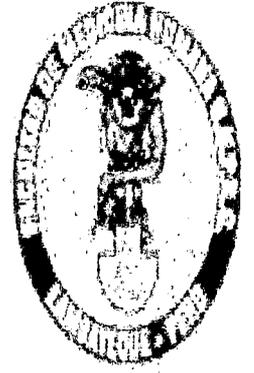


UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PIELONEFRITIS AGUDA DURANTE LA
GESTACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO
ASOCIADO A COMPLICACIONES PERINATALES
EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN
DE LAMBAYEQUE**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO DE

MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

Bach. WILLY CARBAJAL QUIROZ

Bach. SERGIO JHONATAN VERA FERNANDEZ

ASESOR:

Dr. SEGUNDO FELIPE ULCO ANHUAMAN

LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2015



**UNIVERSIDAD NACIONAL
"PEDRO RUIZ GALLO"**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PIELONEFRITIS AGUDA DURANTE LA GESTACIÓN
COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A
COMPLICACIONES PERINATALES EN EL
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE
LAMBAYEQUE**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO DE:

MÉDICO CIRUJANO

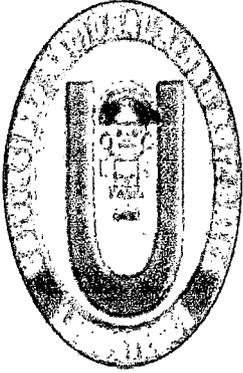
AUTORES:

**Bach. WILLY CARBAJAL QUIROZ
Bach. SERGIO JHONATAN VERA FERNANDEZ**

ASESOR:

Dr. SEGUNDO FELIPE ULCO ANHUAMAN

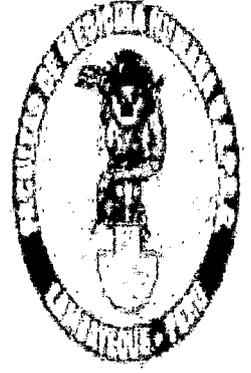
LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PIELONEFRITIS AGUDA DURANTE LA GESTACIÓN
COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A
COMPLICACIONES PERINATALES EN EL HOSPITAL
PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE**

TESIS

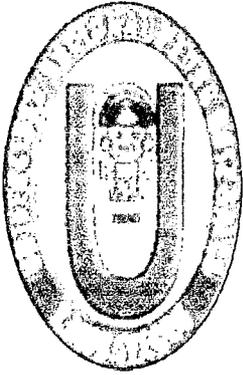
PARA OPTAR EL TÍTULO DE

MÉDICO CIRUJANO

Bach. Willy Carbajal Quiroz
AUTOR

Bach. Sergio J. Vera Fernández
AUTOR

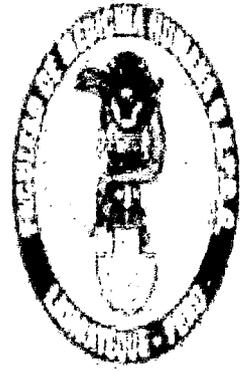
Dr. Segundo Felipe Ulco Anhuamán
ASESOR



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PIELONEFRITIS AGUDA DURANTE LA GESTACIÓN
COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A
COMPLICACIONES PERINATALES EN EL HOSPITAL
PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO DE

MÉDICO CIRUJANO

APROBADO POR EL JURADO:

Dr. Jorge Enrique Lino Peredo
PRESIDENTE

Dr. Blanca Santos Falla Aldana
SECRETARIO

Dr. Sergio Rodríguez Castro
VOCAL

Dr. Jorge Augusto Paico García
SUPLENTE

DEDICATORIAS

Para mis padres, Jorge y Ana por su apoyo, consejos, comprensión y amor. Me han dado todo lo que soy para conseguir mis metas; a mi hermana Diandra y Abuelos: Mercedes y Manuel por su confianza y fe brindada; y a mis dos angelitos que desde el cielo iluminan mi camino.

Willy Carbajal Quiróz

A mis padres Gilberto y Jessica por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo por sus consejos, sus valores, que me ha permitido ser una persona de bien.

A mi esposa Elizabet por su apoyo, comprensión y amor que me dieron fuerza en los momentos más difíciles.

A mi pequeñita hija Danna por que se convirtió en la mayor motivación para seguir adelante y ser cada día mejor.

Con todo mi cariño esta tesis se la dedico a ustedes

Sergio J. Vera Fernández

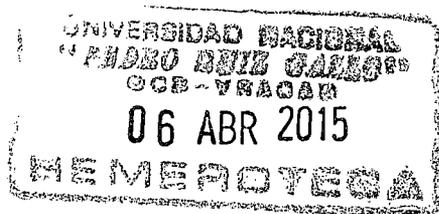
AGRADECIMIENTO

A Dios por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestra carrera, por ser la fortaleza en momentos de debilidad y brindarnos una vida llena de aprendizaje y experiencias, por protegernos y brindarnos salud y fuerza para superar dificultades que se presentaron en nuestra vida.

Al Dr. Segundo Felipe Ulco Anhuamán, nuestro asesor por su apoyo y ayuda constante, por sus conocimientos, experiencia y orientación brindada, lo cual nos permitió el correcto desarrollo y culminación del presente trabajo.

A nuestros maestros de la Facultad de Medicina Humana, que han formado parte de nuestra formación profesional, por su motivación, enseñanzas y consejos, que nos llevaron por el camino del buen estudiante.

Autores



INDICE

	Pág.
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCION.....	10
II. MATERIAL Y METODOS.....	22
III. RESULTADOS.....	31
IV. DISCUSION.....	39
V. CONCLUSIONES.....	45
VI. RECOMENDACIONES.....	47
VII. REFERENCIASBIBLIOGRAFICAS.....	49
VIII. ANEXOS.....	53

**PIELONEFRITIS AGUDA DURANTE LA GESTACIÓN COMO FACTOR DE
RIESGO ASOCIADO A COMPLICACIONES PERINATALES EN EL
HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELÉN DE LAMBAYEQUE**

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la pielonefritis aguda durante la gestación es factor de riesgo para complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo, analítico, retrospectivo, de cohortes, durante el periodo del 2011 al 2014. La población de estudio estuvo constituida por 246 gestantes según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: con y sin pielonefritis gestacional.

Resultados: El analisis estadístico sobre las variables en estudio como factores de riesgo fue: bajo peso al nacer (RR: 2.42; $p < 0.05$), prematuridad (RR: 2.5; $p < 0.01$), Apgar bajo al nacer (RR: 2.33; $p < 0.05$).

Conclusiones: La pielonefritis aguda gestacional es factor de riesgo asociado a complicaciones perinatales como: bajo peso al nacer, prematuridad y Apgar bajo al nacer.

Palabras Clave: Pielonefritis, factor de riesgo, complicaciones perinatales.

**ACUTE PIELONEFRITIS DURING PREGNANCY AS A RISK FACTOR OF
PERINATAL COMPLICATIONS IN TEACHING HOSPITAL PROVINCIAL
BELEN LAMBAYEQUE**

ABSTRACT

Objetive: Determine if acute gestational pyelonephritis is a risk factor associated to perinatal complications at Teaching Hospital Provincial Belen Lambayeque.

Methods: Was conduced a analitic, retrospective, cohorts investigation during the period from 2011 to 2014. The study population was conformed for 246 pregnants women inclusion and exclusion criteries distributed in 2 groups: with or without gestational pyelonephritis.

Results: The estadistical analysis about the variables in study like risk factors were: low weight at birth (RR: 2.42; $p < 0.05$), prematurity (OR: 2.5; $p < 0.01$), low Apgar at birth (OR: 2.33; $p < 0.01$).

Conclusions: Acute gestational pyelonephritis is a risk factor associated to perinatal complications: low weight at birth, prematurity, low Apgar at birth.

Kewwords: Gestational pyelonephritis, risk factor, perinatal complications.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCION.

1. Marco teórico:

1.1. Situación Problemática:

Las infecciones del tracto urinario (ITU), se definen como la presencia de bacterias en el tracto urinario capaces de producir alteraciones morfológicas y/o funcionales. En el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa [>100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de un único uro patógeno] en orina recogida por micción espontánea, o > 1.000 UFC/ml si se recoge la orina por sondaje vesical o cualquier cantidad si la muestra es obtenida por punción suprapubica¹.

Son una de las complicaciones médicas más frecuentes de la gestación y su importancia radica en que pueden repercutir tanto en la salud materna, como en la evolución del embarazo. Su incidencia se estima en 5-10% de todos los embarazos. Aunque la mayor parte de las veces se trata de bacteriurias asintomáticas (2-11%), en ocasiones son procesos clínicos sintomáticos como cistitis (1,5%) o pielonefritis (1-2%)².

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en las gestantes que en la población no gestante. La razón hay que buscarla en las modificaciones anatómicas y funcionales que tienen lugar en el aparato urinario durante la gestación y que aumentan el riesgo de ITU².

1.1.1. Antecedentes:

Naheed en Arabia en el 2009 publicó una investigación con la finalidad de precisar la prevalencia y complicaciones de la bacteriuria asintomática en un grupo de pacientes gestantes a través de un estudio descriptivo seccional transversal en 580 pacientes de las cuales se registró infección de vías urinarias por medio de urocultivo en 28 de ellas encontrando como microorganismo más frecuente a la *Escherichia coli* en el 78% de los aislamientos; respecto al bajo peso al nacer se encontraron diferencias significativas con frecuencias de 7.1% y 6.2% ($p < 0.05$), en cuanto a la prematuridad se observó que las frecuencias de esta condición si fueron de 21.4% y 4.9% respectivamente siendo las diferencias significativas ($p < 0.05$)³.

Anayet en el 2009 en India publicó una investigación con la finalidad de precisar la evolución y los resultados obstétricos de aquellas gestantes afectadas con la presencia de bacteriuria asintomática respecto de otro grupo sin esta complicación a través de un estudio seccional transversal incluyendo a 216 gestantes con infección de vías urinarias y 216 sin esta complicación con apareamiento en función de la edad, observando que la prevalencia de esta complicación en general fue de 12% predominando la *Escherichia coli* como agente causal y encontrando asociación para esta condición en relación a una mayor frecuencia de desórdenes

hipertensivos asociados a la gestación ($p < 0.05$) y parto preterminó ($p < 0.05$); respectivamente⁴.

Sheiner en el 2010 en Israel desarrollo una investigación con la finalidad de precisar las asociación entre infección de vías urinarias en gestantes y algunos aspectos de desenlace perinatal a través de un estudio de cohortes retrospectivas en 199,093 gestaciones de las cuales se identificó la presencia de infección de vías urinarias en el 2.5% ($n = 4890$) predominando la *Escherichia coli* en el 78% de los casos y dentro de las complicaciones con las que estuvo asociada se cuentan: parto pretérmino (13.3%vs. 7.6%, odd ratio (OR) = 1.9, IC 95% 1.7-2.0; $p < 0.001$) y bajo peso al nacer (<2500 g, 13.3%vs. 7.9%, OR = 1.8; IC 95% 1.6-2.0; $P < 0.001$) del mismo modo se asoció restricción de crecimiento intrauterino y ruptura prematura de membranas de manera significativa ($p < 0.05$)⁵.

Marahatta en la India en el 2011 realizó una investigación con la finalidad de precisar el impacto de la infección de vías urinarias en mujeres gestantes a través de un estudio de cohortes retrospectivas en donde se incluyeron a 600 pacientes de las cuales se identificó infección de vías urinarias en 55 casos (10%); la frecuencia según trimestre de gestación fueron de 15%, 7% y 7% respectivamente, en relación a los desenlaces obstétricos se observó que en el grupo de pacientes con infección la frecuencia de parto pre término, bajo peso al nacer y admisión a unidad de cuidados neonatales fueron

de 17%, 11% y 10% respectivamente encontrándose diferencia significativa para las frecuencias del grupo sin infección ($p < 0.05$)⁶.

Vaishali en la India en el 2013 publico un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de infección de vías urinarias en una serie de casos así como su evolución en términos de sus resultados obstétricos a través de un diseño de cohortes prospectivas en 371 gestantes con edad gestacional entre 20 a 32 semanas y 274 gestantes con edad gestacional entre 32 a 34 semanas a quienes se les realizó seguimiento hasta la culminación de su parto; se observó infección en el 17% y 16% de los casos respectivamente, encontrando además que en el último grupo, la presencia de infección se asoció con Apgar bajo al nacer [RR 3.63, 45% CI 1.63-8.07], parto pretérmino [RR 3.27, 95% CI 1.38-7.72], restricción de crecimiento intrauterino [RR 3.79, 95% CI 1.80-7.9] y bajo peso al nacer (LBW) [RR 1.37, 95% CI 0.71-2.61]⁷.

Freire E, et al. en 2013 realizaron un estudio de tipo caso-control retrospectivo en 864 pacientes que visitaron el Departamento de Embarazo de Alto Riesgo del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Mato Grosso do Sul, encontrando que el 15.6% tuvieron una infección urinaria, E. coli fue la causa más frecuente (34.8%), las cepas de este microorganismo fueron más sensibles a la norfloxacin (91.4%), nitrofurantoína (80.8%), y ceftriaxona (74.4%) y más resistentes a la ampicilina (42.5%), trimetropim-sulfametoxazol (31.1%) y cefalosporinas de primera generación

(14.8%); se identificó una asociación significativa entre el parto pretérmino, bajo peso al nacer y la infección urinaria en mujeres embarazadas, no hubo asociación significativa con la ruptura prematura de membranas, el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de Apgar menor de 7 a los cinco minutos. Concluyendo finalmente que el uso de cultivo de orina como una rutina de detección laboratorial prenatal permite el diagnóstico precoz y el tratamiento de las infecciones urinarias en las mujeres embarazadas, proporcionando así mejores condiciones perinatales⁸.

1.1.2. Fase Teórica:

Los cambios fisiológicos del tracto urinario durante el embarazo son importantes y facilitan el desarrollo de la ITU, su recurrencia, persistencia y, a menudo, su evolución a formas sintomáticas, que no se produce en la mujer no gestante, en la que la ITU tiene menos impacto y no suele ser persistente. En estas modificaciones fisiológicas caben destacar: La dilatación bilateral, progresiva y frecuentemente asimétrica de los uréteres, que comienza hacia la 7 semana y progresa hasta el término. Tras el parto, se reduce con rapidez (un tercio a la semana, un tercio al mes y el tercio restante a los dos meses). La dilatación comienza en la pelvis renal y continua de forma progresiva por el uréter, es menor en el tercio inferior y puede albergar hasta 200 ml de orina, lo que facilita la persistencia de la ITU. Esta dilatación suele ser mayor en el lado derecho. Por otra parte, a medida que el útero aumenta su volumen comprime la

vejiga y los uréteres. Esta compresión es mayor en el lado derecho debido a la dextro-rotación habitual del útero a partir de la segunda mitad del embarazo⁹.

Además de este sustrato anatómico; la influencia hormonal también contribuye a estas modificaciones, tanto o más que las modificaciones mecánicas reseñadas. La progesterona disminuye el tono y la contractilidad de las fibras musculares lisas del uréter. Esto reduce el peristaltismo ureteral desde el segundo mes, observándose etapas de auténtica atonía hacia el séptimo y octavo mes, lo que favorece el estancamiento de la orina y el reflujo vesico-ureteral. Igualmente disminuye el tono del esfínter uréter vesical, favoreciendo su reflujo. Los estrógenos favorecen también en parte, la hiperemia del trígono y la adherencia de los gérmenes sobre el epitelio¹⁰.

Los microorganismos que causan infecciones urinarias durante la gestación son los que conforman la flora perineal normal. Los gérmenes aislados habitualmente son los bacilos gram- negativos, aunque también se pueden observar microorganismos grampositivos que suelen ser los responsables del 10-15% de las infecciones sintomáticas agudas de la mujer joven. La microbiología de las bacterias en la orina es la misma que en las mujeres no embarazadas. Se trata en general de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*), de gramnegativos (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*), de grampositivos (*Staphylococcus*

aureus, Estreptococos del Grupo B) y de otros gérmenes (Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum)¹¹.

La pielonefritis aguda es una infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, que suele presentarse durante el segundo-tercer trimestre de la gestación y es casi siempre secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada o tratada incorrectamente y que ocasiona signos y síntomas muy floridos que alteran el estado general de la paciente. Su incidencia es del 1-2% según se haga o no cribado de la bacteriuria asintomática y de la eficacia del tratamiento de la misma. Un tratamiento adecuado de la bacteriuria asintomática disminuye en un 80% la incidencia de pielonefritis. Factores predisponentes para la pielonefritis son los cálculos ureterales y renales, así como la bacteriuria asintomática^{12,13}.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico; la sintomatología incluye al margen de la clínica típica de la cistitis, alteración del estado general, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. La exploración física se caracteriza por puño percusión lumbar homolateral muy dolorosa. En el 90% de los casos, el lado derecho es el afectado y puede ser bilateral en un 25%. El diagnóstico clínico se confirma con el urocultivo con > 100.000 UFC/ml en orina. El 80% son causadas por Escherichia coli. En el sedimento encontraremos leucocituria y pueden aparecer también cilindros leucocitarios, proteinuria y hematíes. El diagnóstico diferencial debe hacerse con procesos como corioamnionitis,

colecistitis, mioma degenerado, rotura de quiste de ovario y sobre todo con la apendicitis¹⁴.

Las pielonefritis agudas requieren tratamiento hospitalario por vía intravenosa para alcanzar unos niveles tisulares adecuados de antibiótico el cual debe iniciarse inmediatamente de forma empírica, antes de disponer del resultado del urocultivo y antibiograma, para así evitar la extensión de la infección. En el momento de elegir el tratamiento debemos valorar la prevalencia de los gérmenes más frecuentes, la gravedad del cuadro clínico, los riesgos del fármaco para el feto y la tasa de resistencias al antibiótico en nuestra área y centro hospitalario. Independientemente de la pauta terapéutica empleada, la bacteriuria recurre en el 20-30% de los casos, por eso se aconseja realizar un urocultivo de control 1-2 semanas después de finalizado el tratamiento. En las embarazadas con ITU recurrentes por microorganismos distintos o por reinfecciones, se aconseja realizar una profilaxis antibiótica hasta el parto con cefalexina o nitrofurantoína^{15,16}.

Las ITU durante el embarazo constituyen un peligro potencial para el feto, a este grupo de infecciones se les atribuyen algunas complicaciones perinatales tales como: amenaza de parto prematuro y el parto pretérmino (PP), este último es causa del 70% de la mortalidad de los fetos sin anomalías debido posiblemente al efecto estimulante de endotoxinas. Otras complicaciones pueden ser retardo del crecimiento intrauterino por una disminución de la reproducción celular que obedece a la carencia de ácido fólico y

ruptura prematura de membranas (RPM). La pielonefritis aguda incrementa en 30-50% la tasa de prematuridad y en las formas más graves de ITU el feto puede infectarse por vía sanguínea dando lugar a una sepsis que puede afectar las meninges, trayendo como consecuencia en ocasiones retardo mental¹⁷.

1.2. Problema:

¿Es la pielonefritis aguda durante la gestación factor de riesgo para complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque?

1.3. Hipótesis:

Hipótesis alterna (Ha):

La pielonefritis aguda durante la gestación es factor de riesgo para complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque.

Hipótesis nula (Ho):

La pielonefritis aguda durante la gestación no es factor de riesgo para complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque.

1.4. Objetivos:

Objetivos generales:

Determinar si la pielonefritis aguda durante la gestación es factor de riesgo para complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque.

Objetivos específicos:

Determinar el riesgo relativo de prematuridad en mujeres con y sin pielonefritis aguda durante la gestación.

Determinar el riesgo relativo de bajo peso al nacer en mujeres con y sin pielonefritis aguda durante la gestación.

Determinar el riesgo relativo de Apgar menor de 5 puntos al minuto en mujeres con y sin pielonefritis aguda durante la gestación.

1.5. Justificación:

Tomando en cuenta la información disponible; resulta ampliamente reconocida la elevada probabilidad en la gestante de presentar colonización e infección de las vías urinarias esto a consecuencia de las variaciones anatómicas y fisiológicas que experimenta la mujer como consecuencia del patrón hormonal que adquiere durante este periodo; situación patológica cuya prevalencia aun continua siendo alta en nuestra población; en este sentido se han llevado a cabo durante esta última década múltiples estudios en relación a la posibilidad de que esta infección ejerza una influencia directa e inmediata sobre la aparición de algunos resultados adversos tanto maternos como neonatales por lo que resulta de utilidad a nuestro criterio precisar la asociación con aquellas complicaciones perinatales; con miras a predecir su aparición y poder intervenir oportunamente con el objeto de minimizar su impacto deletéreo en el binomio madre - feto; considerando por otro lado que la pielonefritis es una infección que de recibir tratamiento en forma precoz y oportuna puede ser curada siendo por ello una condición potencialmente modificable; y ante el escaso número de publicaciones en nuestro medio sobre un aspecto relevante en una patología de actualidad creciente en nuestra realidad sanitaria; es que nos inclinamos a la realización del presente estudio.

1.6. Definición de Términos y conceptos:

- **Pielonefritis aguda en gestantes:** Infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, cuya sintomatología incluye alteración del estado general, fiebre, sudoración, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante¹.
En el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa [>100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de un único uro patógeno] en orina recogida por micción espontánea, o > 1.000 UFC/ml si se recoge la orina por sondaje vesical o cualquier cantidad si la muestra es obtenida por punción suprapúbica¹.
- **Prematuridad:** Condición del neonato por el cual el nacimiento se produce antes de que se cumplan las 37 semanas de edad gestacional; edad que fue calculada empleando el test de capurro².
- **Bajo peso al nacer:** Condición del neonato por el cual nace con un peso inferior a 2500 gramos².
- **Apgar menor de 5 puntos al minuto:** Condición del neonato por el cual el puntaje de la valoración apgar es inferior a 5 puntos al minuto de nacido³.

MATERIAL Y METODO

II. MATERIAL Y METODO.

2.1. Tipo de Investigación:

- Analítico, cohortes retrospectiva.

2.2. Diseño de contrastación de Hipótesis:

G1	X1	X2	X3
G2	X1	X2	X3

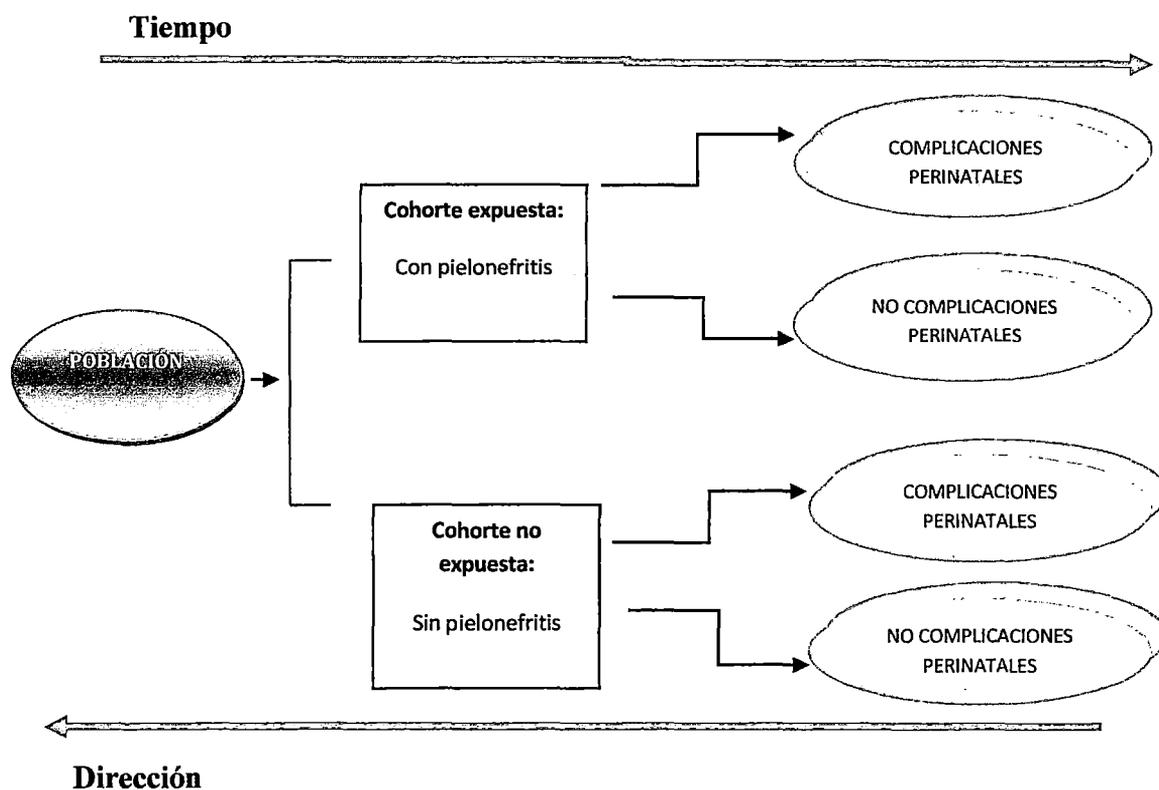
G1: Gestantes con pielonefritis aguda

G2: Gestantes sin pielonefritis aguda

X1: Bajo peso al nacer

X2: Prematuridad

X3: Apgar menor de 5 puntos al minuto



2.3. Población y muestra de estudio:

Población Universo:

Gestantes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período Enero 2011 – Diciembre 2014.

Poblaciones de Estudio:

Gestantes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período Enero 2011 – Diciembre 2014 y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

Cohorte expuesta:

Gestantes con pielonefritis aguda documentada con urocultivo y antibiograma en cualquier trimestre de la gestación.

Gestantes en cuyas historias clínicas se puedan precisar las complicaciones perinatales en estudio.

Cohorte no expuesta:

Gestantes sin pielonefritis aguda durante todo el periodo correspondiente a su gestación.

Gestantes en cuyas historias clínicas se puedan precisar las complicaciones perinatales en estudio.

- **Criterios de Exclusión:**

Gestantes con hipertensión inducida por la gestación.

Gestantes con diabetes gestacional.

Gestantes con obesidad durante el primer trimestre.

Gestantes con ganancia excesiva de peso durante la gestación.

Gestantes con gestación múltiple.

Gestantes adolescentes o añosas.

Gestantes con control prenatal inadecuado.

2.4. Determinación del tamaño de muestra y diseño estadístico del muestreo:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada gestante atendida en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el periodo Enero 2011 – Diciembre 2014 y que cumplieron con los criterios de selección ya expuestos.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada gestante atendida en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período Enero 2011 – Diciembre 2014 y que cumplieron con los criterios de selección mencionados anteriormente.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para comparación de proporciones¹⁸:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

p_1 = Proporción de la cohorte expuesta que desarrollaron la complicación perinatal.

p_2 = Proporción de la cohorte no expuesta que desarrollaron la complicación perinatal.

n = Número de pacientes por grupo

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.20^4$.

$P_2 = 0.07^4$.

Farkash en Israel en el 2012 encontró que en su cohorte expuesta la prematuridad llegó a presentarse en el 20% de los casos mientras que en la cohorte no expuesta alcanzó el 7% de los casos.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 123$$

COHORTE EXPUESTA: (Gestantes con pielonefritis aguda) = 123 pacientes.

COHORTE NO EXPUESTA: (Gestantes sin pielonefritis aguda) = 123 pacientes.

Tamaños de muestra y potencia para estudios de cohortes

Datos y resultados

Riesgo en expuestos (%)

Riesgo en no expuestos (%)

Razón no expuestos/expuestos

Nivel de confianza (%)

Calcular

Tamaño de muestra

Potencia

Potencia (%)

Mínimo

Máximo

Incremento

Nivel de confianza: 95.0%

Potencia (%)	Ji-cuadrado	Tamaño de muestra	
		Expuestos	No expuestos
80.0	Sin corrección	108	108
	Corrección de Yates	123	123

2.5. Técnica e instrumentos de recolección de Datos:

La ficha de recolección de datos consistió en un instrumento que consta de 3 partes: datos generales, variable independiente y variable dependiente las cuales fueron consignados en el protocolo de la historia clínica del paciente.

Ingresaron al estudio las gestantes atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período Enero 2011 – Diciembre 2014 y que cumplieron con los criterios de selección ya expuestos; se solicitó la autorización en el departamento académico correspondiente y luego se acudió al Sistema informático perinatal desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio; cohorte expuesta y cohorte no expuesta, que corresponde a la variable independiente es decir gestantes con pielonefritis durante la gestación y gestante sin pielonefritis durante ella.
2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a las desenlaces de interés, que corresponden a las variables dependientes; por medio de un seguimiento retrospectivo en cada grupo a través de la revisión de las historias clínicas de las pacientes instante en el cual nos enteraremos si la gestante con o sin pielonefritis culminó su parto con la presencia alguno de los siguientes desenlaces: peso al nacer, prematuridad, Apgar bajo; sin necesidad de hacer el seguimiento de la paciente durante toda la gestación.
3. Continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexo 1); hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.

4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder realizar el análisis respectivo.

2.6. Análisis Estadístico de los Datos:

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos y fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 20.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística Analítica

Se hizo uso de la prueba estadístico chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con las complicaciones perinatales en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se obtuvo la incidencia de las complicaciones perinatales en ambos grupos de estudio y los riesgos relativos

correspondientes para la condición perinatal en estudio en cuanto a su asociación con la presencia de pielonefritis aguda en gestantes; se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo mencionado.

2.7. Esquema de Contenido:

		COMPLICACION PERINATAL	
		SI	NO
PIELONEFRITIS AGUDA	Si	A	B
	No	C	D

RIESGO RELATIVO: $a \times (c + d) / c \times (a + b)$

2.8. Aspectos éticos

La presente investigación por ser no experimental no fue necesario que tenga el consentimiento informado de comité alguno; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

RESULTADOS

III. RESULTADOS.

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:

Características	Pielonefritis (n=123)	No pielonefritis (n=123)	Significancia
Sociodemográficas			
Edad materna (años):			
- Promedio	26.4	27.7	T student: 0.45 p>0.05
- Rango	(21-34)	(21– 34)	
Paridad:			
- Promedio	2.1	2.6	T student: 0.56 p>0.05
- Rango	(1 - 3)	(1 - 3)	
Procedencia			
-Rural	110(89%)	114 (93%)	Chi cuadrado: 1.38 p>0.05
-Urbano	8(11%)	5(7%)	

FUENTE: HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELEN DE LAMBAYEQUE-
Archivo de historias clínicas: 2015.

Tabla N° 02: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a bajo peso al nacer en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:

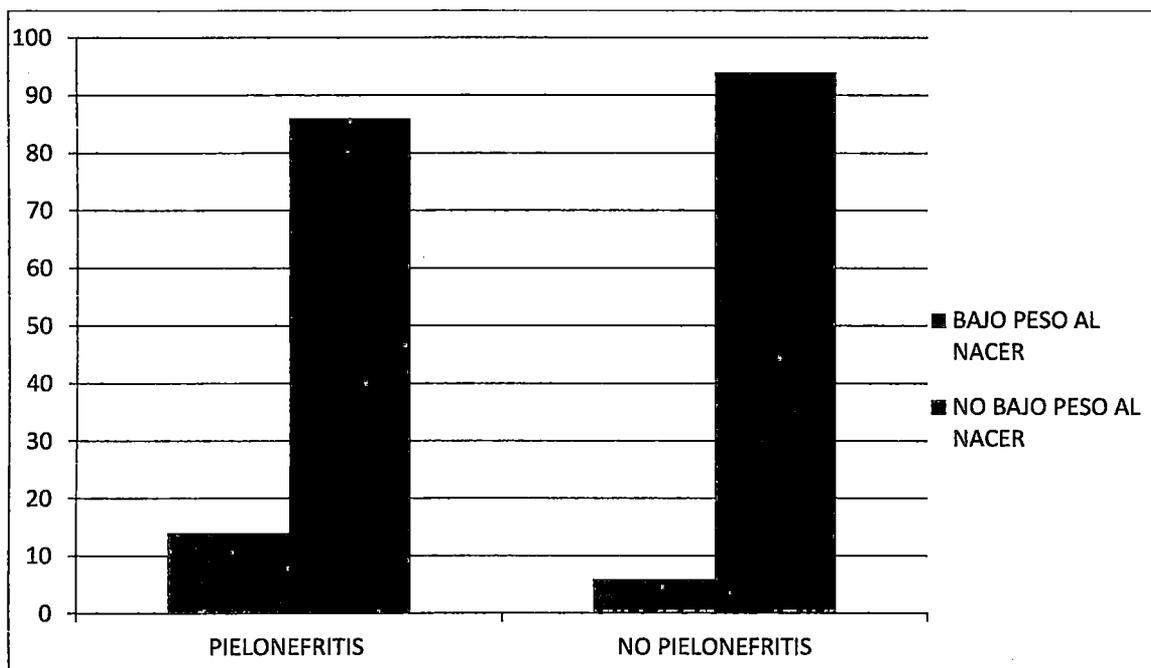
Pielonefritis aguda gestacional	Bajo peso al nacer		Total
	Si	No	
Si	17(14%)	106(86%)	123 (100%)
No	7(6%)	116(94%)	123(100%)
Total	24	122	246

FUENTE: HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELEN DE LAMBA YEQUE-
 Archivo de historias clínicas: 2015.

- Chi cuadrado: 6.2
- $p < 0.05$.
- Riesgo relativo: 2.42
- Intervalo de confianza al 95%: (1.38 – 5.64)

En el análisis se observa que la pielonefritis aguda gestacional expresa riesgo para bajo peso al nacer a nivel muestral, lo que se traduce en un riesgo relativo > 1 ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor de riesgo para bajo peso al nacer en el contexto de este análisis.

Gráfico N° 01: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a bajo peso al nacer en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:



La frecuencia de bajo peso al nacer en el grupo con pielonefritis gestacional fue de 14% mientras que en el grupo sin pielonefritis gestacional fue de 6%.

Tabla N° 03: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a prematuridad en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:

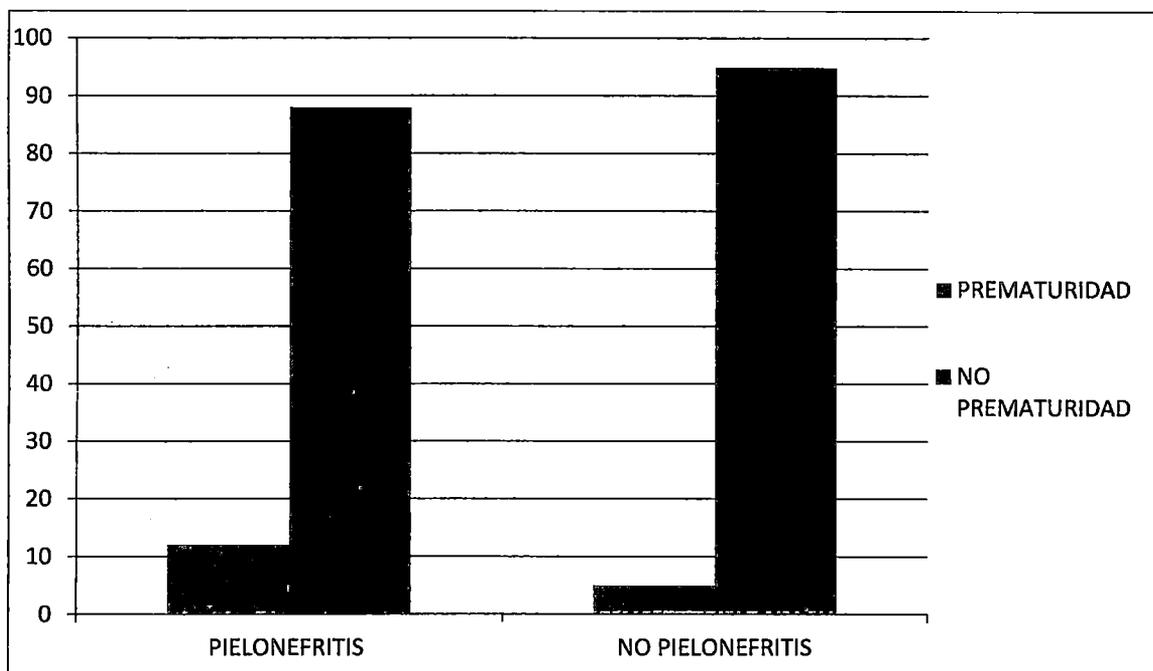
Pielonefritis aguda gestacional	Prematuridad		Total
	Si	No	
Si	15(12%)	108(88%)	123 (100%)
No	6(5%)	117(95%)	123(100%)
Total	21	225	246

FUENTE: HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE BELEN DE LAMBAYEQUE-
 Archivo de historias clínicas: 2015.

- Chi cuadrado: 7.5
- $p < 0.01$.
- Riesgo relativo: 2.
- Intervalo de confianza al 95%: (1.28 – 5.34)

En el análisis se observa que la pielonefritis aguda gestacional expresa riesgo, para prematuridad a nivel muestral, lo que se traduce en un riesgo relativo > 1 ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor de riesgo para prematuridad en el contexto de este análisis.

Gráfico N° 02: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a prematuridad en el Hospital Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:



La frecuencia de prematuridad en el grupo con pielonefritis gestacional fue de 12% mientras que en el grupo sin pielonefritis gestacional fue de 5%.

Tabla N° 04: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a Apgar bajo al nacer en el Hospital Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:

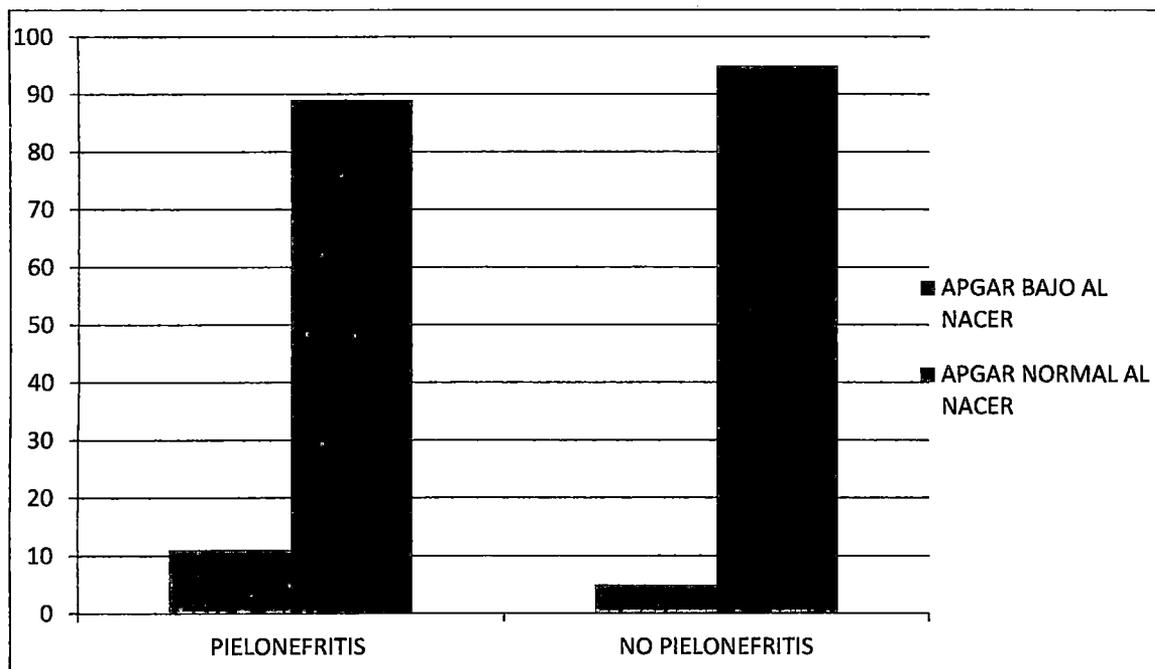
Pielonefritis aguda gestacional	Apgar bajo al nacer		Total
	Si	No	
Si	14(11%)	109(88%)	123 (100%)
No	6(5%)	117(95%)	123(100%)
Total	21	225	246

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE LAMBAYEQUE-Archivo de historias clínicas: 2015.

- Chi cuadrado: 4.3
- $p < 0.05$.
- Riesgo relativo: 2.
- Intervalo de confianza al 95%: (1.16 – 4.26)

En el análisis se observa que la pielonefritis aguda gestacional expresa riesgo, para Apgar bajo al nacer a nivel muestral, lo que se traduce en un riesgo relativo > 1 ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor de riesgo para Apgar bajo al nacer en el contexto de este análisis.

Gráfico N° 03: Pielonefritis aguda gestacional como factor de riesgo asociado a Apgar bajo al nacer en el Hospital Belén de Lambayeque durante el período 2011 –2014:



La frecuencia de Apgar bajo al nacer en el grupo con pielonefritis gestacional fue de 11% mientras que en el grupo sin pielonefritis gestacional fue de 5%.

DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN.

En la presente investigación la totalidad de la muestra estudiada como correspondía a un estudio de cohortes fue dividida en 2 grupos según la condición de riesgo es decir: 123 gestantes con pielonefritis aguda y 123 gestantes sin esta condición para conseguir esto se realizó la verificación del carnet de control prenatal identificando la descripción correspondiente a episodios de infección de vías urinarias siendo esta alteración la variable independiente y respecto a las complicaciones perinatales, estas se constituyó en la variable dependiente y fueron definidas tomando en cuenta la revisión del expediente clínico del neonato; en base a las definiciones operacionales predeterminadas.

En la tabla N° 1 Podemos observar algunos datos representativos de los grupos en comparación respecto a ciertas variables intervinientes como la edad materna respecto a ella encontramos que esta característica poblacional presentó una distribución uniforme en ambos grupos; lo que se pone de manifiesto al observar los promedios (26.4 y 27.7 años) con una diferencia de poco más de un año siendo los rangos de valores idénticos; una situación similar se verifica en relación a el grado de paridad de las gestantes observando que en ambos grupos fue bastante similar con valores de 2.1 y 2.6, lo mismo en relación a procedencia la cual fue rural en el 89% y 93% de las cohortes con una diferencia no significativa; esto caracteriza una condición de uniformidad entre los

grupos y representa un contexto apropiado para efectuar las comparaciones y de esta manera minimizar la posibilidad de sesgos.

En la tabla N° 2, 3 y 4 se confrontan las distribuciones de los pacientes para cumplir con el objetivo principal de la presente investigación, en primer término con los riesgos muestrales los cuales fueron de 2.42; 2.5 y 2.33 ; los cuales traducen que aquellas gestantes con pielonefritis durante la gestación tienen más de dos veces el riesgo de presentar alguna de estas complicaciones perinatales. Estas asociaciones muestrales fueron verificadas a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo los valores alcanzados suficientes para afirmar que tienen significancia estadística ($p < 0.05$) y con ello concluir que la pielonefritis gestacional es factor de riesgo para bajo peso, prematuridad y Apgar bajo al nacer.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de **Sheiner et al**, en el 2010 en Israel quienes precisaron la asociación entre infección de vías urinarias en gestantes a través de un estudio de cohortes retrospectivas en 199,093 gestaciones; dentro de las complicaciones con las que estuvo asociada se cuentan: parto pre término (13.3%vs. 7.6%, odds ratio (OR) = 1.9, IC 95% 1.7-2.0; $p < 0.001$) y bajo peso al nacer (<2500 g, 13.3%vs. 7.9%, OR = 1.8; IC 95% 1.6-2.0; $P < 0.001$)⁵.

En este caso el estudio se desarrolla en base a un estudio con una realidad poblacional de características disímiles a la nuestra por tratarse de un país oriental desarrollado, siendo una publicación reciente que toma en cuenta un diseño común al nuestro, si bien el tamaño muestral es considerablemente mayor; podemos observar una tendencia común a nuestro análisis en relación a la significancia del riesgo encontrado para los desenlaces bajo peso al nacer y prematuridad respecto a la infección urinaria materna.

Precisamos las conclusiones a las que llego **Marahatta et al**, en la India en el 2011, quienes mostraron el impacto de la infección de vías urinarias en mujeres gestantes a través de un estudio de cohortes retrospectiva en 600 pacientes; en relación a los desenlaces obstétricos se observó que en el grupo de pacientes con infección, la frecuencia de parto pre término, bajo peso al nacer y admisión a unidad de cuidados neonatales fueron de 17%, 11% y 10% respectivamente encontrándose diferencia significativa para las frecuencias del grupo sin infección ($p < 0.05$)⁶.

En este caso el contexto poblacional del estudio presenta algunas características sociodemográficas y sanitarias comunes a la nuestra, siendo una valoración más reciente en donde se emplea la misma estrategia de análisis y el tamaño muestral es más cercano al nuestro y en relación a las variables de interés se verifica la asociación significativa evidenciada en nuestra serie para las variables prematuridad y bajo peso al nacer.

Consideramos también las tendencias descritas por **Vaishali et al**, en la India en el 2013 precisaron a través de un diseño de cohortes prospectivas en 371 gestantes con edad gestacional entre 20 a 32 semanas y 274 gestantes con edad gestacional entre 32 a 34 semanas, se encontró que la presencia de infección se asoció con Apgar bajo al nacer [RR 3.63, 45% CI 1.63-8.07], parto pretérmino [RR 3.27, 95% CI 1.38-7.72], y bajo peso al nacer (LBW) [RR1.37, 95% CI 0.71-2.61]⁷.

En este caso el estudio también se corresponde con una población con algunos elementos en común con nuestra serie, correspondiendo a una población más contemporánea, acogándose a un diseño de análisis idéntico al nuestro y con un tamaño muestral bastante cercano y en lo que respecta los desenlaces de interés se puede observar la coincidencia plena para el riesgo atribuido a la pielonefritis gestacional para todas la complicaciones perinatales evaluadas.

Describimos también los hallazgos encontrados por **Freire E, et al.** en 2013 en Norteamérica quienes a través de un estudio de tipo caso-control retrospectivo en 864 pacientes encontrando que el 15.6% tuvieron una infección urinaria, se identificó una asociación significativa entre el parto pretérmino ($p < 0.05$), bajo peso al nacer ($p < 0.05$) y la infección urinaria en mujeres embarazadas. Concluyendo que la detección laboratorial prenatal permite el diagnóstico precoz y el tratamiento de las infecciones urinarias en gestantes proporcionando mejores condiciones perinatales⁸.

En este caso el referente en mención se corresponde con una valoración reciente, en la cual se aplica un diseño de análisis diferente al empleado en nuestra valoración por medio de un tamaño muestral superior al nuestro; si bien la población guarda diferencias considerables en relación a la nuestra; en el análisis estadístico encontramos elementos comunes cuando se verifica la asociación entre parto pretérmino y bajo peso al nacer con la complicación infecciosa materna en estudio.

Cabe mencionar que la mayoría de las infecciones urinarias en mujeres y sobre todo en gestantes se producen, de hecho, sólo a causa de una mala higiene personal, por el paso de bacterias desde el exterior hacia la uretra, donde pueden llegar hasta los riñones. Generalmente, estos microbios proceden del intestino, donde viven normalmente, y los cuales son expulsados en el momento de la defecación.

Este contagio es visto más frecuente en el sexo femenino, debido a que el orificio uretral está más cerca de la zona anal, además de que hay mujeres que no se realizan un aseo adecuado, ya que se limpian de atrás hacia adelante (desde la zona anal a la uretra), cuando el aseo correcto es de adelante hacia atrás (desde la uretra hacia la zona anal), siendo una de las principales medidas de prevención, la realización de una higiene adecuada.

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES.

1. La pielonefritis aguda durante la gestación si es un factor de riesgo asociado a complicaciones perinatales.
2. La pielonefritis aguda gestacional es factor de riesgo asociado a bajo peso al nacer.
3. La pielonefritis aguda gestacional es factor de riesgo asociado a prematuridad.
4. La pielonefritis aguda gestacional es factor de riesgo asociado a Apgar bajo al nacer.
5. No se apreciaron diferencias significativas en relacion a complicaciones perinatales entre edad materna, grado de paridad y procedencia entre ambos grupos de estudio.

RECOMENDACIONES

IV. RECOMENDACIONES.

1. La asociación entre las variables en estudio debieran ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias preventivas que minimicen la aparición de complicaciones perinatales en nuestro medio.
2. Considerando el hecho de que la pielonefritis gestacional materna es una característica potencialmente modificable es conveniente comprometer la participación directa del personal sanitario con la finalidad de que a través de estrategias educativas hagan énfasis en la promoción de control prenatal adecuado, como una estrategia de detección pronta y tratamiento oportuno de esta condición.
3. Dada la importancia de precisar las asociaciones definidas en la presente investigación; se recomienda la realización de estudios multicéntricos prospectivos con mayor muestra poblacional, con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia del riesgo expresado por estas variables en el tiempo con mayor precisión

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Ucieda R, Carrasco RS, Herraiz MA, Herraiz I, Infección urinaria, En: Fabre E. Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. Tomo 1 Adalia Madrid. 2010; 191-208.
- 2.-Hooton TM. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate 2013. (Topic updated sep 20, 2012). www.uptodate.com.
- 3.-Naheed F, Shabnum I, Shakella Y. Prevalence and complications of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Professional Med J Mar 2009; 13(1): 108-112.
- 4.-Anayet M, Barman A, Siddique M. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and its consequences in pregnancy in a rural community of Bangladesh. Bangladesh Med Res Counc Bull 2009; 33: 60-64.
- 5.-Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 May;22(5):423-7.
- 6.-Marahatta R, Dhungel B, Pradhan P. Asymptomatic bacteriurea among pregnant women visiting Nepal Medical College Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. Nepal Med Coll J 2011; 13(2): 107-110.
- 7.-Vaishali J, Vinita D, Anjoo A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. Indian J Med Res 137, April 2013, pp 753-758.
- 8.-Freire E, Figueiró E, Marcon V, Oliveira A, Santos C, Rezende L, Breda I. Urinary tract infection in high Risk Pregnant Women. 2013; 42(1): 21-29.
- 9.-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos asistenciales. Control prenatal del embarazo normal. 2010.

- 10.-Pigrau-Serrallach C. Infecciones urinarias recurrentes. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2010;23(2):28—39.
- 11.-Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *ObstetGynecol*. 2013; 121(1):306—13.
- 12.-Lombardía J, Fernández M, editors. *Ginecología y Obstetricia.. Ed. Médica Panamericana 2 edición: Manual de consulta rápida*; 2010.p. 193—8.
- 13.-Lockwood CJ, Magriples U. Initial prenatal assessment and patient education. *UpToDate* 2013. (Topicupdated: january 18, 2013). www.uptodate.com.
- 14.-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter SistNac Salud*. 2010; 29:33-9.
- 15.-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Protocolos asistenciales. Control prenatal del embarazo normal*. 2010.
- 16.-Guinto V, De Guia B, Festin M, Dowswell T. Diferentes regímenes de antibióticos para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.). 2010; 12(9): 34-39.
- 17.-N. Pazos Otero, L. Fuentes Ricoy, B. Fernández Pérez, C. Martínez Vázquez, M. Martínez Poch, and J. L. Osuna Díaz, "Pyelonephritis and pregnancy. Ourexperience in a general hospital," *Anales de Medicina Interna*. 2011; 24(12):585–587.
- 18.- Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlagpublishers; 2011.p78.
- 19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de

1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.

20.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA.
Perú: 20 de julio de 2010.

ANEXOS

VI. ANEXOS.

ANEXO N° 01

Pielonefritis aguda durante la gestación como factor de riesgo asociado a complicaciones perinatales en el Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ años

1.4. Grado de paridad: _____

1.5. Procedencia: _____

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Pielonefritis aguda:

Si: () Trimestre en que se produjo: _____

Resultado de Urocultivo y antibiograma.: _____

No: ()

III: VARIABLE DEPENDIENTE:

Bajo peso al nacer: Si () No ()

Prematuridad: Si () No ()

Apgar < 5 al minuto: Si () No ()