Casos: Neonatos nacidos en el Hospital EsSalud III-Chimbote, ingresados en el servicio de Neonatología durante el periodo enero del 2014 a diciembre del 2016 con diagnóstico clínico y/o de laboratorio de Sepsis Neonatal Temprana durante los 3 primeros días de vida, con presencia o no de cultivo positivo antes de las 72 horas de nacidos, que puedan presentar alguna otra patología metabólica, respiratorio o ictericia neonatal, de ambos géneros y de diferente edad gestacional. Neonatos hijos de madres sin límite de edad. Pacientes con historias clínicas completas donde se puedan determinar las variables de estudio de forma precisa.
 - Controles: Neonatos nacidos en el Hospital EsSalud III-Chimbote, ingresados en el servicio de Neonatología durante el periodo enero del 2014 y diciembre del 2016, que no presenten diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana, nacidos sanos o que puedan presentar alguna otra patología

metabólica, respiratorio o ictericia neonatal, de ambos géneros y de diferente edad gestacional. Neonatos hijos de madres sin límite de edad. Neonatos no transferidos de otros hospitales. Pacientes con historias clínicas completas donde se puedan determinar las variables de estudio de forma precisa.

- Criterios de exclusión
 - Casos: Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología fuera del tiempo de estudio, sin diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana o que sean diagnosticados después de los 3 primeros días de vida, que presenten malformaciones congénitas, los transferidos de otros hospitales. Pacientes cuyas historias clínicas se encuentren incompletas o dificulten la recolección de datos de interés para el estudio.
 - Controles: Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología fuera del tiempo de estudio, sin diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana o que sean diagnosticados después de los 3 primeros días de vida, que presenten malformaciones congénitas, los transferidos de otros hospitales. Pacientes cuyas historias clínicas se encuentren incompletas o dificulten la recolección de datos de interés para el estudio.
- Muestra: Pacientes del servicio de Neonatología en el Hospital EsSalud III – Chimbote, durante el periodo 2014 – 2016. Casos: neonatos con diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Controles: neonatos sin diagnóstico de Sepsis Neonatal Temprana y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Se utilizó la siguiente fórmula para hallar el tamaño de muestra:

$$n' = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

$$P_M = (P_1 + rP_2)/(r + 1).$$

r es el número de controles para cada caso

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$P_1 = 0.162 \text{ (Román Parajón, 2015)}$$

$$P_2 = 0.007 \text{ (Méndez Gómez & Tercero Rodríguez, 2016)}$$

Con el reemplazo de los valores en la fórmula, se determinó $n = 25$, lo que indicó que el número de casos fue 25; y el de controles = $r * n$, siendo $3 * 25 = 75$, con lo se trabajó con una proporción de casos y controles de 1:3.

Técnicas e instrumentos de investigación

- Técnicas: Se empleó la observación científica indirecta no participante como técnica de investigación, que consistió en observar tanto el caso y el control de las historias clínicas obtenidas por la base de datos proporcionada por personal de la institución, se revisó un total de 100 historias clínicas de recién nacidos relevantes para el análisis. Se tomó la información y se registró posteriormente en el instrumento de investigación. Posteriormente se agrupó en el programa estadístico SPSS para su análisis ulterior.

Instrumentos:

- Ficha de recolección de datos, la cual contiene como datos factores maternos: RPM > 18 horas, ITU y corioamnionitis. Además del sexo del recién nacido, edad gestacional y hemocultivo. Ver Anexo 02
- Se utilizó una única Ficha, tanto para el caso, como para el control, con el fin de determinar y seleccionar a cada grupo, cuyo fin fue obtener grupos homogéneos.

Procesamiento y análisis de la información

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaron y se ingresaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016, en la que se construyó una base de datos, y posteriormente se analizó la información en el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) V 24.0.

Se utilizó la estadística descriptiva, calculando frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba chi cuadrado y OR para buscar asociaciones entre los factores de riesgo (corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas) y la sepsis neonatal temprana, también se estimó sus intervalos de confianza. Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

7.- Resultados

Tabla 1. Distribución de la sepsis neonatal temprana según corioamnionitis, en neonatos del Hospital EsSalud III período enero 2014 – diciembre 2016

Corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas como factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal Temprana, EsSalud III – Chimbote, 2014 - 2016						
	CASO		CONTROL		TOTAL	
Corioamnionitis	N°	%	N°	%	N°	%
Sí	5	20.0	3	4.0	8	8.0
No	20	80.0	72	96.0	92	92.0
Total	25	100.0	75	100.0	100	100.0

$$X^2 = 6.522, p = 0.011, OR = 6.000, IC = 95\% (1.319 - 27.287)$$

El análisis bivariado afirma que la Corioamnionitis es un factor de riesgo para Sepsis Neonatal Temprana, el OR es 6.000, el intervalo de confianza no contiene a 1, el p valor para la prueba de X^2 es 0.011 ($p < 0.05$) indicando una asociación significativa. Esta información se puede interpretar de la forma: un neonato cuya madre presentó Corioamnionitis tiene 6.000 veces más riesgo de presentar para Sepsis Neonatal Temprana, en relación a un neonato sin dicho factor de riesgo materno. Si comparamos la corioamnionitis entre los dos grupos, observamos una notable diferencia entre los porcentajes; así, en el grupo de casos se encontró un 20% y en el grupo control 4%.

Tabla 2. Distribución de la sepsis neonatal temprana según ITU materna, en neonatos del Hospital EsSalud III período enero 2014 – diciembre 2016

Corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura prematura de membranas asociadas a Sepsis neonatal, Chimbote						
ITU	CASO		CONTROL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sí	19	76.0	68	90.7	87	87.0
No	6	24.0	7	9.3	13	13.0
Total	25	100.0	75	100.0	100	100.0

$X^2 = 3.566$, $p = 0.059$, $OR = 0.326$, $IC = 95\% (0.098 - 1.086)$

El análisis bivariado no encuentra asociación entre la infección del tracto urinario con sepsis neonatal temprana, el OR es menor de 1, pero el intervalo de confianza contiene a 1 (límite superior), el p valor de la prueba X^2 es 0.059 ($p > 0.05$), por lo tanto, el OR no significativo. En efecto, si comparamos la ITU entre dos grupos se observa una considerable diferencia entre porcentajes, así en el grupo de casos presentará un 76% y en el grupo de control 90.7%.

Tabla 3. Distribución de la sepsis neonatal temprana según RPM >18 horas, en neonatos del Hospital EsSalud III período enero 2014 – diciembre 2016

Corioamnionitis, infección del tracto urinario y ruptura prematura de membranas asociadas a Sepsis neonatal, Chimbote						
	CASO		CONTROL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
RPM > 18 horas						
Sí	7	28.0	4	5.3	11	11.0
No	18	72.0	71	94.7	89	89.0
Total	25	100.0	75	100.0	100	100.0

$X^2 = 9.840$, $p = 0.002$, $OR = 6.903$, $IC = 95\%$ (1.820 - 26.176)

El análisis bivariado afirma que la RPM > 18 horas es un factor de riesgo para sepsis neonatal temprana, el OR es 6.903, el intervalo de confianza no contiene a 1, el p valor para la prueba de X^2 es 0.002 ($p < 0.01$) indicando que hay una asociación muy significativa. Esta información se puede interpretar de la forma: un neonato cuya madre presentó RPM > 18 horas, tiene 6.903 veces más riesgo de presentar sepsis neonatal temprana, en relación a un neonato sin dicho factor de riesgo materno. Si comparamos la RPM >18 horas entre los dos grupos, se observa una notable diferencia entre los porcentajes; así, en el grupo de casos se encontró un 28.0% y en el grupo control 5.3%.

Tabla 4. Resumen del análisis bivariado de los factores de riesgo en estudio asociados a Sepsis Neonatal Temprana

Factor de riesgo	Odds ratio	IC 95% para el OR		X2	p valor
		Límite inferior	Límite superior		
RPM > 18 horas	6.903	1.820	26.176	9.840	0.002
Corioamnionitis	6.000	1.319	27.287	6.522	0.011
ITU	0.326	0.098	1.086	3.566	0.059

El análisis bivariado muestra que la Corioamnionitis y la RPM > 18 horas son factores de riesgo con asociación significativa para la Sepsis Neonatal Temprana. La ITU no muestra ser factor de riesgo para sepsis neonatal temprana.

8.- Análisis y discusión

En la presente investigación sobre la corioamnionitis, ITU y RPM >18 horas como factores de riesgo maternos asociados con el desarrollo de Sepsis neonatal temprana se llevó a cabo en un total de 100 pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital EsSalud III entre el 1° de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016, de los cuales 25 fueron casos y 75 controles.

Los resultados obtenidos en la presente investigación, reflejan que de los factores de riesgo en estudio los que están asociados significativamente ($p < 0.05$) con el desarrollo de Sepsis neonatal temprana son la RPM >18 horas con un $X^2 = 9.840$, $p = 0.002$, OR = 6.903, IC = 95) y la corioamnionitis con $X^2 = 6.522$, $p = 0.011$, OR = 6.000, IC = 95%), la ITU no mostró asociación para sepsis neonatal temprana con $X^2 = 3.566$, $p = 0.059$, OR = 0.326, IC= 95%). En comparación con el estudio de Ampuero (2016) se encontró concordancia, ya que se obtuvo una asociación altamente significativa para la RPM ($p = 0.0031$ y OR = 8.68) mas no para la infección urinaria la cual no presentó asociación con la sepsis neonatal temprana (OR= 2.3 pero con una $p = 0.06$), en este caso no se consideró la variable de corioamnionitis. Respecto al estudio de Méndez & Tercero (2016) concuerda en que la RPM presenta una asociación estadísticamente significativa con riesgo de hasta cinco veces siendo $X^2 = 5.8$, $p = 0.01$, OR = 5.6 (IC = 1.1 - 26.8) y la ITU que no mostró asociación con $X^2 = 0.3$, $p = 0.5$, OR = 0.7 (IC = 0.2 – 2.2), mas no la corioamnionitis la cual presentó asociación pero de manera no significativa siendo $X^2 = 9.6$, $p = 0.002$, OR = 0.4 (IC = 0.3 – 0.5). Se encontró resultados concordantes con Huamán (2014) quien determinó que la corioamnionitis y la RPM son factores determinantes de sepsis neonatal temprana con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) y altamente significativa ($p < 0.001$) respectivamente, la que no se pudo determinar fue la ITU debido a q no fue considerada como variable en dicho estudio. Los resultados obtenidos no concuerdan con los obtenidos por Pérez et al (2015) quienes encontraron una asociación significativa para la RPM, la corioamnionitis y la

ITU. Al igual no hubo concordancia con Roman (2015) quien encontró asociación altamente significativa ($p < 0.001$) para los tres factores (ITU con $X^2 = 24.1$ y un OR = 7.3; RPM con $X^2 = 16.5$ y un OR = 6.1; corioamnionitis con $X^2 = 26.1$ y un OR = 5.6). Teóricamente son factores de riesgos para el desarrollo de sepsis neonatal, ya que al presentarse la RPM se genera una solución de continuidad en las membranas ovulares que permite el ascenso de microorganismos a la cavidad uterina y ocasionar corioamnionitis e infección fetal por ingesta o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por vía hematológica, en el caso de la ITU se considera factor de riesgo especialmente la no tratada o parcialmente tratada ya que se asocian a RPM, corioamnionitis, trabajo de parto y parto prematuro y en el neonato, a sepsis neonatal. El factor de riesgo materno que presentó mayor asociación en esta investigación fue la RPM >18 horas con un OR = 6.903, seguida de la corioamnionitis con OR = 6.000. Este resultado concuerda con Ampuero (2016) quien encontró en su estudio que la RPM fue el factor perinatal materno de mayor asociación con un OR = 8.68, la corioamnionitis no fue una variable considerada en dicho estudio. Al igual también concuerdan con (Pérez et al (2015) quienes encontraron que la RPM >18 horas fue el factor materno de mayor asociación (OR = 16.55) seguida de la corioamnionitis (OR = 35). Con respecto al estudio realizado por Méndez & Tercero (2016) se encontró concordancia en que la RPM fue el factor de riesgo obstétricos de mayor asociación (OR = 5.6). En comparación con el estudio de Julca (2018) los datos no son concordantes encontrándose en el análisis multivariado a la ITU como factor de riesgo materno de mayor asociación con un OR = 11.37, no se consideraron las variables RPM y corioamnionitis en dicho estudio. De igual manera no hubo concordancia con Huamán (2014) quien identificó en su estudio que la corioamnionitis presentó mayor asociación (OR de 3.16), seguida de la RPM (OR de 2.42). Teóricamente cuando las membranas han permanecido rotas por más de 18 horas el riesgo de sepsis neonatal aumenta 10 veces. La RPM es uno de los más importantes dentro de los factores asociados a sepsis neonatal temprana, ya que es un generador de condiciones para SNT, por asociarse a parto pretérmino, sepsis neonatal y corioamnionitis.

9.- Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- La corioamnionitis es un factor de riesgo materno con asociación significativa para la sepsis neonatal temprana, con un valor de $p = 0.011$ (OR = 6.000, IC = 1.319 - 27.287), aumentado hasta 6.000 veces más la probabilidad de que se presente la enfermedad.
- La ITU no es un factor de riesgo materno asociado a sepsis neonatal temprana, con un valor de $p = 0.059$ (OR = 0.326, IC = 0.098 – 1.086), por lo que no aumenta la probabilidad de que se presente la enfermedad.
- La RPM >18 horas es un factor de riesgo materno con asociación altamente significativa para la sepsis neonatal temprana, con un valor de $p = 0.002$ (OR = 6.903, IC = 1.820 – 26.176), aumentado hasta 6.903 veces más la probabilidad de que se presente la enfermedad.

Recomendaciones

- Captación temprana y realizar un monitoreo constante en cuanto al diagnóstico y tratamiento oportuno de la RPM y corioamnionitis en embarazadas, con esto evitar el desarrollo de la sepsis neonatal temprana, así como sus complicaciones y disminuir la morbimortalidad de estos.
- Protocolizar el parto antes de las 18 horas posteriores a la RPM.
- A pesar de que la ITU no se consideró como factor de riesgo directo para sepsis neonatal temprana, esta lo es para la corioamnionitis. Por lo cual se debe continuar con el cribado de infección urinaria en toda gestante para evitar el desarrollo de corioamnionitis y aumentar el riesgo de sepsis neonatal temprana.
- Hacer conocer a la Institución sobre los resultados con el propósito de asegurar medidas políticas hospitalarias en lo que respecta a la prevención y de esta forma poder reducir los casos de sepsis neonatal temprana.

- Se recomienda realizar estudios con mayor muestra, con el objetivo de conseguir una mejor validez interna y conocer la conducta de riesgo manifestado por estos factores en poblaciones más numerosas, y así proponer estrategias en avance de la salud pública.

10.- Agradecimientos

Agradezco al Hospital ESSALUD III de Chimbote, por permitirme usar sus ambientes e historias clínicas para llevar a cabo el presente trabajo.

A nuestros jurados, que en cada proceso de evaluación nos brindaron su apoyo para mejoría de este trabajo de investigación.

De igual manera al Pediatra Neonatólogo Cesar Zanabria Armas por haberme dado la oportunidad de recibir su apoyo tanto moral y científico, así también le agradezco la paciencia que tuvo para guiarme en todo el proceso del desarrollo de la tesis.

11.- Referencias bibliográficas

- Ampuero Túnjar, G. C. (2016). *Factores de Riesgo asociados a Mortalidad en Sepsis Neonatal Temprana en el Hospital Iquitos Cesar Garayar García del año 2010 – 2013*. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano, Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos.
- Anaya-Prado, R., Valero-Padilla, C., Sarralde-Delgado, A., Sánchez-González, J. M., Montes-Velázquez, L., & Gil-Villarreal, F.-V. (2017). Sepsis neonatal temprana y factores asociados. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 317-323.
- Bron Valer, V. Y. (2017). *Infección del tracto urinario en embarazadas*. Para optar el Título Profesional de Licenciados en Enfermería Por La Modalidad de Trabajo de Suficiencia Profesional, Universidad Tecnológica de los Andes, Abancay-Apurimac.
- Cabero Roura, L., Saldívar Rodríguez, D., & Cabrillo Rodríguez, E. (2010). *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*. Madrid, España: Panamericana.
- Cevallos, A., & Perdomo, M. (2008). Rotura prolongada de membranas y sepsis neonatal precoz en la sala de neonatología del hospital de especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS). Período noviembre 2005-junio 2007. *Revista Médica de los PostGrados de Medicina UNAH*, 11(2), 85-91.
- Coetzee, M., Mbowane, N., & de Witt, T. (2017). Neonatal sepsis: Highlighting the principles of diagnosis and management. *South African Journal of Child Health*, 11(2), 99-103.
- Coronell, W., Pérez, C., Guerrero, C., & Bustamante, H. (2009). Sepsis Neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pedriatría*, 23(90), 57-67.
- Emiru, T., Beyene, G., Tsegaye, W., & Melaku, S. (2013). Associated risk factors of urinary tract infection among pregnant women at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BioMed Central*, 2013(6), 1-6.

- Fajardo Dubón, G. E., Flores Zelaya, R. E., & Cárcamo Portillo, G. A. (2017). Caracterización general de sepsis neonatal temprana. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 14(2), 28-35.
- Ferrer Montoya, R., Robles Iglesias, A., Pérez Dajaruch, M. d., Crespo Bello, E., & González Vázquez, G. (2014). Corioamnionitis clínica e histológica. Revisión Bibliográfica. *Multimed. Revista Médica. Granma*, 18(1), 1-11.
- Huamán Ramos, D. G. (2014). *Factores determinantes de sepsis neonatal temprana en prematuros del servicio de neonatología del Hospital Belén de Trujillo*. Tesis para optar el título de médico cirujano, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo.
- Institut Clínic de Ginecologia, O. i. (2012). *Protocolo: Infección de vías urinarias y gestación*. Obtenido de Fetal Medicine Barcelona: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones-urinarias-y-gestacion.html>
- Julca Ramírez, E. M. (2018). *Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el hospital nacional P.N.P. Luis N. Sáenz en el periodo de enero del 2016 a setiembre del 2017*. Tesis para optar el título de médico cirujano, Universidad Ricardo Palma, Lima.
- Kiser, C., Nawad, U., McKenna, K., & Aghai, Z. (2014). Role of Guidelines on Length of Therapy in Chorioamnionitis and Neonatal Sepsis. *Pediatrics*, 2014(133), 992-998.
- López-Osma, F. A., & Ordóñez-Sánchez, S. A. (2006). Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 57(4), 279-290.
- Méndez Gómez, E. d., & Tercero Rodríguez, R. A. (2016). *Factores de Riesgo Asociados a Sepsis Neonatal Temprana en Recién Nacidos atendidos en el Hospital "Cesar Amador Molina; Matagalpa."* Enero 2013 – Diciembre 2015. Tesis para optar al título de Médico y Cirujano, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua, Matagalpa.
- Monge Acuña, T. (2017). Ruptura Prematura de Membranas. *Revista Médica Sinergia*, 2(11), 1-4.

- Nava Salgado, D. A., & Escobar Rojas, V. (2009). Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término. *Revista Mexicana de Pediatría*, 76(5), 205-208.
- Ortiz-Maldonado, F., Rendón-Macías, M. E., Bernárdez-Zapata, I., Iglesias-Leboreiro, J., & Arteaga-Mancera, M. P. (2014). Complicaciones neonatales asociadas a la ruptura prematura de membranas amnióticas en recién nacidos de pretérmino. *Revista Mexicana de Pediatría*, 81(5), 169-173.
- Pavón-Gómez, N. J. (2013). Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua. *Perinatología y Reproducción Humana*, 27(1), 15-20.
- Perera, K., Weerasekera, M., & Weerasinghe, U. (2018). Risk factors for early neonatal sepsis in the term baby. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 47(1), 44 - 49.
- Pérez, R. O., Lona, J. C., Quiles, M., Verdugo, M. Á., Ascencio, E. P., & Benítez, E. A. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista Chilena de Infectología*, 32(4), 387-392.
- Rodríguez-Bosch, M. R., Miranda-Araujo, O., & Reséndiz-Rosset, A. E. (2018). Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente. *Ginecología y Obstetricia de México*, 86(5), 319-334.
- Rojas, J., Contreras, H., Gutiérrez, Í., Ramírez, T., & Correa, A. (2003). Inducción de trabajo de parto en gestantes a término con ruptura prematura de membranas. *Ginecología y Obstetricia*, 49(4), 219-226.
- Román Parajón, J. M. (2015). *Factores de Riesgo asociados a Sepsis Neonatal Temprana en el Servicio de Neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense Enero a Junio 2014*. Tesis para optar al título de especialista en Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
- Romero-Maldonado, S., Ortega-Cruz, M., & Galván-Contreras, R. (2013). Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatología y Reproducción Humana*, 27(4), 217-221.

- Sánchez-Garduño, J. (2016). Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 63(3), 148-154.
- Shah, B. A., & Padbury, J. F. (2014). Neonatal Sepsis. An old problem with new insights. *Virulence*, 5(1), 170-178.
- Tafari, R., Chiesa, G., Caminati, R., & Gaspio, N. (2013). FACTORES DE RIESGO Y DETERMINANTES DE LA SALUD. *Revista de Salud Pública*, 17(4), 53-68.
- Temoltzin Pérez, Y. M., Bello Benavides, M., & Córdova Lara, N. (2014). *Características clínicas y factores de riesgo de los recién nacidos de término con sepsis neonatal temprana asociado a ruptura prematura de membranas*. Universidad Veracruzana, Veracruz - México.
- Torres, W., Calderón, L., & Albornoz, A. (2008). *Componente Normativo Neonatal*. Obtenido de Ministerio de Salud Pública: http://www.maternoinfantil.org/archivos/smi_D64.pdf

12.- Anexos

Anexo 01: Operacionalización de variables

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	NATURALEZA/ ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	CRITERIO DE MEDICIÓN
Independiente	Ruptura prematura de membranas >18 horas	Rotura de membranas ovulares después de 20 semanas y antes del trabajo de parto de duración mayor a 18 horas.	Presencia de rotura membranas ovulares después de 20 semanas sin trabajo de parto de más de 18 horas de duración.	Historia clínica	Cualitativa Nominal	Ficha de Recolección de datos	1 = Si 2 = No
	Corioamnionitis	Inflamación aguda de las membranas placentarias, de origen infeccioso que se acompaña de la infección del contenido amniótico.	Presencia de fiebre materna (>37.8°C), leucocitosis, taquicardia fetal (>160/min), taquicardia materna (>100lpm), sensibilidad a la palpación uterina, aumento de la contractilidad uterina y líquido amniótico purulento con mal olor.	Historia clínica	Cualitativa Nominal	Ficha de Recolección de datos	1 = Si 2 = No
	Infección urinaria materna	Infección de tracto urinario durante embarazo	Infección tracto urinario diagnosticada durante periodo de gestación con urocultivo positivo.	Historia clínica	Cualitativa Nominal	Ficha de Recolección de datos	1 = Si 2 = No
Dependiente	Sepsis neonatal temprana	Infección sistémica del RN dentro de las primeras 72 horas de vida.	Presencia de signos sistémicos de respuesta inflamatoria diagnosticado por clínica y laboratorio, con o sin cultivo positivo.	Historia Clínica	Cualitativa Nominal	Ficha de Recolección de datos	1 = Presente 2 = Ausente

