

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**INDICE DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NOSOCOMIAL EN UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. LUZ ELEN BRAVO FLORES

TUTORES:

DR. RAÚL VILLEGAS SILVA

Jefe de la unidad de cuidados intensivos neonatales de CMN Siglo XXI.

DRA. ADRIANA VALENZUELA FLORES

Investigadora de la Unidad de Investigación en Epidemiología hospitalaria del IMSS.

COLABORADORES:

DRA. HELADIA GARCÍA

Maestra en Ciencias Médicas

DR. RODOLFO RIVAS RUIZ

Residente de segundo año de neonatología

[Handwritten signature]
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



México, D.F. 2005

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

m342223



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios:

Gracias por la vida que me ha permitido tener, por la oportunidad de hasta el momento gozar de salud y poder esforzarme cada día para cumplir metas

A mis padres:

Por el incondicional apoyo que siempre he recibido de ambos, por su esfuerzo que han realizado para educarnos a mi y a cada uno de mis hermanos, por sus enseñanzas y amor para conmigo.

A mis hermanos:

Por estar siempre ahí en cualquier circunstancia, por su comprensión y apoyo, por su alegría y su buen humor, por su confianza y sus siempre palabras de aliento.

Al Dr. Villegas:

Por sus enseñanzas, confianza, por la oportunidad que me brindo de estar en este lugar y por su ejemplo del trato para con los niños, y también por el apoyo para la realización de esta tesis.

A mis compañeros:

Por sus enseñanzas, por el apoyo que siempre he tenido de ellos, por su sentido de responsabilidad y por su ejemplo de amor para con los niños, pero también de fortaleza en los momentos difíciles.

A mis profesores:

Por aprender de ellos la forma de ver la neonatología y la responsabilidad que esto implica.

A los niños:

Por dejarme aprender de ellos y por las lecciones de vida que cada día nos dieron

Al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Por la oportunidad de poder tener mi formación en neonatología, poder caminar por sus instalaciones y disfrutar de las enseñanzas que tuvimos día a día en nuestra estancia en esta gran Institución a la cual respeto y admiro mucho.

**INDICE DIAGNÓSTICO DE SEPSIS
NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES.**

RESUMEN ESTRUCTURADO

La sepsis neonatal es la principal causa de complicaciones en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), las manifestaciones clínicas y por diferentes métodos de diagnósticos no son específicas. En la UCIN, donde tenemos un gran número de pacientes que han recibido cirugía y otros procedimientos de tratamiento invasivo, es más complejo el diagnóstico de sepsis.

Objetivo: Elaborar un índice de diagnóstico de sepsis de adquisición intrahospitalaria en la UCIN.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte de todos los pacientes que ingresaron a la UCIN de diciembre 2003 a mayo 2004, se registraron las características de antecedentes, motivo de ingreso, tratamientos previos, durante su estancia, diariamente se consideró, signos vitales, alimentación, uresis, toma de productos de sangre, uso de sondas, colocación de catéteres intravasculares, NPT, otros fármacos como esteroides, ranitidina, etc. Así como exámenes paraclínicos, hemocultivos etc.

Se consideró pacientes con sepsis, cuando tenían manifestaciones clínicas, apoyo de exámenes paraclínicos y respondieron a tratamiento evaluado a las 72 horas. El análisis se tomo como de casos y controles. Cuando existía aislamiento bacteriológico se consideró como sepsis, cuando no hubo recuperación bacteriológica se consideró como sepsis sin germen aislado (SSGA) y pacientes controles cuando no reunían las características de los sépticos. Se analizan las características de los pacientes por medio de razón de momios (RM) y de acuerdo al valor estadístico se lleva a cabo análisis multivariado por regresión logística, las características que fueron significativas en este análisis se usan para llevar a cabo un índice.

Resultados: Se analiza un total de 181 pacientes, con peso de 2273 de media, con 35 semanas de edad gestacional, con sepsis 37 pacientes SSGA 68 y controles 76. De las RM más importantes estan: FC, FR, hipotermia, glucemia alta, VM, CVC, NPT, plaquetopenia, leucocitosis, ayuno, sonda gástrica, distensión abdominal. Con RM >2. En la regresión logística con varios modelos quedaron: FC, FR, hipotermia, VM, plaquetopenia, leucocitosis y antibióticos previos.

Conclusiones. Los datos clínicos de respuesta inflamatoria son los más importantes para el diagnóstico de sepsis nosocomial, en nuestro grupo otros factores asociados perdieron su importancia como son NPT, CVC. Es importante que este índice se valide posteriormente.

INDICE

ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO GENERAL Y SECUNDARIOS.....	11
HIPÓTESIS.....	11
TIPO DE ESTUDIO, UNIVERSO DE TRABAJO, MUESTRA.....	12
CRITERIOS INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	13
PROCEDIMIENTO.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
VARIABLES A ESTUDIAR.....	17
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	18
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	32

ANTECEDENTES

La sepsis neonatal es una de las principales patologías que originan morbilidad y mortalidad en las unidades de atención de recién nacidos, la frecuencia es muy variable dependiendo del tipo de unidad que se trate. Los cambios en la fisiología normal del recién nacido que son ocasionados por una infección sistémica, se caracterizan clínicamente por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más los signos clínicos del sitio de la infección y en la mayoría de los casos los datos clínicos son inespecíficos.⁽¹⁾

La sepsis se define cuando hay respuesta inflamatoria sistémica asociado con infección (ésta puede ser sospechada o documentada), y la respuesta inflamatoria sistémica se define por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios (taquicardia o bradicardia, taquipnea, alteraciones en la cuenta leucocitaria y cambios en la temperatura).

La infección se define cuando existen datos clínicos de un proceso infeccioso localizado a un órgano o sistema y éste puede o no corroborarse por datos de imagen y/o de laboratorio.

Sepsis severa se define como sepsis más uno de lo siguiente: disfunción cardiovascular, insuficiencia respiratoria ó alteración en la función de dos o más órganos (renal, respiratorio, neurológico, hematológico, hepático).^(2,3)

La sepsis neonatal se suele clasificar en temprana cuando se diagnostica en los 3 primeros días de vida y sepsis tardía cuando se diagnostica después de los 3 días. Algunos autores han tratado de diferenciar las infecciones tardías de las tempranas y principalmente las de origen nosocomial cuando han pasado más de 10 días de vida, llamándola muy tardía ya que disminuyen las posibilidades de que el origen sea por infección intrauterina y se relaciona más la infección con factores extrínsecos o de medio ambiente o sea los relacionados a el tipo de tratamiento y cuidados que se establecen en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN).^(1,2)

La mayoría de las sepsis de comienzo precoz son originadas por microorganismos localizados en el canal genital (transmisión vertical), pero puede ocurrir que el recién nacido se contamine en el primer o segundo día de vida por microorganismos procedentes del personal o material de

diagnóstico y/o tratamiento del servicio de Neonatología y si el periodo de incubación es corto dar lugar a sepsis nosocomiales de comienzo precoz (transmisión horizontal). La mayoría de sepsis de comienzo tardío son nosocomiales, pero también puede ser posible que la contaminación ocurra en el momento del parto por microorganismos localizados en el canal genital, si el periodo de incubación es largo dar lugar a sepsis vertical de comienzo tardío, así que en los criterios cronológicos se mezclan infecciones de epidemiología, etiología y mortalidad diferentes y por ello creemos que se debe hacer un esfuerzo para clasificar las sepsis en nosocomiales y de transmisión vertical independientemente del tiempo en que se inicien los datos clínicos característicos.^(2,4)

Uno de los mayores objetivos de la medicina moderna es el control de las infecciones adquiridas en el hospital. Estas se han aumentado a la par de los avances de la tecnología y los tratamientos. En el siglo XX los adelantos de la tecnología y el uso de procedimientos invasivos: catéteres endovenosos, asistencia respiratoria mecánica, sondas, nutrición parenteral, cirugías de alta complejidad, junto a la mayor supervivencia de los recién nacidos pretérmino, niños con múltiples malformaciones y/o con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas determinó un incremento en las infecciones hospitalarias, uno de los lugares en donde se verificó un mayor impacto fueron las UCIN.⁽⁵⁾

La colonización del recién nacido en la UCIN tiene un patrón diferente al del niño normal como resultado del contacto materno escaso, la alimentación demorada, el tratamiento antibiótico y la exposición a la flora de la UCIN, la interacción entre los factores de riesgo del paciente y los relativos al ambiente hospitalario es especialmente compleja en el neonato.^(6,7)

Así los factores de riesgo son múltiples influyendo a que el neonato se infecte se pueden dividir en:

Maternos:

1. Infecciosos: infecciones sistémicas, de transmisión sexual, colonización.
2. No infecciosos. Diabetes materna, lupus, otras inmunodeficiencias, uso de drogas, promiscuidad.
3. Obstétricos. Cerclaje, ruptura de membranas prematura, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, exploraciones repetidas, instrumentación.

Neonatales:

Condiciones inmunológicas, procedimientos invasivos, malformaciones congénitas, ayuno prolongado, no administración de leche materna, uso de esteroides, colonización con flora nosocomial, uso de algunos fármacos; esteroides inhibidores H2.

Factores extrínsecos:

Procedimientos invasivos, uso inadecuado de la medida universal de control de infecciones, estancia hospitalaria prolongada, uso inadecuado de antimicrobianos, uso de esteroides, contaminación del cunero o del instrumental, virulencia y cantidad del inóculo. ^(8,9,10)

Para poder determinar en forma clínica la presencia de sepsis los signos dependerán de la edad gestacional, postnatal y otros factores del neonato que favorecen el desarrollo de la sepsis, las manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica son: taquicardia (frecuencia cardíaca de más de 180x'), taquipnea (frecuencia respiratoria de más de 60x'), distermias (<36 grados centígrados y >38.5 grados centígrados) y cambios en la biometría hemática (leucocitosis, neutropenia o bandas en más del 10%).

El síndrome de sepsis además se compone de muchos signos inespecíficos como son: mal estado general, hipoactividad, letargo, cambios de coloración de la piel, dificultad respiratoria, apnea, retardo en el llenado capilar, trastornos metabólicos (como hiperglucemias, acidosis), distensión abdominal, entre otras. ⁽¹¹⁾

Para corroborar el diagnóstico se intenta la recuperación bacteriológica de líquidos normalmente estériles como es sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) que son los más ampliamente utilizados, y que se ha considerado como el estándar de oro, aunque no es de alta sensibilidad. La frecuencia de recuperación bacteriológica depende de diversos factores, primero que exista realmente una infección bacteriana con diseminación sistémica. De estar bien clara esta posibilidad de infección, las posibilidades de que sea positivo depende de otros factores como es el sitio de la toma, del número de muestras para cultivo, del volumen de sangre y de las técnicas utilizadas, es sabido que en el mejor de los casos se logra un aislamiento del germen hasta en un 50 a 60% y se sugiere realizar los siguientes estudios, además de los cultivos antes mencionados, como parte del diagnóstico en este caso de laboratorio. Se realizan otros estudios paraclínicos como son biometría hemática (BH), velocidad de sedimentación globular, algunas proteínas de respuesta aguda como la proteína C reactiva, citocinas, procalcitonina, (éstas dos últimas no se realizan en nuestro medio). Así como la presencia de acidosis metabólica sin otra causa y alteraciones de glucemia que previamente se encontraba estable. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Por el incremento considerable en la sobrevida de los pacientes en la UCIN, asociado a procedimientos invasivos múltiples, cirugías más complejas, Nutrición parenteral y otros factores, por lo que en los recién nacidos ingresados en una unidad de neonatología se debe evaluar la posibilidad de un proceso infeccioso sistémico y por las consecuencias graves que ocasiona el retraso en el tratamiento de esta entidad, se inicia tratamiento antimicrobiano empírico siendo en ocasiones innecesario, la suspensión de este tratamiento por lo general es muy difícil ya que la evolución clínica de los pacientes que inician tratamiento antibiótico se espera sea favorable sin

poderse diferenciar la evolución natural de un proceso no infeccioso a la mejoría de sepsis por la poca especificidad de los datos clínicos.

La dificultad para establecer un diagnóstico de infección y sepsis neonatal, la urgencia de instaurar un tratamiento adecuado y la conveniencia de suprimirlo cuando no es necesaria, dan gran importancia a los resultados proporcionados por el laboratorio de microbiología, por ello es práctica habitual completar la valoración del paciente con la toma de muestras. La sospecha de infección neonatal, la petición de estudios microbiológicos y el inicio o suspensión de tratamiento antibiótico son decisiones diarias en el manejo de los recién nacidos. ⁽¹⁵⁾

En las unidades de cuidados intensivos neonatales se han aislado cocos Gram positivos como la causa principal de infección nosocomial, siendo el *Staphylococcus coagulasa* negativo el patógeno más frecuentemente aislado. Otros organismos como *Staphylococcus aureus* y *Enterococo* han sido aislados en un 18% se han aislado patógenos Gram negativos como *E. Coli* y *Klebsiella*, y los hongos son causantes del 9% de las infecciones nosocomiales. ^(16,17,18)

En la literatura universal se recomienda obtener al menos dos hemocultivos positivos para *Staphylococcus coagulasa* negativa, pero en algunos estudios se ha considerado que un neonato con síntomas de sepsis y factores de riesgo podría ser suficiente el aislamiento de éste microorganismo en un hemocultivo para confirmar el diagnóstico. ^(19,20,21)

La detección en forma oportuna de las infecciones nosocomiales en la UCIN repercute en la evolución y pronóstico de los neonatos, permitiendo un tratamiento adecuado y oportuno para la erradicación de los microorganismos causales y evitar así resistencias bacterianas.

Se ha demostrado claramente en estudios previos la relación de sepsis con la utilización de catéteres venosos, sondas, uso de ventilación mecánica y nutrición parenteral total y el tiempo de la utilización de dichos procedimientos para lograr en lo posible la identificación de sepsis donde se tiene por ejemplo la escala de NOSEP este estudio se dividió en dos partes primero para la realización de la escala y después para su validación para

elaboración de esta escala se toman en cuenta factores clínicos de laboratorio y métodos invasivos se describe métodos en busca de la determinación en forma certera de sepsis como NOSEP-1, NOSEP-2, Escala propuesta para el diagnóstico temprano de infecciones neonatales, Diagnóstico temprano de sepsis neonatal utilizando escalas hematológicas, Diagnóstico temprano de sepsis nosocomial, que son las más conocidas aunque los factores incluidos en estas escalas y las poblaciones de pacientes son diferentes a los de la unidad intensiva neonatal de este hospital. ^(22,23)

Existen en la literatura diferentes pruebas específicas, inespecíficas, individuales o en conjunto para establecer el diagnóstico, llegándose a elaborar y validar un índice para sospechar sepsis en el recién nacido en trabajos ya publicados y con excelente metodología de estudio. ^(24,25,26,27) Sin embargo en la práctica clínica diaria, la presencia de algún dato clínico trascendente en un neonato o alteraciones hematológicas son indicadoras de sepsis, con lo que se inicia manejo antimicrobiano, con las dificultades de retirar este antes de completar un tiempo específico para sepsis demostrada, por lo que algunos autores han trabajado en identificar las pruebas necesarias para demostrar que no existe una infección y suspender el tratamiento rápidamente, los estudios no han sido definitivos o requieren de pruebas especiales, que no se tienen en la práctica médica, por lo que consideramos necesario una forma de evaluación clínica y de laboratorio que permita en forma práctica y segura identificar a aquellos niños que no cursen con infección sistémica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En nuestras condiciones de UCIN con pacientes en su mayoría con patología quirúrgica, con invasión múltiple, se puede ocasionar un proceso de respuesta inflamatoria sistémica, por causas no infecciosas, lo que llevaría en casos de sospecha clínica de infección a tratamientos innecesarios, con las consecuencias epidemiológicas, económicas, tiempo de estancia innecesario y otros problemas antes mencionados, por lo que nuestro problema principal lo planteamos:

¿Es posible elaborar un índice clínico y con exámenes habituales de diagnóstico de una UCIN suficientemente eficaz en diferenciar al paciente infectado del que no lo está?

JUSTIFICACIÓN.

En general, el diagnóstico de la sepsis neonatal tardía se basa en una sospecha clínica. El tratamiento incluye antibióticos durante 10 a 14 días. En su mayoría este tratamiento es iniciado empíricamente. Los antimicrobianos, en ocasiones, son modificados sin un fundamento sólido. Estos cambios se basan en apreciaciones del grupo clínico, en sus “experiencias” o apreciación de un sólo momento.

El uso de herramientas de diagnóstico diferentes a la clínica no se ha sistematizado y puede ser completamente inespecífica en condiciones de un neonato gravemente enfermo por patología no infecciosa. Es conveniente tener una forma de evaluación sistematizada que permita diferenciar a los pacientes infectados a los no infectados y evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos en forma oportuna.

Tomando en cuenta que la frecuencia de sepsis en las diferentes unidades de cuidados intensivos varía aunque no en forma importante se buscará el poder identificar el momento de mayor riesgo de presentación de un proceso séptico de un recién nacido.

OBJETIVO GENERAL.

Elaborar un índice diagnóstico de pacientes con sepsis nosocomial.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Conocer la utilidad de las pruebas de diagnóstico de sepsis nosocomial más frecuentes.
- Conocer la frecuencia de gérmenes más frecuentes que causan la sepsis nosocomial.

HIPÓTESIS

La ausencia de datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica en niños con largo tiempo de estancia hospitalaria son los principales datos que permiten diferenciar a los neonatos con infección sistémica adquirida en su estancia hospitalaria de los que no están infectados a pesar de estar sometidos en muchas ocasiones a procedimientos invasivos como colocación de catéteres, procedimientos quirúrgicos, apoyo de nutrición parenteral, uso de ventilación mecánica y uso de medicamentos que intervienen como factores de riesgo para sepsis.

TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio de Casos y controles anidado en una Cohorte prospectiva.

UNIVERSO DEL TRABAJO.

Todos los niños que ingresaron a la UCIN en el periodo comprendido entre diciembre 2003 a mayo del 2004 independientemente de su diagnóstico y edad gestacional.

MUESTRA.

Todos los pacientes que ingresaron a la UCIN se siguieron durante su estancia hospitalaria.

Se calculó que un 75% de los pacientes que ingresan a UCIN se sospecha infección, en 50% de ellos corroboramos la infección, la frecuencia de exposición en no enfermos la calculamos en 25%, para algunos factores como aplicación de catéter, con un OR de 2 o mayor, se calculó con el programa Epi Info 2002 considerándose 73 casos y 73 controles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todos los pacientes que ingresaron a la UCIN en el periodo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente que es egresado del servicio antes de 72 horas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no se captaron sus datos por más de 5 días de su estancia en la UCIN.

PROCEDIMIENTO:

Integración de la cohorte:

1. Todos los pacientes recién nacidos que se ingresaron a la UCIN durante los meses de febrero a julio del 2004 se ingresaron al estudio, independientemente de su diagnóstico.
2. En todos los casos se evaluaron y registraron en hoja específica los antecedentes, datos clínicos al ingreso, los diagnósticos que motivaron ingreso y tratamientos previos. Se realizó seguimiento diario de los registros clínicos de enfermería y notas médicas, en los cuales se anotan los signos vitales cada hora, uresis, saturación periférica de oxígeno, balance de líquidos, signos clínicos específicos, variables de ventilación, alimentación líquidos parenterales usados, medicamentos, eventos sobresalientes, y exámenes de laboratorio.
3. Se realizó el seguimiento diariamente de todos los pacientes hasta su egreso.
4. Se registró diariamente el uso de catéteres intravenosos, centrales, periféricos, toma de productos, uso de NPT, ventilación mecánica, procedimientos quirúrgicos, uso de sondas gástrica, uretral o pleural.
5. Se registraron los diagnósticos nuevos en cada día, así como sus complicaciones.
6. Se registro el motivo de egreso, por mejoría, traslado, o fallecimiento con la causa aparente en este último.
7. En caso de que el neonatólogo tratante, considere la posibilidad de sepsis, al paciente se le estudia como se tiene normado en la unidad, por medio de BHC, cuenta de plaquetas, gases en sangre arterial, hemocultivos centrales y/o periféricos y estudio citoquímico y bacteriológico de LCR,

además de algunos estudios complementarios. El análisis y tratamiento de estos pacientes y los resultados paraclínicos quedan a cargo del tratante.

8. Para fines de nuestro estudio se consideró a pacientes **con sepsis** como **Casos** y pacientes **sin sepsis** como **Controles**

9. La sepsis se consideró como positiva, cuando al momento de la sospecha clínica contaba con datos de respuesta inflamatoria sistémica o algún otro dato sugestivo de sepsis. Que presentara alteraciones en la biometría hemática, que ya han sido descritas en la definición de variables y por ser un paciente de la cohorte se pudo evaluar en forma retrospectiva que las alteraciones clínicas y hematológicas no fuesen causadas por otras causas y que la evolución clínica a las 48 horas sugiriera sepsis.

10.- De los pacientes con sepsis se dividieron en dos posibilidades: **sepsis probada o simplemente sepsis** cuando existía aislamiento microbiológico en sangre o LCR, así como **sepsis sin germen aislado** cuando no se tenía el aislamiento bacteriológico.

11. Los pacientes **no sépticos o controles** fueron aquellos que durante su estancia en la unidad no desarrollen datos clínicos sugestivos de sepsis o bien que después de sospechar esta entidad, la evolución clínica y bacteriológica no sea sugestiva.

12. Se inició el manejo médico específico con esquema de antimicrobianos, de acuerdo con las normas del servicio, así como el manejo de líquidos, inotrópicos, y apoyo ventilatorio que sea necesario de acuerdo al caso.

13. Los datos se colectaron en una base para SPSS v10, en donde se analizaron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis se realizó en forma univariada calculando la frecuencia simple de eventos, se calculó medidas de tendencia central y medidas de dispersión, se analizó el valor diagnóstico que tienen los datos clínicos, hematológicos, y pruebas especiales en el diagnóstico de sepsis en forma individual o en conjunto y se calculó el OR de cada una de las variables midiendo la importancia de cada uno y por último se analizó en forma multivariado por medio de regresión logística para establecer el peso de cada variable y establecer el índice.

ASPECTOS ÉTICOS.

Según el Reglamento General de Investigación en Salud, en su artículo 17 sobre la investigación en humanos se considera un estudio sin riesgo, ya que se basa en información del expediente clínico y no se realizan modificaciones en las condiciones fisiológicas.

VARIABLES A ESTUDIAR.

Dependientes:

Sepsis

Independientes:

a) **Antecedentes:** edad gestacional, peso al nacer, lugar de referencia, peso a su ingreso, diagnóstico inicial

b) **Procedimientos invasivos:** cirugías VMA, NPT, catéteres centrales, sondas, catéteres intravenosos, número y frecuencia de su cambio, sondas pleurales, gástricas, uretrales.

c) **Medicamentos:** Antimicrobianos utilizados, inhibidores H2 (ranitidina), esteroides.

DEFINICION DE LAS VARIABLES (CONCEPTUAL Y OPERACIONAL)

VARIABLES DEPENDIENTES

Nombre de variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición
Sepsis	Por clínica es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (taquipnea, taquicardia, alteración de curva térmica, BH alterada) originado por proceso infeccioso, o algún otro dato clínico que puede ser inespecífico: distensión abdominal, ictericia, piel marmórea, datos de dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	nominal	Sepsis: cuando existe aislamiento de germen en hemocultivo. Sepsis sin germen aislado: cuando el cuadro clínico, hematológico y evolución son sugestivas pero no existe aislamiento de germen. No sepsis: cuando el cuadro clínico en las primeras 48 horas de sospecha no sea característico.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Nombre de variable	Definición operacional	Tipo:	Escala de medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo posterior al nacimiento tomado del expediente	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Edad gestacional	Tiempo en semanas evaluado al momento de nacer	Cuantitativa discreta	Razón	Semanas de gestación
Sexo	Género del paciente	Cualitativa nominal	dicotómica	Femenino ó masculino
Frecuencia cardiaca	Número de veces que late el corazón y se tomo todos los días de estancia	Cuantitativa discreta	Razón	Número de veces por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de veces que respira y se tomo todos los días de estancia	Cuantitativa discreta	Razón	Número de veces por minuto
Temperatura	Registro de la	Cuantitativa	Intervalo	Grados

	temperatura corporal se registro todos los días	continua		centígrados
Dextrostix	Medición semicuantitativa de glucosa se registro diariamente	Cuantitativa discreta	Razón	Miligramos por decilitro
Ventilación mecánica	Apoyo mecánico para mejorar oxigenación y ventilación del paciente y el numero de días que se requirió	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Catéter venoso central	Método invasivo para lograr mantener acceso venoso central y registro en días cuando se requirió	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Nutrición parenteral	Apoyo nutricional en forma endovenosa y se registro en forma diaria	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Biometría hemática	Cuantificación de las líneas celulares que orientan a sospechar procesos infecciosos	Cuantitativa discreta	Intervalo	Células por mm ³
Hemocultivos	Crecimiento y desarrollo de microorganismos y se registraron en todos los que se tomaron en su estancia	Cualitativa nominal	Politómica	Tipo de germen
Antibióticos	Medicamento que tiene antagonismo microbiano vital y se registro número de días cuando el paciente lo requirió	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Esteroides	Medicamento antiinflamatorio potente y se registró número de días cuando el paciente lo requirió	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Ayuno	Supresión de alimento durante un periodo de tiempo y se registró número de días cuando un paciente lo requirió	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Cirugía	Método intervencionista resolutivo de algunas patologías y se registró cuantas cirugías requirió el paciente	Cuantitativa discreta	Razón	Días

Resultados:

Durante el periodo de estudio de 1-Diciembre de 2003 a 31 Mayo de 2004 se recabaron los datos de 218 pacientes. Se eliminaron por tener menos de tres días de estancia en la UCIN 19 pacientes como criterio de exclusión y por criterios de eliminación a 18 pacientes por no registrar más de 5 días los datos de su estancia en la UCIN con un total de 37 pacientes eliminados quedando 181 pacientes.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio (**Tabla 1**), 93 pacientes fueron masculino (51.4%). El peso promedio al ingreso fue de 2273g, la mayoría de los pacientes a su ingreso tenían más de 31 días de vida 52 (28.7%) aunque no existió diferencia importante entre este grupo y los que ingresaron entre el día 0 al 3 de vida con 51 pacientes (28.2%). La edad gestacional en promedio fue de 35 semanas, con 21 % de los pacientes con edad gestacional menor de 31 semanas y 30% niños a término (**Tabla 1**).

El hospital de procedencia más frecuente fue el Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 con 62 pacientes (34.3%) el segundo y cuarto lugar es este mismo hospital de los servicios de lactantes-18 pacientes (9.9%) y de quirófano 14 (7.7%). En cuanto a la evolución de los pacientes se reportó mejoría en 155 (85.6%) y defunciones 26 (14.4%). Además se consideró las características clínicas, de laboratorio en biometría hemática y métodos invasivos más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales del total de pacientes del estudio, donde a las variables se les calculó media y desviación estándar (**Tabla 2**).

Los pacientes estudiados se dividieron en tres grupos siendo sepsis con germen aislado 37 (20.4%), sepsis sin germen aislado 68 (37.5%) y sin sepsis 76 (41.9%), en estos pacientes sin sepsis se consideró en la mayoría de los casos, a pacientes que ante una sospecha de infección sistémica se estudiaron como sepsis y de acuerdo a evolución clínica en las 48 horas siguientes a este evento, se descartó por buen estado y desaparición de las alteraciones, que provocaron la sospecha. (**Tabla 3**).

En los tres grupos su distribución por sexo fue en pacientes sin sepsis predominó el sexo femenino con 42 pacientes de 76 que representó el 55.3%, en el grupo de sepsis sin germen aislado predominó el masculino con 35 de 68 que fue el 51.5% y en el de sepsis con germen aislado predominó el sexo masculino con 19 de 37 pacientes que fue el 51.4%.

Los fallecimientos por grupos el que presentó mayor número de defunciones fue el grupo de sepsis sin germen aislado con 16 pacientes de 68 que representó el 23.5%

seguido de sepsis con germen aislado con 8 defunciones de 37 pacientes con (21.6%) y por último de 2 pacientes de 76 en el grupo sin sepsis (2.6%).

Tomando en cuenta el peso en los tres grupos los más afectados por sepsis son los niños de 600-1000gr con hasta el 83% ya sea que se aísle germen ó que por datos clínicos se sospeche la infección, y por grupos el de 2001-3000gr presentó hasta el 43.2% sepsis con germen aislado, y en cuanto a semanas de gestación los resultados son similares (**Tabla 3**).

Se evaluaron las características clínicas, la biometría hemática y los tratamientos más frecuentes y que se han considerado factores de riesgo para sepsis en múltiples estudios reportados en la literatura, se comparó la frecuencia en los tres grupos de donde se evaluaron las variables en conjunto y de estas se realiza eliminación de acuerdo al peso estadístico (**Tabla 4**).

Posteriormente se realizó comparación de los grupos en forma independiente primero entre sepsis con germen aislado vs no sepsis donde se incluyeron las variables de más alto valor clínico y llama la atención que en esta comparación se encuentran todas las variables significativas (**Tabla 5**), después se comparan los grupos de sepsis sin germen aislado vs el grupo de no sepsis donde también todas las variables salen significativas (**Tabla 6**).

Cabe mencionar que se incluyó en los análisis el uso de métodos invasivos como lo son ventilación mecánica, catéter venoso central, antibióticos, medicamentos como esteroides y boqueadotes H₂ tanto como variable dicotómica (si estaba presente o no en el paciente) así como también se incluyó como factor días de exposición.

Con estos datos se realizó un análisis donde se incluye a los tres grupos de estudio y se busca medias y desviaciones estándar por cada variable así como se identifica su significancia y ya entre los tres grupos encontramos menos cantidad de variables significativas en este caso las variables significativas fueron días de estancia hospitalaria con más fuerza en el grupo de sepsis con germen aislado con 13.73 días (± 12.23) con P 0.001, temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ el grupo más importante el de sepsis sin germen aislado con 37.49°C ($\pm 0.44^{\circ}\text{C}$) con P 0.049, Tensión arterial >65 mmHg el grupo sin sepsis 78.14 mmHg (± 8.92) con P 0.043, días catéter venoso central el grupo de sepsis con germen aislado 12.71 (± 9.84) con P 0.037, días de ayuno sepsis con germen aislado 7.84 (± 7.17) con P 0.011, en la variable de plaquetas no hay diferencias importantes, así como tampoco los leucocitos (**Tabla 7**).

Un dato importante que se encontró fue que se colocaron 101 catéteres venosos centrales de los 181 pacientes, 34 fueron colocados en pacientes del grupo sin sepsis, 41 en el de sepsis sin germen aislado y 26 en el grupo de sepsis con germen aislado y con mayor frecuencia de colocación de catéter en yugular derecha, seguida de safeno derecha y en tercer lugar en yugular izquierda.

Otro dato importante en cuanto al uso de antibióticos encontramos que el grupo en el que más se utilizó fue el de sepsis con germen aislado con media de 7.68 días y desviación estándar (± 8.87) y de los 181 pacientes incluidos 57 pacientes recibieron antibióticos durante su estancia de estos 24 ya lo recibían en el momento de mayor sospecha de sepsis.

Una vez ubicado solo el grupo de pacientes con sepsis tanto en los que se aisló germen como en los que no se aisló se identificaron los factores de riesgo más significativos se calculó razón de momios, intervalos de confianza y se determinó su significancia por medio cálculo de razón de momios (RM), de los cuales se encontró la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, temperatura, tensión arterial, dextrostix, ventilación mecánica, catéter venoso central, nutrición parenteral, plaquetas, leucocitos, segmentados, bloqueadores H2, ayuno, sonda orogástrica, distensión abdominal, letargia y dificultad respiratoria fueron los de mayor significancia (**Tabla 8**).

Así que con los datos obtenidos de los diferentes análisis realizados se sometió a varios modelos de regresión logística para lograr obtener el mejor modelo (**Tabla 9**), modificando las variables de acuerdo a su peso estadístico y clínico, quedando el modelo con características mas significativas. De este modelo se tomaron las variables y se les asigno un valor de acuerdo a la RM, siendo este completamente arbitrario y dependiendo del mínimo común denominador aritmético de las RM y se da un puntaje a cada variable, que son: frecuencia cardiaca mayor de $160x'$, frecuencia respiratoria mayor de $60x'$, temperatura menor de 36.5, si tienen o no ventilación mecánica, plaquetas alteradas, leucocitos alterados y el uso o no de antibióticos (**Tabla 10**).

Cabe mencionar que se encontró que la frecuencia de los microorganismos aislados en hemocultivos fue de 36 positivos durante el tiempo de estudio y el germen más frecuente fue el *Staphylococcus coagulasa* negativo con 17 de los 36 que representó el 47% y los menos frecuentes fueron *Candida albicans* y *Pseudomona auriginosa* con 1 aislamiento que representó en 0.06% para cada microorganismo. (**Tabla 11**).

DISCUSIÓN:

Tomando en cuenta que la sepsis en el periodo neonatal sigue siendo un problema importante de morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos ⁽¹⁾, se realizó este estudio intentando identificar en forma individualizada en la unidad de cuidados intensivos neonatales de Centro Médico Nacional Siglo XXI los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de sepsis, ya que en esta unidad se cuenta con pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos de tercer nivel tan complejos como cirugías cardiovasculares con circulación extracorpórea y que inclusive se dejan en los 3-5 días después de la cirugía con toracotomía abierta, procedimientos de cirugías abdominales, así como otros métodos invasivos como lo son la colocación de catéteres venosos centrales abordados en diferentes zonas, también el uso de nutrición parenteral por largo tiempo, lo que trae como consecuencia que algunos de los pacientes requieren de largos periodos de hospitalización, uso de ventilación mecánica y también el uso de medicamentos como esteroides, bloqueadores H₂, además de que en algunas ocasiones se requiere de largos periodos de ayuno ⁽⁴⁾, que también se han asociado como factores que contribuyen en la aparición de procesos infecciosos.

De tal forma que por el tipo de pacientes con que contamos en esta unidad, como en muchas otras UCIN, es difícil poder diferenciar en forma acertada entre una respuesta inflamatoria sistémica por proceso infeccioso del que es secundario a los métodos invasivos como respuestas al trauma ⁽²⁾, por tal motivo se tomó en cuenta en forma continua el comportamiento de los pacientes durante su estancia y se tomó el día en que se sospecha de sepsis como tiempo de cohorte para la realización de su análisis. Es lógico suponer que ante los procedimientos invasivos, colocación de catéteres intravasculares, diferentes sondas y NPT entre otros, son los factores de riesgo más importantes, sin embargo prácticamente un 90% de los pacientes que se encuentran internados en una UCIN como la nuestra esta expuesto a los mismos riesgos y no todos desarrollan infección nosocomial. Se ha calculado en algunos estudios que los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano en forma innecesaria en las UCIN llega a ser de un 60 a 70% de los casos, lo que provoca que estos pacientes que reciben medicamentos puedan desarrollar en tubo digestivo o en tracto respiratorio bacterias que sean resistentes a los antibióticos usados y en

ocasiones con resistencia cruzada a otros de grupos farmacológicos similares, lo que ocasiona que por procedimientos invasivos en estos niños, se desarrolle una bacteremia con o sin localización de estos gérmenes con la consecuente sepsis por estos agentes multiresistentes. Este problema es vigente desde hace más de 50 años que se inició el uso de antimicrobianos y cada vez es mayor el problema, ocasiona el aumento en morbilidad y mortalidad en las UCIN, incremento de costos, por el uso de medicamentos cada vez más potentes, nuevos, costosos y que hacen que la resistencia se incremente paulatinamente, una carrera interminable y que por desgracia se presentan crisis que se transforman en epidemias de estas UCIN, con un aumento de pérdidas de vidas muy importante.

Una manera útil de disminuir estos efectos indeseables es la prevención. Es indudable que el evitar las infecciones es lo primordial, pero como se ha mencionado previamente el uso empírico de antibióticos por lo inespecífico del cuadro clínico produce un exceso de tratamientos innecesarios, por lo que estudiar los eventos más importantes asociados a infección sistémica real en estos niños permitirá identificar a los niños que **NO** tienen infección y podría disminuirse el tiempo de uso de antibióticos innecesarios.

En la literatura ya existen infinidad de índices que se han elaborado para identificar el momento de infección en un paciente inclusive se han realizado por grupos de edad, así para adultos, como para niños en edad pediátrica y para neonatos, y siendo este último grupo el que está involucrado en nuestro estudio tomamos como referencia el índice que se elaboró como una escala llamada NOSEP en la que se estudiaron casi los mismos factores de riesgo que en nuestro estudio. Dentro de nuestros resultados encontramos que después de la realización de varios modelos de regresión logística persistía como uno de las variables de mayor fuerza la hipotermia y llama la atención que se refiere también como un factor de riesgos de sepsis en la escala de NOSEP, pero a diferencia de este estudio donde no se encontró como valor importante la proteína C reactiva, pero en realidad porque en nuestro servicio no es muy común tomar este laboratorio en nuestros paciente, en NOSEP-1 lo compuso la proteína C reactiva, los neutrófilos, la trombocitopenia, fiebre y larga exposición a nutrición parenteral y estos datos lo que concuerdan con nuestros resultados son solamente los neutrófilos y trombocitopenia, y siendo valores para predecir infección. En nuestro grupo de pacientes además de los datos de respuesta inflamatoria sistémica, resaltan el compromiso ventilatorio que se puede inferir por aumento de la

frecuencia respiratoria y el uso de ventilación mecánica, además de que, a diferencia del NOSEP, no encontramos el uso de NPT asociado a sepsis en nuestros pacientes y si el uso de antimicrobianos previo. Estas diferencias de variables nos parecen de gran importancia, ya que se ha descrito por otro trabajo la asociación de sepsis con el uso inadecuado de antimicrobianos, como único factor asociado, eliminando a otros factores de asociación que se han descrito clásicamente. ⁽²⁹⁾. De acuerdo a los agentes microbiológicos recuperados en nuestros pacientes, son similares a los que se reportan en otras UCIN, con predominio de *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido del grupo de *Klebsiella* y hubo poca frecuencia de gérmenes que clásicamente se han considerado como oportunistas como *Candida* o *Pseudomonas* y que concuerda en general con lo reportado en los trabajos mencionados. Los cambios en los factores asociados pueden deberse a las conductas de manejo diferentes en cada UCIN, por ejemplo, la NPT en nuestros pacientes se considera indispensable el uso temprano, prácticamente en las primeras 24 a 48 horas de estancia, de apoyo nutricional, y por ser el nuestro un hospital de referencia, en la mayoría de pacientes no es posible utilizar la alimentación enteral de primera intención, hasta poder estabilizar hemodinámicamente a los pacientes. Por esta conducta probablemente la NPT no tiene un peso específico mayor, en los diferentes modelos de regresión logística que se elaboraron.

Otros factores importante que nos interesaba evaluar y que no esta considerado en la evaluación de NOSEP, Son los procedimientos quirúrgicos que predominan entre nuestros pacientes y no en el estudio de esta escala, nos parece muy trascendente ya que el trauma quirúrgico puede desencadenar datos de respuesta inflamatoria sistémica por si mismo, sin proceso infeccioso, lo que dificulta aún más la identificación de este grupo de pacientes.

También el inicio en forma empírica en algunas ocasiones de antibióticos, sin que se confirme en algún momento la infección y a pesar de esto la dificultad que ha representado a esta unidad el retiro de los antibióticos, se han hecho estudios en base al momento de retiro de antibiótico apoyándose en estudios paraclínicos como la proteína C reactiva y determinación de interleucinas sobre todo la IL-8 que en nuestro estudio no se midieron y sería motivo de otro estudio en esta unidad ^(23,24,28).

También como era de esperarse el mayor número de fallecimientos se dio en los pacientes que se diagnóstico sepsis pero que no se logro aislar germen siendo 16 de 68 pacientes y con menor frecuencia en forma importante solo 2 pacientes fallecieron

de 76 que no presentaron sepsis. Con este respecto de mortalidad también se han elaborado valoraciones para determinar la mortalidad y en el campo de neonatología el más utilizado es la valoración de SNAP⁽¹⁵⁾ se encuentra como un factor de riesgo para mortalidad es el bajo peso pero en nuestro estudio seguramente por el tipo de población con que contamos predominó el peso entre 2001-3000gr que abarcó el 38.4% y en que se presentó menor mortalidad fue el de 1000-1500gr y en cuanto a edad gestacional concordando con el resto de la literatura donde la mortalidad es mayor en los de menor edad gestacional pues los pacientes de 26-30sdg hubo mortalidad del 38.4% y en menor cantidad con 3.8% en los de 42-44sdg.

Con respecto a la frecuencia de gérmenes aislados por hemocultivos en la UCIN de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se encontró que concuerda con lo reportado en la literatura de otras series donde reportan frecuencia que van de 21 hasta 82% ^(17, 18, 22) de *Staphylococcus coagulans* negativo y en nuestro estudio encontramos que fue el 48.6% seguido de *Klebsiella pneumoniae* en 24.3% y en último lugar encontramos *Candida albicans*.

Finalmente en forma un tanto arbitraria realizamos un esquema simple de evaluación de los factores de riesgo que se encontraron estadísticamente significativos en la regresión logística, para realizar un índice que sea fácil de procesar en el momento de la decisión de un clínico para decidir manejo con antimicrobianos o no, o en caso necesario a las 24 – 48 horas de su inicio, utilizar este índice y decidir suspensión de un tratamiento innecesario, este índice se evaluará en su sensibilidad y especificidad con este y otro grupo de pacientes que ingresan a la sala para su validación. Sin querer diferir del NOSEP, nuestra intención principal es proporcionar armas a los clínicos que se enfrentan a un paciente gravemente enfermo y desean mayor objetividad en la toma de decisiones.

El trabajo no lo consideramos concluido, es una línea de trabajo que intenta mejorar la atención de nuestros niños y disminuir los riesgos epidemiológicos que puede ocasionar manejos antimicrobianos inadecuados.

El índice que obtuvimos con valores completamente arbitrarios pero relacionados con los OR, los cuales se obtuvieron de dividir entre el mínimo común denominador encontrado en los OR que en este caso fue de 3 y se acercó las cifras decimales al número entero más próximo como se mostró en la tabla 10. Se obtiene un máximo de 16 puntos, con lo que no habría duda diagnóstica de sepsis, pero se deberá buscar el valor numérico de cohorte para determinar en que momento a pesar de no

alcanzar los 16 puntos de la escala podemos hablar aún de sepsis, también se busca con esta propuesta de índice tener en forma más práctica la evaluación de los pacientes que se sospeche de sepsis y que se pueda utilizar sin mayores complicaciones, además que sea aplicable al tipo de pacientes con los que contamos en esta unidad.

CONCLUSIONES:

-Los principales factores de riesgo para sospecha de sepsis en los pacientes de UCIN de este hospital fueron, taquicardia, hipotermia, leucocitosis, taquipnea, plaquetopenia, uso de ventilación mecánica y uso de antibióticos.

-Los gérmenes más frecuentes fueron similares a los reportados en otras series como lo es *Staphylococcus coagulasa negativo*.

-El uso de métodos invasivos como lo es la nutrición parenteral, uso de catéter central, los tiempos de exposición a ventilación mecánica ni la realización de procedimientos quirúrgicos fueron factores asociados al desarrollo de sepsis.

-El índice de sepsis obtenido con valor máximo de 16 por el momento es una propuesta ya que se tiene pendiente evaluar su sensibilidad y especificidad así como el valor de cohorte que se deberá determinar como motivo de otro estudio.

BIBLIOGRAFIA.

1. **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff A.A, Wright Linda, Waldemar Carlo, Ehrenkranz A.** Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
2. **Sáez-Llorens Xavier, McCracken George H.** Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concept of terminology, pathophysiology, and management. *J. Pediatrics* 1993; 123:497-507.
3. **Goldstein Brohm, Brett Giroir, Randolph Adrienne.** International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Crit Care Med.* 2005; 6
4. **López Sastre JB, Coto Collado D. Fernández Colomer** Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the Grupo Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002; 30: 149-157
5. **Brodie Sharon B, Sands Kenneth, Gray E. James, Parker Robert A, Goldmann Donald A, Davis Roger B.** Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:56-62
6. **Schelonka Roberto L, Chai Michele K, Yoder Bradley A, Hensley Donna, Brockett Royce, Ascher David P.** Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr* 1996;129:275-78.
7. **Mortimer Edward A, George McCracken.** Perinatal Bacterial Disease. Feigin, Cherry Textbook of Pediatrics Infection Diseases 4ª. Edición : WB Saunders 1995:892-906
8. **López Sastre, Coto Collado G. et al. Fernández Colomer** Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J. Perinat. Med* 2000;28:309-15
9. **López González Hebert, Reynés Manzur José, Alvarez Vásquez Eduardo.** Primer consenso de sepsis neonatal 2003. *Acta Pediátrica de México* ,2003;24: 1-11.
10. **Zamora-Castorela Serafin, Murguía de Sierra María Teresa.** Cinco años de experiencia con sepsis neonatal en un centro pediátrico. *Rev. Invest. Clin* 1998 ;50: 463-70

11. **Weber Martin W, Carlin John B, Gatchalian Salvacion, Deborah Lehmann, Muhe Lulu, Mulholland Kim.** Predictors of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:711-16.
12. **Ludo Mahieu M, Jozef De Dooy , Cossey Veerlr R, Goossens Linde L, Vrancken Sabine L, Jaspers Ann Y.** Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. *Crit. Care Med* 2002;30: 1459-1466.
13. **Bennett Jonathan, Summer Walton, Downs Stephen, Jaffe David M.** Parents Utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154: 43-48.
14. **Ariden Malik, Hui Charles, Pennie Ross A, Kirpalani Haresh.** Beyond the complete Blood Cell count and C-Reactive Protein. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 511-16.
15. **Richardson Douglas K, Gray James E, McCormick Marie C, Workman Kathryn, Goldmann Donald A.** Score for Neonatal Acute Physiology: A Physiologic Severity Index for Neonatal Intensive Care. *Pediatrics* 1993; 91:617-23.
16. **Escobar Gabriel.** Effect of thr systemic inflammatory response on biochemical markers of neonatal bacterial infection: A Fresh Look at old confounders. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 21-22.
17. **Remington Jack S, Klein Jerome O.** Infectious disease of the fetus and newborn infant 5th ed. Philadelphia WB Saunders 1995 944-77.
18. **Struthers Simon A, Underhill Helen, Albersheim S, Greenberg David, Dobson Simon.** Comparasion of two versus one blood ciltive in the diagnosis and treatment of coagulase negative Staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J. Perinatol* 2002; 22: 547-49.
19. **Stoll Barbara J, Gordon Tavia, Sheldon Korones B, Seetha Shankaran, Tyson Jon, Bauer Charles, Fanaroff Avroy A.** Late onset sepsis inverly low birth wieght neonatos: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J. Pediatric* 1996; 129: 63-71.
20. **Mehr S. S. Sadowsky JL, Doyle, Carr J.** Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. *J. Paediatr Child Health* 2002; 38: 246-51.

21. **Schenitzler Eduardo J. Pérez Augusto C.** Nosocomial infection in Neonatology: In search of the best score. *Crit Care Med*; 2002;30: 1660-61.
22. **Ludo M. Mahieu, Aimé O. DE Muynck, Jozef J.De Dooy, Laroche Sabine M, Acker Kare J.V.** Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Pediatric Crit Care Med*; 2000; 28:2026-33.
23. **Escobar GJ. Zukin Ted. Usatin MN. Lemesurier J. Honeychurch. Armstrong MA.** Early discontinuation of antibiotic treatment in newborns admitted to rule out sepsis: a decision rule. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 860-66.
24. **Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F.** Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1025-32.
25. **Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselsji V, Wong SP.** Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-5.
26. **Krueger Marcus, Nauck MS, Sang Sibylle, Hentschel Roland, Wieland H, Berner R.** Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early onset infection in premature infants. *Biol Neonate* 2001; 80: 118-23.
27. **Franz AR, Steinbach G, Kron Martina, Pohlandt Frank.** Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and c-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104: 447-53.
28. **Sinha Anushua, Yokoe Deborah, Platt Richard,** Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 244-50.
29. **Apisarntharak Anucha, Holzmann-Pazgal Galit, Hamvas Aaron, Olsen Margaret A, Fraser Victoria J.** Antimicrobial use and the Influence of inadequate empiric antimicrobial therapy on the outcomes of nosocomial bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:735-41.

ANEXOS

ANÁLISIS UNIVARIADO.

Tabla 1. Características generales de los pacientes de la cohorte de estudio al ingreso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Sexo	
Femenino	88 (48.6)
Masculino	93 (51.4)
Peso al ingreso (g)	
600-1000	18 (9.9)
1001-1500	21 (11.6)
1501-2000	32 (17.7)
2001-3000	76 (42.0)
3001-3500	4 (18.8)
Media (ds)	2273 (+864)
Edad (días)	
0-3	51 (28.2)
4-7	23 (12.7)
8-10	12 (6.6)
11-30	43 (23.8)
31-300	52 (28.7)
Media (ds)	13.46 (+10.92)
Edad gestacional (semanas)	
26-30	38 (21)
31-35	39 (21.5)
36-38	47 (26.0)
39-41	55 (30.4)
42-44	2 (1.1)
Media (ds)	35.25 (+4.45)
Fallecimientos por edad gestacional	
26-30	10 (38.4)
31-35	4 (15.38)
36-38	3 (11.53)
39-41	8 (30.76)
42-44	1 (3.84)

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes estudiados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TOTAL DE PACIENTES N= 181 Media (ds)
Días de estancia hospitalaria	12.6 (+11.14)
Frecuencia cardiaca >160x'	160.27 (+16.54)
Frecuencia respiratoria mínima <40x'	63.14 (+9.98)
Temperatura >38°C	37.26 (+.85)
Temperatura <36.5°C	36.03 (+.836)
Tensión arterial >65mmHg	75.60 (+12.08)
Dextrostix >140 mg/dl	114.57 (+30.08)
Ventilación mecánica (días)	5.51 (+6.05)
Catéter venoso central (días)	7.31 (+7.89)
Nutrición parenteral (días)	3.92 (+5.90)
Ayuno (días)	5.43 (+5.89)
Sonda orogástrica (días)	11.25 (+10.6)
Antibióticos (días)	6.05 8 (+ 8.09)
Hemocultivos	1.47 (+1.58)
Plaquetas	226,084.70 (+144,758.40)
Leucocitos	12,317.15 (+6753.94)
Segmentados	57.13 (+17.54)

ANÁLISIS BIVARIADO

Tabla 3. Características de los pacientes a su ingreso por grupos de estudio durante su estancia en la UCIN.

VARIABLE	SIN SEPSIS	SEPSIS	SEPSIS SIN GERMEN AISLADO
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)			
26-30	12	11	15
	15.8%	29.7%	22.1%
31-35	14	7	18
	18.4%	18.9%	26.5%
36-38	20	8	19
	26.3%	21.6%	27.9%
39-41	29	11	15
	38.2%	29.7%	22.1%
42-44	1		1
	1.3%		1.5%
PESO (g)			
600-1000	3	8	7
	3.9%	21.6%	10.3%
1001-1500	10	2	9
	13.2%	5.4%	13.2%
1501-2000	13	6	13
	17.1%	16.2%	19.1%
2001-3000	33	16	27
	43.4%	43.2%	39.7%
3001-4500	17	5	12
	22.4%	13.5%	17.6%
MOTIVO DE ALTA			
Mejoría	74	29	52
	97.4%	78.4%	76.5%
Defunciones	2	8	16
	2.6%	21.6%	23.5%
SEXO			
Masculino	34	19	35
	44.7%	51.4%	51.5%
Femenino	42	18	33
	55.3%	48.6%	48.5%
TOTAL	76	37	68

Tabla 4. Características generales de datos clínicos y paraclínicos por grupos.

VARIABLE	SEPSIS		SEPSIS SIN GERMEN		SIN SEPSIS	
	N=37		N=68		N=76	
	N	%	N	%	N	%
Frecuencia cardiaca >161x'	20	54	48	70.6	14	18.4
Frecuencia cardiaca <120x'	19	51.4	53	77.9	38	50
Frecuencia respiratoria >60x'	22	60	46	67.6	29	38.2
Frecuencia respiratoria <40x'	9	24.3	31	45.6	19	25
Temperatura > 38°C	9	24.3	8	11.8	0	0
Temperatura <36.5°C	11	29.7	17	25	1	1.3
Tensión arterial media >65 mmHg	27	73	58	85.3	69	90.8
Tensión arterial media <25 mmHg	19	51.4	42	61.8	56	73.7
Dextrostix >140mg/dl	10	27	14	20.6	5	6.6
Dextrostix <60mg/dl	11	29.7	7	0.3	1	1.3
Leucocitos >15,000	13	35.1	29	42.6	6	7.9
Segmentados >60%	20	54.1	39	57.4	31	40.8
Plaquetas <150,000	14	37.8	29	42.6	12	15.8
Ventilación mecánica asistida	28	75.5	20	29.4	12	15.8
Catéter venoso central	27	23.9	36	52.9	34	30.1
Nutrición parenteral	17	45.9	17	25	13	17.1
Bloqueadores H2	3	8.1	3	4.4	3	3.9
Esteroides	1	1.7	1	1.5	0	0
Ayuno > 24 horas	18	48.6	18	26.5	8	10.5
Sonda orogástrica	35	94.6	51	75	54	71.1
Sonda urinaria	2	5.4	3	4.4	1	1.3
Sonda pleural	3	8.1	4	5.9	1	1.3
Vómito	37	100	68	100	76	100
Procedimiento quirúrgico	1	1.7	1	1.5	0	0
Distensión abdominal	9	24.3	9	13.2	2	2.6
Residuos gástrico	37	100	1	1.5	76	100
Sangrado	3	8.1	2	2.9	1	1.3
Letargia	8	21.6	7	10.3	3	3.9
Apnea	1	1.7	68	100	0	0
Dificultad respiratoria	6	16.2	1	1.5	1	1.3

Tabla 5 .Análisis de los pacientes de sepsis vs pacientes sin sepsis.

VARIABLE	OR	IC95	P
Frecuencia cardiaca >161x'	2.73	1.60-4.50	0.001
Frecuencia respiratoria >60x'	1.78	1.03-3.06	0.001
Frecuencia respiratoria <40x'	0.97	0.52-1.81	0.02
Temperatura >38°C	3.71	2.70-5.09	0.001
Temperatura <36.5°C	3.56	2.45-5.16	0.001
Tensión arterial media >65mmHg	0.47	0.28-0.79	0.01
Tensión arterial media <25mmHg	0.53	0.32-0.89	0.017
Dextrostix >140mg/dl	2.42	1.49-3.91	0.004
Dextrostix <60mg/dl	3.56	2.45-5.16	0.001
Leucocitos >15,000	2.68	1.69-4.24	0.001
Plaquetas <150,000	2.03	1.23-3.35	0.01
Ventilación mecánica asistida	5.67	2.98-10.81	0.001
Catéter venoso central	2.3	1.23-4.29	0.004
Nutrición parenteral	2.35	1.43-3.85	0.001
Ayuno > 24 horas	3.17	1.97-5.08	0.001
Sonda orogástrica	4.71	1.22-18.23	0.003
Distensión abdominal	2.98	1.95-4.54	0.001
Letargia	2.55	1.59-4.11	0.005
Dificultad respiratoria	2.93	1.91-4.47	0.005

Tabla 6. Análisis de los pacientes de sepsis sin germen aislado vs pacientes sin sepsis.

VARIABLE	OR	IC95	P
Frecuencia cardiaca >161x'	3.17	2.11-4.75	0.001
Frecuencia cardiaca <120x'	2.05	1.29-3.26	0.001
Frecuencia respiratoria >60x'	1.92	1.30-2.80	0.001
Frecuencia respiratoria >40x'	1.57	1.13-2.19	0.001
Temperatura <38°C	2.26	1.87-2.73	0.002
Temperatura <36.5°C	2.33	1.83-2.96	0.001
Dextrostix >140mg/dl	1.7	1.21-2.38	0.012
Leucocitos >15,000	2.31	1.72-3.10	0.001
Segmentados >60%	1.42	0.99-2.02	0.034
Plaquetas <150,000	1.86	1.36-2.56	0.001
Ventilación mecánica asistida	1.45	1.03-2.05	0.039
Bloqueadores H2	1.06	0.46-2.40	0.005
Ayuno > 24 horas	1.63	1.17-2.22	0.013
Sonda urinaria	1.61	1.08-2.93	0.269
Distensión abdominal	1.84	1.31-2.58	0.018

Tabla 7. Características generales los pacientes en los tres grupos de estudio.

VARIABLE	SIN SEPSIS (N=76) MEDIA (ds)	SEPSIS (N=37) MEDIA (ds)	SSGA (N=68) MEDIA (ds)	P*
Edad Gestacional (semanas)	35.92 (± 4.38)	34.70(±4.75)	34.8(±4.32)	.228
Edad (días)	13.53(+10.53)	15.11(+11.49)	12.50(+11.08)	.506
Sexo (femenino/masculino)	34/42	19/18	35/33	.230
Peso (g)	2375.21(+805.4)	2079.41(+899.6)	2254.22(+904.9)	.271
Días de estancia Hospitalaria	13.53(±10.53)	13.73 (±12.23)	10.94 (±11.16)	.001
Frecuencia cardiaca >161x'	157.86(±10.85)	160.0(±16.53)	163.11(±21)	.162
Frecuencia respiratoria <40x'	61.66(±7.74)	63.77(±12.96)	64.44(±10.29)	.226
Temperatura >38°C	37.07(+1.16)	37.37(+.56)	37.49(+.44)	.049
Tensión arterial media >65mmHg	78.14(+8.92)	75.81(+13.40)	73.19(+13.8)	.043
Dextrostix >140mg/dl	110.76(+7.08)	119.19(+50.9)	116.32(+30.81)	.315
Ventilación mecánica (días)	5.61(+6.75)	6.43(+3.55)	4.96(+6.52)	.848
Catéter venoso central (días)	7.71(+8.20)	12.71(+9.84)	4.56(+5.13)	.037
Nutrición parenteral (días)	4.33(+6.41)	5.57(+5.91)	2.20(+3.72)	.221
Ayuno (días)	4.33 (+4.66)	7.84 (+7.17)	5.35 (+6.05)	.011
Sonda orogástrica (días)	11.87 (±10.37)	12.59 (±11.54)	9.84 (±10.35)	.360
Plaquetas	240,582 (±13,5347)	154,244 (±120,187)	248,970 (±156,233)	.003
Leucocitos	10,496 (+3,119)	12,918 (+8,266)	13,545 (+8,338)	.018
Segmentados	53 (+17)	59 (+19)	59 (+16)	.113
Fallecimientos*	2	8	16	

*ANOVA

Tabla 8. Características clínicas y paraclínicas asociadas a sepsis.

VARIABLE	SEPSIS	OR	IC 95.0%	P ϕ
Sexo				
Femenino	51/93 (54.8%)	0.765	0.423 1.383	0.23
Peso (g)				
1501-2000	19/32 (59.4%)			0.072*
Edad (días)				
11-30	26/43 (60.5%)			0.870*
Frecuencia cardiaca >161x'	68/82 (82.9%)	8.13	4.023-16.468	>0.0001
Frecuencia cardiaca >110x'	65/104 (62.5%)	1.54	0.848-2.803	0.102
Frecuencia respiratoria >60x'	69/98 (70.4%)	3.106	1.682-5.738	>0.0001
Frecuencia respiratoria <40x	33/53 (62.3%)	1.283	0.666-2.473	0.282
Temperatura >38°C	20/20 (100.0%)	.528	.456-.611	>0.0001
Temperatura <36.5°C	27/29 (93.1%)	12.808	2.942-55.766	>0.0001
Tensión arterial media >65	79/148 (53.4%)	.308	0.126-0.754	0.006
Tensión arterial media <25	52/108 (48.1%)	.350	0.185-.663	0.001
Dextrostix >140mg/dl	24/29 (82.8%)	4.207	1.525-11.608	0.002
Dextrostix <70mg/dl	22/33(66.7%)	1.566	.709-3.462	0.179
Ventilación mecánica	65/78 (83.3%)	7.875	3.851-16.102	>0.0001
Catéter venoso central	68/102 (66.7%)	2.270	1.241-4.153	0.006
Nutrición parenteral	40/53 (75.5%)	2.982	2.942-55.766	0.002
Plaquetas <150,000	40/52 (76.9%)	3.282	1.579-6.822	0.001
Leucocitos >15,000	42/49 (85.7%)	6.571	2.753-15.685	>0.0001
Segmentados >61%	58/89 (62.5%)	1.791	.985-3.257	0.038
Bloqueadores H2	94/167 (56.3%)	.351	.095-1.305	0.087
Ayuno	47/56 (83.9%)	6.033	2.724-13.360	>0.0001
Sonda orogástrica	93/148 (62.8%)	2.959	1.351-6.479	0.005
Distensión abdominal	23/25 (92.0%)	10.378	2.366-45.530	>0.0001
Letargia	105/181 (53.2%)	.155	.045-.539	0.001
Dificultad respiratoria	14/15 (93.3%)	.087	.011-.674	0.002

ϕ Ji2 * Ji2 de tendencia lineal

ANÁLISIS MULTIVARIADO.

Tabla 9. Variables que resultaron significativas en el modelo de regresión logística.

FACTOR	OR	IC ₉₅	P
Frecuencia cardiaca >160x'	11.061	3.983-30.719	.000
Frecuencia respiratoria >60x'	5.691	2.174-14.898	.000
Temperatura <36.5°C	13.229	1.867-93.757	.010
Ventilación mecánica asistida	4.141	1.542-11.122	.005
Plaquetopenia	3.337	1.189-9.363	.022
Leucocitosis	9.304	2.721-31.820	.000
Antibióticos	3.905	1.542-9.888	.004

Tabla 10. Índice de sepsis

VARIABLE	VALOR CON DECIMALES *	VALOR EN ENTEROS
Frecuencia cardiaca >161x'	3.687	4
Frecuencia respiratoria >60x'	1.897	2
Temperatura <36.5°C	4.409	4
Ventilación mecánica	1.380	1
Plaquetas <150,000	1.11	1
Leucocitos >15,000	3.101	3
Antibióticos	1.301	1
Total		16

*
OR DE LA REGRESIÓN DIVIDIDO ENTRE EL MÍNIMO COMÚN DENOMINADOR (3)

Tabla 11. Frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivos positivos.

GERMEN	FRECUENCIA (N=37)	(%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	18	48.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	24.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	10.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5.4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	5.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2.7
<i>Candida albicans</i>	1	2.7
Total	37	100