



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES  
Subdirección de Neonatología**

**SEPSIS POLIMICROBIANA EN RECIÉN NACIDOS  
INGRESADOS A LAS UNIDADES DE CUIDADOS  
NEONATALES DEL INPER. FACTORES DE  
RIESGO Y SIGNIFICANCIA CLÍNICA**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR REYNOSO HERNANDEZ MARCO ANTONIO**

**DR LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA MARIA OLGA LETICIA ECHANIZ AVILES**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR ENRIQUE SEGURA CERVANTES**

**CO-INVESTIGADOR**



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.

“SEPSIS POLIMICROBIANA EN RECIÉN NACIDOS INGRESADOS A LAS  
UNIDADES DE CUIDADOS NEONATALES DEL INPER. FACTORES DE  
RIESGO Y SIGNIFICANCIA CLÍNICA”

---

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR

---

DRA. MARIA OLGA LETICIA ECHANIZ AVILES  
DIRECTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

**Agradezco a Dios por haberme permitido finalizar esta fase tan importante de mi vida**

**A MIS PADRES:** Que son la base fundamental de todo lo que soy, me han impulsado a ser cada día mejor y ver siempre hacia delante con su amor, cariño y confianza e llegado al final de esta nueva etapa.

**A MI PAREJA:** Que en momentos mas difíciles me ha acompañado e impulsado a ser constante y ser la mejor todos los días, que ocupa un lugar importante en mi vida al cual agradezco el amor y comprensión durante mi formación como residente y persona, gracias mi vida.

**A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:** Con quienes compartí momentos buenos, malos y de mucho estrés pero siempre brindándome su apoyo y paciencia. Les agradezco su amistad.

**A MIS MAESTROS:** A quien agradezco infinitamente el tiempo que dedicaron a mi enseñanza y al interés que siempre tuvieron en mi superación profesional.

**A MI DIRECTORA DE TESIS:** Quien dedicada a sus actividades clínicas y de docencia, siempre mostró disposición, además de que me brindo su amistad me otorgó parte de su valioso tiempo para llegar a la culminación de este trabajo.

**A MIS COMPAÑERAS ENFERMERAS Y COLABORADORES:** Personas importantes en el desarrollo y cumplimiento de las labores de esta institución, que en algún momento me apoyaron incondicionalmente tanto en mi aprendizaje como en mis deberes de residente.

Y a todas aquellas personas que olvide mencionar que de alguna forma contribuyeron a la conclusión de este trabajo y a terminar esta etapa de mi vida.

## I. INDICE

1. Agradecimientos	I
2. Capítulo 1	1
2.1. Introducción	1
2.2. Resumen	3
3. Capítulo 2	4
3.1. Planteamiento del problema	4
4. Capítulo 3	5
4.1. Marco teórico	5
5. Capítulo 4	9
5.1. Objetivos	9
5.2. Hipótesis	9
5.3. Justificación	9
6. Capítulo 5	10
6.1. Material y métodos	10
6.2. Diseño del estudio	10
6.3. Lugar y duración	10
6.4. Criterios de inclusión y exclusión	10
6.5. Variables en el estudio	11
6.6. Recolección de datos	24
6.7. Plan de análisis	24
7. Capítulo 6	25
7.1. Resultados	25
7.2. Discusión	27

8. Capítulo 7	29
8.1. Conclusiones	29
9. Capítulo 8	30
9.1. Tablas	30
10. Bibliografía	40

## Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones polimicrobianas no son nuevas, de hecho, se reconocieron desde principios de los años 20's. En pacientes adultos la gingivitis ulcerativa y las infecciones respiratorias superiores se han identificado de origen polimicrobiano.

La sepsis polimicrobiana se refiere al aislamiento de más de un microorganismo de un hemocultivo en un momento determinado. En cuanto a la etiología puede tratarse de la asociación de una bacteria y levadura, poliviral y de un virus y una bacteria así como dos o más bacterias. La invasión del torrente sanguíneo por más de un microorganismo se facilita en un huésped susceptible: inmunosupresión condicionada por desnutrición, enfermedad o medicamentos; exposición a monitoreo invasivo o cuidados intensivos <sup>(1)</sup>

Kiani y cols. reportaron en una serie de 25,072 especímenes recolectados de hemocultivos, que frecuentemente se reportan como consecuencia de procedimientos. En 88 pacientes la bacteremia polimicrobiana tuvo una mortalidad del 44.5% comparada con 18% en pacientes con sepsis monomicrobiana. <sup>(2)</sup>

Por otro lado, la incidencia reportada de sepsis polimicrobiana en población pediátrica oscila entre el 3.2 al 23%.

En otro estudio retrospectivo de 10 años en un hospital de Wisconsin se revisaron los expedientes clínicos de un grupo de pacientes pediátricos que habían presentado sepsis polimicrobiana para analizar factores asociados, curso clínico y evolución. Durante dicho período se lograron recuperar 6302 cultivos positivos. Clínicamente los casos de bacteremia polimicrobiana vs. la bacteremia monomicrobiana fueron indistinguibles. Doce pacientes con sepsis polimicrobiana murieron (32%). <sup>(7)</sup>

Con respecto a los estudios reportados en población neonatal, se realizó una revisión de casos de sepsis polimicrobiana en una terapia intensiva neonatal en un periodo de 15 años. Durante este periodo se identificaron 15 episodios (3.9%) de todos los casos de sepsis en quienes el hemocultivo o cultivo de LCR reportó organismos múltiples considerados como verdaderos patógenos. La mortalidad asociada fue de 7 de 10 (70%) significativamente mayor ( $p < .001$ ) a la reportada para sepsis monomicrobiana 86 de 370 (23%) de la misma serie. El foco gastrointestinal se reportó como común entre la población con infecciones polimicrobianas (5 de 10) mientras que la ruptura prolongada de membranas se asoció a infección temprana (4 de 5). <sup>(8)</sup>

Jarvis y cols reportaron la incidencia de bacteremia polimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales como del 9.8% y se incrementó al 25% durante un brote con *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. <sup>(11)</sup>

En un estudio reciente y con el objeto de comparar los factores predisponentes, cuadro clínico y mortalidad por sepsis polimicrobiana en una

Terapia Intensiva Neonatal, se analizaron los hemocultivos durante el período de un año. De 770 cultivos positivos, 52 (6.8%) fueron positivos para más de un organismo. De ellos, se analizaron 40 casos completos de sepsis polimicrobiana y 78 de sepsis monomicrobiana. No se reportan diferencias en cuanto a antecedentes maternos, edad gestacional de los neonatos, género, peso, asfixia, maniobras invasivas y características clínicas en ambos grupos. En cuanto a la mortalidad, de 40 neonatos con sepsis polimicrobiana, 18(45%) murieron, comparados con 28 de 78 (35.9%) del grupo de sepsis monomicrobiana  $p=0.34$ . En este sentido se observa una mayor tendencia en cuanto a mortalidad se refiere en el grupo de sepsis polimicrobiana sin embargo sin significancia estadística que pudiera atribuirse al tamaño de muestra. <sup>(12)</sup>

No obstante la incidencia y relevancia de esta entidad en recién nacidos no está clara. Y la mayor parte de los estudios realizados en población neonatal carecen de un análisis comparativo de morbilidad y mortalidad, así como de factores de riesgo de sepsis monomicrobiana vs. sepsis polimicrobiana.

## RESUMEN

**Lugar de realización:** Unidades de Cuidados Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología.

**Objetivo:** Conocer la mortalidad por sepsis polimicrobiana en un grupo de recién nacidos ingresados a UCIN-UCIREN, describir los factores de riesgo asociados a las infecciones polimicrobianas, comparar los factores asociados entre el grupo de sepsis polimicrobiana y monomicrobiana, comparar las características clínicas de sepsis polimicrobiana con los pacientes que desarrollaron sepsis monomicrobiana y comparar la mortalidad de ambos grupos.

**Diseño:** Observacional, Casos y controles, analítico, longitudinal y retrospectivo

**Material y Métodos:** Se determinó la proporción de Recién Nacidos con sepsis polimicrobiana, los factores predisponentes, características clínicas y mortalidad asociados, se llevó a cabo un estudio de casos y controles en la Unidad de Cuidados Intermedios e Intensivos del Recién Nacido. Se registraron los reportes de cultivos durante el período comprendido de 1999 a 2007 en el Instituto Nacional de Perinatología. Posteriormente se analizó la revisión de los expedientes clínicos de 77 casos de recién nacidos con sepsis polimicrobiana en forma consecutiva y se compararon con 154 controles elegidos aleatoriamente con diagnóstico de sepsis monomicrobiana durante el mismo período.

**Resultados:** Del total de 215 casos contemplados se obtuvieron 154 (71.6%) casos de sepsis monomicrobiana y 61 (28.4%) de sepsis polimicrobiana. Con respecto a los antecedentes maternos de importancia no hubo diferencias estadísticamente significativas. En relación a las características de los recién nacidos se trata de una población de recién nacidos predominantemente prematuros 161 (80%) y de término 40 (20%) distribuidos en: pacientes femeninos 112 (52.1%) y masculinos 103 (47.9%). Con respecto a los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sepsis los únicos factores de riesgo con diferencias significativas fueron por una parte la asfixia que predominó en el grupo de sepsis polimicrobiana 16/61 (26.2%) vs 10/154 (6.5%) el grupo de sepsis monomicrobiana (p.000). y un OR 5.1 (IC 95% 2.1-12), la exanguineo-transfusión que también predominó en el grupo de sepsis polimicrobiana (p .003) y un OR 15 (IC 95% 1.75-343). Por otro lado, la presencia de catéter venoso central se obtuvo 141 (91.6%) casos en el grupo de sepsis monomicrobiana vs 50 (82%) de sepsis polimicrobiana con una p .044.

En otro apartado, observamos que el tiempo en días para estancia intrahospitalaria, edad al momento de la infección, tiempo de catéter central, duración de la nutrición parenteral, tiempo de ruptura prematura de membranas fueron mas prolongados en los casos con sepsis monomicrobiana comparativamente que en sepsis polimicrobiana con diferencias estadísticamente significativas. Con respecto al cuadro clínico de los grupos en estudio hepatomegalia, sangrado por sitios de venopunción, convulsiones neonatales, taquipnea, ictericia, problemas de succión, cianosis, petequias y esclerodermia predominaron en los casos de sepsis polimicrobiana con diferencias estadísticamente significativas, mientras que para los casos de sepsis monomicrobiana destacó la taquicardia. Con respecto a los índices de infección en la biometría hemática se observa que la única diferencia entre ambos grupos, fue que 95(61.7%) de los casos con sepsis monomicrobiana tuvieron PCR positiva vs solo 14 (23%) de los casos con sepsis polimicrobiana (p=.000). Así mismo, el OR fue de 5.4 (IC 95% 2.74-10.6). En cuanto a las complicaciones en uno y otro grupo se destaca una diferencia significativa con respecto a la mortalidad entre ambos grupos: 13/61 (21.3%) en los casos de sepsis polimicrobiana murieron vs 13/154 (8.4%) de los casos de sepsis monomicrobiana p.009, el OR 2.9 (IC 95% 1.2-6.7). Con respecto a las demás manifestaciones se observa una mayor frecuencia de choque séptico: 10 (16.4%) en los casos de sepsis polimicrobiana vs 14 (9.1%) de los con sepsis monomicrobiana sin diferencia estadísticamente significativa En cuanto al aislamiento microbiológico la prevalencia de agentes para sepsis para monomicrobianos fue de: *S. epidermidis* 31.8%, *S. aureus* 22%, *E. Coli* 16.8%, *Candida albicans* 5.19% y *S. hominis* en un 4.5%. Para la sepsis por polimicrobianos, se aprecia la siguiente prevalencia de germen *S aureus* 21.3%, *S epidermidis* 15.5%, *E faecalis* 12.2%, *E. Coli* 9% y *S. hominis* en el 7.3% de los casos.

**Conclusiones:** Con los resultados obtenidos podemos mencionar que la mortalidad por sepsis polimicrobiana en nuestras unidades de cuidados del recién nacido, es similar a la reportada por otros autores y en relación al cuadro clínico presentado por los casos de sepsis polimicrobiana, es mas florido comparativamente con los de sepsis monomicrobiana. En cuanto a los agentes etiológicos reportados predominaron *S epidermidis* y *S aureus*, también reportados en la literatura como agentes causales de sepsis polimicrobiana en terapias intensivas neonatales.

## **Capítulo 2.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis polimicrobiana está bien descrita en adultos y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad de hasta el 50%. La incidencia de sepsis polimicrobiana reportada en la población pediátrica está en el rango de 3.2 al 23%. No obstante en la población neonatal existen pocos estudios y no está bien definida su relevancia clínica, por lo que nos interesa caracterizar su comportamiento clínico, evolución y mortalidad.

### Capítulo 3. MARCO TEORICO

Las infecciones polimicrobianas no son nuevas, de hecho se reconocieron desde principios de los años 20's. En humanos la gingivitis ulcerativa y las infecciones respiratorias superiores se han identificado como polimicrobianas de origen.

En cuanto a la etiología puede tratarse de la asociación de una bacteria y levadura, poliviral y de un virus y una bacteria así como dos o más bacterias.

Fundamentalmente son 5 los mecanismos subyacentes que favorecen el desarrollo de infecciones polimicrobianas.

El primero son alteraciones físicas, fisiológicas o metabólicas incluyendo al stress que predispone al huésped para presentar infecciones de tipo polimicrobiano.

Segundo: Alteraciones en la mucosa generadas por un agente patógeno favorece la entrada al organismo de un segundo o tercer agente patógeno.

Tercero: La liberación de citocinas proinflamatorias favorece la colonización con otros gérmenes.

Cuarto: El sinergismo de ambos organismos les confiere propiedades que en forma individual no tendrían

Quinto: La inmunosupresión que genera una infección favorece las infecciones agregadas

La sepsis polimicrobiana se refiere al aislamiento de más de un microorganismo de un hemocultivo en un momento determinado.

La invasión del torrente sanguíneo por más de un microorganismo se facilita en un huésped susceptible: inmunosupresión condicionada por desnutrición, enfermedad o medicamentos; exposición a monitoreo invasivo o cuidados intensivos <sup>(1)</sup>

La bacteremia polimicrobiana está bien descrita en adultos <sup>(2,3)</sup> En un reporte de 248 casos de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos 205 casos (83%) fueron de sepsis monomicrobiana y 43 casos (17%) de sepsis polimicrobiana que involucraba a *Pseudomonas aeruginosa*. Se observó que los pacientes que cursaban con infecciones polimicrobianas eran mayores  $62 \pm 13$  años que los que cursaban con infecciones monomicrobianas  $53 \pm 23$  (p 0.02). El cuadro clínico se definió como crítico en 31 (72%) de los casos con sepsis polimicrobiana y en 92 (45%) de los casos con sepsis monomicrobiana (p0.001).

La mortalidad reportada para el grupo de sepsis polimicrobiana fue de 22 (51%) y para el grupo de sepsis monomicrobiana de 64 (31%) p 0.02. En este estudio la fuente de bacteremia más común fueron las vías respiratorias y la instalación de catéteres no habiendo diferencia en este sentido en uno y otro grupo <sup>(4)</sup>

En otro reporte en quienes se revisaron 25,072 cultivos durante el período de 1 año en el Hospital Henry Ford de Detroit, se encontraron 2579 cultivos

positivos (10.3%), con aislamiento de un solo germen en 2372 (91%) y aislamientos polimicrobianos en 207 pacientes (13%). Estos últimos se relacionaron con infecciones de vías genitourinarias complicadas (27%) y gastrointestinales (26%).

Frecuentemente como consecuencia de procedimientos invasivos (68%), más comunes en pacientes hospitalizados (73%) y frecuentemente asociados a neoplasias (25%) o manejo inmunosupresor o quimioterapia (34%). A pesar de que se han reportado casos de endocarditis polimicrobiana, sólo en 4.5% de los casos en esta serie la presentaron. Se aislaron gérmenes Gram. negativos en 62% y anaerobios en 39% en pacientes con sepsis polimicrobiana comparados con 37% y 14% respectivamente de pacientes con sepsis monomicrobiana. En 88 pacientes de los pacientes con bacteremia polimicrobiana la mortalidad fue de 44.5% comparada con 18% en pacientes con sepsis monomicrobiana. <sup>(2)</sup>

En una encuesta realizada por los Institutos Nacionales de Salud en Maryland, en un período de 10 años, en un hospital de adultos, encontraron que de 17438, 662 (3.7%) tuvieron cultivos positivos y 52 (7.8%) de ellos tuvieron crecimiento de dos organismos distintos en el mismo cultivo. Este tipo de hallazgos estuvo frecuentemente relacionado con pacientes cuyo diagnóstico fue linfoma, leucemia aguda, tumores sólidos y quienes recibían quimioterapia. Otros habían sido sometidos a cirugía mayor <sup>(5)</sup>

Por otro lado la incidencia reportada de sepsis polimicrobiana en población pediátrica oscila entre el 3.2 al 23%.

En un estudio retrospectivo de los expedientes clínicos y de laboratorio de un grupo de pacientes pediátricos en Denver, Colorado; durante un período de 3 años, se analizaron los factores de riesgo tales como edad, defectos anatómicos, anomalías congénitas del corazón, neoplasias, enfermedades crónicas y presencia de catéteres. De un total de 1352 cultivos positivos, dos o más gérmenes fueron recuperados en 72 cultivos (5.3%) De estos en 17 pacientes (30%) los organismos aislados fueron juzgados como verdaderos patógenos y los demás se consideraron contaminaciones. No predominó ninguna combinación de organismos. Los factores predisponentes para la bacteremia estuvieron presentes en 15 (88%) de los casos e incluyeron a pacientes neonatos, con catéteres, cardiopatías congénitas, quemaduras, abscesos apendiculares, entre otros. <sup>(6)</sup>

En otro estudio retrospectivo de 10 años en un hospital de Wisconsin se revisaron los expedientes clínicos de un grupo de pacientes pediátricos que habían presentado sepsis polimicrobiana para analizar factores asociados, curso clínico y evolución. Durante dicho período se lograron recuperar 6302 cultivos positivos. De ellos 38 (0.6%) casos fueron de bacteremias polimicrobiana. En 37 casos (97%) se identificaron factores predisponentes : 18 pacientes (42%) tuvieron lesiones en el tracto gastrointestinal, 13 pacientes (34%) tenían instalado catéter venoso central, 9 pacientes (24%) tuvieron una neoplasia maligna o estaban recibiendo quimioterapia y 9 pacientes (24%) tuvieron neutropenia. Un total de 98 organismos patogénicos se aislaron; 52

gram negativos y 46 gram positivos y 18 pacientes (47%) tuvieron más de 2 organismos. Clínicamente los casos de bacteremia polimicrobiana vs. la bacteremia monomicrobiana fueron indistinguibles. Doce pacientes con sepsis polimicrobiana murieron (32%).<sup>(7)</sup>

Con respecto a los estudios reportados en población neonatal, se realizó una revisión de casos de sepsis polimicrobiana en una terapia intensiva neonatal en un periodo de 15 años. Durante este periodo se identificaron 15 episodios (3.9%) de todos los casos de sepsis en quienes el hemocultivo o cultivo de LCR reportó organismos múltiples considerados como verdaderos patógenos. La mortalidad asociada fue de 7 de 10 (70%) significativamente mayor ( $p < .001$ ) a la reportada para sepsis monomicrobiana 86 de 370 (23%) de la misma serie. Seis de los pacientes eran menores de 37 semanas de gestación y 5 menores de 4 días cuando fue obtenido el cultivo. En 8 casos (53%) se recuperó *Estreptococo* del grupo D. El foco gastrointestinal se reportó como común entre la población con infecciones polimicrobianas (5 de 10) mientras que la ruptura prolongada de membranas se asoció a infección temprana (4 de 5).<sup>(8)</sup>

En otro estudio, Thomas y cols. realizaron un estudio retrospectivo en una terapia neonatal, durante un período de 2 años en Coimbatore. El objetivo fue describir el perfil microbiológico de los casos de sepsis en la UCIN. De un total de 187 casos consecutivos con sospecha de sepsis, 75 tuvieron cultivos positivos (40%). En el 93% de los casos se trató de bacterias aerobias incluyendo el 8% de casos con dos agentes etiológicos aislados simultáneamente. Las bacterias anaerobias constituyeron 6.6% de todas las bacteremias y en dos casos *Bacteroides fragilis* y *E coli* fueron aislados simultáneamente. Por otro lado *Cándida* sp constituyó el 8% de todos los casos. En este trabajo no se describe la morbimortalidad asociada a los casos.<sup>(9)</sup>

En Nueva Delhi, India se realizó un estudio para determinar el perfil y patrón de sensibilidad a los antibióticos de un total de 1828 reportes de cultivos durante un período de 1 año en una Terapia Intensiva Neonatal. Los cultivos positivos fueron el 42% (770/1828). La mayoría fueron causados por organismos únicos (93.2%) mientras que la etiología polimicrobiana se observó en 52 (6.8%) de los casos.<sup>(10)</sup>

Jarvis y cols reportaron la incidencia de bacteremia polimicrobiana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales como del 9.8% y se incrementó al 25% durante un brote con *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*.<sup>(11)</sup>

En un estudio reciente y con el objeto de comparar los factores predisponentes, cuadro clínico y mortalidad por sepsis polimicrobiana en una Terapia Intensiva Neonatal, se analizaron los hemocultivos durante el período de un año. De 770 cultivos positivos, 52 (6.8%) fueron positivos para más de un organismo. De ellos, se analizaron 40 casos completos de sepsis polimicrobiana y 78 de sepsis monomicrobiana. No se reportan diferencias en cuanto a antecedentes maternos, edad gestacional de los neonatos, género, peso, asfixia, maniobras invasivas y características clínicas en ambos grupos.

En cuanto a la mortalidad, de 40 neonatos con sepsis polimicrobiana, 18(45%) murieron, comparados con 28 de 78 (35.9%) del grupo de sepsis monomicrobiana  $p=0.34$ . En este sentido se observa una mayor tendencia en cuanto a mortalidad se refiere en el grupo de sepsis polimicrobiana sin embargo sin significancia estadística que pudiera atribuirse al tamaño de muestra. <sup>(12)</sup>

No obstante la incidencia y relevancia de esta entidad en recién nacidos no está clara. Y la mayor parte de los estudios realizados en población neonatal carecen de un análisis comparativo de morbimortalidad, así como de factores de riesgo de sepsis monomicrobiana vs. sepsis polimicrobiana.

## **Capítulo 4. OBJETIVOS**

### **GENERAL.**

1. Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis polimicrobiana.
2. Conocer la frecuencia de mortalidad por sepsis polimicrobiana en la población de estudio.

### **HIPOTESIS**

1. La mortalidad por sepsis polimicrobiana es 20% mayor que en los casos de sepsis monomicrobiana.
2. La prevalencia de maniobras invasivas (ventilación mecánica, catéteres intravasculares y nutrición parenteral) así como la estancia hospitalaria prolongada son los principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis polimicrobiana en las unidades de cuidados neoantales.

### **JUSTIFICACION**

No se encontró en la literatura, estudios de sepsis polimicrobiana metodológicamente adecuados para el estudio de los diferentes factores de riesgo, así como el significado clínico, ya que los pocos estudios publicados incluyen un número de pacientes insuficientes para poder demostrar las diferencias que existen entre los otros factores de riesgo y la mortalidad. Por todo lo anterior se considera importante la realización de este estudio.

## **Capítulo 5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio observacional, casos y controles, analítico, longitudinal, retrospectivo.

### **LUGAR Y DURACION**

Instituto Nacional de Perinatología durante el período comprendido del 15 de febrero 2007 al 15 de febrero del 2009.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Universo: Recién nacidos ingresados a UCIN-UCIREN durante el período comprendido de enero de 1999 a mayo del 2008.

Unidades de Observación.- Recién nacidos diagnosticados con sepsis bacteriana.

Métodos de muestreo.- No probabilístico de casos consecutivos para pacientes con sepsis polimicrobiana en el caso de los pacientes con sepsis monomicrobiana una vez que se tenga la lista total de pacientes en el periodo de estudios, se obtuvo una muestra aleatoria de 154 pacientes los cuales formaran el grupo control.

Tamaño de la Muestra.- Se utilizó el paquete estadístico EPISTAT versión 1989 en su apartado correspondiente a cálculo de tamaño de la muestra, comparación de proporciones no pareadas de una población. Con un valor alfa de 0.05 y un valor beta .10. El promedio de la diferencia en la mortalidad entre los casos con sepsis Monomicrobiana y Polimicrobiana reportada en la literatura fue de 23.87%, misma diferencia que se ocupó en el cálculo de tamaño de la muestra. Se obtuvo lo siguiente: número de casos requeridos 77 y número de controles 154 y para comparar los factores de riesgo, al menos del 15% de diferencia entre los factores de riesgo analizados.

### **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Recién nacidos ingresados a UCIN-UCIREN durante el período de estudio
- Diagnóstico de sepsis
- Aislamiento de más de un germen en hemocultivo o LCR para los casos y de un solo germen para los controles

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Expedientes incompletos
- Expedientes ausentes
- Cultivos postmortem

## **VARIABLES EN ESTUDIO.**

Para la interrelación SEPSIS POLIMICROBIANA-MORTALIDAD

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Sepsis polimicrobiana

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

Mortalidad

Para la interrelación FACTORES DE RIESGO-SEPSIS POLIMICROBIANA

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Factores de riesgo

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

Sepsis polimicrobiana

## **DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.**

Sepsis polimicrobiana

Definición conceptual: Infección sistémica producido por varios microorganismos.

Definición operacional: Crecimiento de dos o más organismos patógenos en un mismo hemocultivo y/o LCR y al menos 2 o más datos de respuesta inflamatoria sistémica\*

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Nivel de Medición: presente o ausente.

Sepsis monomicrobiana

Definición conceptual: Infección sistémica producida por un solo microorganismo.

Definición operacional: Crecimiento un organismo patógeno en un mismo hemocultivo y/o LCR y al menos 2 o más datos de respuesta inflamatoria sistémica

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Nivel de Medición: presente o ausente.

#### Microorganismos contaminantes

Definición.- Estreptococo alfa hemolítico, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, y *Corynebacterium spp.* *S. Coagulasa negativo* solo se considera patógeno si el paciente cursa con cuadro clínico de proceso infeccioso sistémico y recibe tratamiento antibiótico específico al menos durante 10 a 14 días.

#### Respuesta Inflamatoria Sistémica\*

Definición conceptual: Es la respuesta orgánica que se manifiesta como una respuesta inflamatoria inespecífica ante ciertos factores nocivos como infecciones, trauma, quemaduras, entre otros; que dan como resultado manifestaciones clínicas y de laboratorio características.

Definición operacional: Se considerará cuando el neonato presenta al menos 2 de los siguientes datos clínicos: Temperatura central  $>38.5\text{ C}$  o  $<36\text{ C}$ , taquicardia de 30 min. a 4 hs o bradicardia de 30 minutos, taquipnea o ventilación mecánica y leucocitosis o leucopenia.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### **ANTECEDENTES MATERNOS**

#### Edad materna

Definición conceptual: tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.

Definición operacional: interrogatorio directo del sujeto de estudio.

Escala de medición: Cuantitativa

Nivel de medición: años.

#### Control prenatal

Definición conceptual: cuidados antenatales que recibe la madre durante la gestación.

Definición operacional: cuidados antenatales que recibe la madre durante la gestación, considerándose control prenatal adecuado si la madre recibió un mínimo de 3 consultas prenatales.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: si o no

#### Corioamnioitis

Definición conceptual: se clasifica así a la placenta que cumple con los criterios histopatológicos de presencia de cúmulos de leucocitos polimorfonucleares en amnios y corion de la superficie fetal de las membranas libres.

Definición operacional: temperatura igual o mayor de  $38\text{C}$  y dos o más de los siguientes: taquicardia materna o fetal persistente, dolor uterino, líquido amniótico fétido, leucocitosis, cultivo positivo en muestra de líquido amniótico obtenida por amniocentesis.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Ruptura Prematura de membranas

Definición conceptual: salida de líquido amniótico por una solución de continuidad de las membranas, en embarazos mayores de 20 semanas de gestación y antes de que inicie el trabajo de parto.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Vía de nacimiento

Definición conceptual: vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

Definición operacional: vía de nacimiento por la que se obtiene un recién nacido

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: parto, cesárea, forceps

#### Pre eclampsia materna

Definición conceptual y operacional: presión sanguínea materna diastólica mayor o igual a 90mmHg en dos o mas ocasiones, con proteinuria una cruz o mas, o por laboratorio mas de 0.5g de proteínas en 24 hrs, por lo general después de las 20 semanas de gestación.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: si o no

Eclampsia materna: síndrome que se manifiesta por lo regular después de las 20 SDG con hipertensión (>160/110).

Definición operacional: cuando hay cifras de presión arterial elevadas, junto con los siguientes parámetros, proteinuria mayor de 3gr en orina de 24 horas o tira reactiva con 3+, sin evidencia de infección del tracto urinario, síntomas de vaso espasmo, epigastralgia o hepatalgia, trombocitopenia menor de 100,000/mm<sup>3</sup>, aumento de transaminasas, edema agudo pulmonar o restricción del crecimiento intrauterino.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: si o no

#### Diabetes Gestacional

Definición conceptual: alteración en el metabolismo de los carbohidratos, acompañada con una deficiencia relativa o absoluta de insulina, que se presenta en las mujeres gestantes, con inicio previo al embarazo o durante el mismo.

Definición operacional: >95 mg/dl de glucosa en ayunas confirmada con un valor de > 165 mg/dl de glucosa luego de una prueba de tolerancia de la glucosa.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Uso de Esteroides prenatales

Definición conceptual: betametasona o dexametasona empleados como inductores de madurez pulmonar y se inician a la semana 28 a 34 de gestación; en casos de amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, isoimmunización y enfermedad materna o fetal que predisponga a parto pretérmino.

Se indica: Betametasona 12 mg cada 24 hs por 2 días o Betametasona 6 mg cada 12 h por dos días.

Definición operacional: betametasona o dexametasona empleados como inductores de madurez pulmonar y se inician a la semana 28 a 34 de gestación; en casos de amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, isoimmunización y enfermedad materna o fetal que predisponga a parto pretérmino.

Se indica: Betametasona 12 mg cada 24 hs por 2 días o Betametasona 6 mg cada 12 h por dos días.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: si o no

#### Infección de Vías Urinarias

Definición conceptual: alteración de los parámetros del examen general de orina compatibles con una infección de la vía urinaria

Definición operacional: alteración de los parámetros del examen general de orina: > 10 leucocitos por campo, nitritos +, bacterias +, con sintomatología.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Gestas

Definición conceptual: Número de embarazos y eventos obstétricos

Definición operacional: Número de embarazos y eventos obstétricos

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: 1, 2, 3 4,

#### Hipertensión arterial

Definición conceptual: la presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o mas, o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o mas

Definición operacional: con apoyo de un esfigmomanómetro mercurial con obtención de cifras de presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o mas, o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o mas

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: ausente o presente.

#### Enfermedad de transmisión sexual

Definición conceptual: Enfermedades del aparato genito-urinario las cuales se transmiten por contacto sexual.

Definición operacional: Enfermedades del aparato genito-urinario las cuales se transmiten por contacto sexual

Escala de medición: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

### Cardiopatía

Definición conceptual: término general para las enfermedades del corazón, comprende las afecciones inflamatorias, tóxicas y degenerativas así como las malformaciones congénitas.

Definición operacional: término general para las enfermedades del corazón, comprende las afecciones inflamatorias, tóxicas y degenerativas así como las malformaciones congénitas.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: ausente o presente

## **CARACTERÍSTICAS DEL NEONATO**

### Edad gestacional

Definición conceptual .- Se toma en cuenta la fecha de última menstruación (FUM) si es confiable y cuando no, se consideró Ballard para los menores de 30 semanas y para los mayores Capurro y si la diferencia era mayor a 2 semanas con respecto a la FUM se consideraron estas dos últimas.

Escala de medición: Cuantitativa

Nivel de medición: semanas de gestación

### Peso

Definición conceptual: valoración en gramos de la masa corporal del neonato.

Definición operacional: El peso se determinará mediante las mediciones de rutina por personal debidamente estandarizado dentro de una báscula previamente calibrada dentro de las primeras dos horas de vida.

Escala de medición: Cuantitativa

Nivel de medición: gramos

### Talla

Definición conceptual: es la distancia tomada en posición de decúbito dorsal, en plano horizontal, desde el vertex o punto más alto del cráneo hasta los pies del neonato en ángulo de 90 grados, con extensión máxima.

Definición operacional: la medición se llevara a cabo por dos observadores estandarizados con cinta métrica Seca de fibra de vidrio.

Escala de medición: Cuantitativa

Nivel de medición: centímetros

### Apgar

Definición conceptual: Es un examen rápido que se realiza al primero y quinto minuto independientemente después del nacimiento del bebé para determinar su condición física al nacimiento.

Definición operacional: se evalúan cinco categorías, frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, reflejo de irritabilidad, coloración. Y se da una puntuación de 2,1 o 0 a cada variable. Sumando una puntuación que va de 0 a 10 medido al minuto y los 5 minutos de vida.

Escala de medición: cualitativa

Nivel de medición: ordinal

Malformación congénita:

Definición conceptual: presencia de defecto anatómico-estructural que se origina en la etapa embrionaria

Definición operacional: presencia de defecto congénito mayor por aparatos y sistemas

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

Troficidad

Definición conceptual: relación establecida durante el peso al nacimiento y las semanas de gestación.

Definición operacional: Relación entre el peso al nacimiento y las semanas de gestación de acuerdo a las tablas de Jurado García y que se clasifican en eutrófico, hipotrófico e hipertrófico según las percentilas establecidas.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: eutrófico, hipotrófico, hipertrófico

Género

Definición operacional: se asignará por el observador al momento del nacimiento.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: masculino o femenino

Asfixia

Definición operacional: Apgar <3 a los cinco minutos y pH arteria umbilical <7.10, exceso de base <-18 aunado a disfunción de múltiples sistemas y alteraciones neurológicas..

Escala de medición: Cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

## **MANIOBRAS INVASIVAS**

Ventilación mecánica

Definición operacional: administración de VAFO o de VMCS mediante cánula orotraqueal en todo paciente con datos de dificultad respiratoria que es incapaz de mantener una PaO<sub>2</sub> mayor de 35 mmHg (arterializada) o de 50 mmHg (arterial) o saturometría de pulso por arriba

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente / ausente.

Exanguineo-transfusión

Definición conceptual: técnica utilizada por intercambio de 2 volémias o isovolumétrico para mantener los niveles de bilirrubina sanguínea por debajo de los niveles de neurotoxicidad.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Reanimación neonatal

Definición operacional: pasos de reanimación de acuerdo a los manuales de reanimación neonatal que incluyen la administración de presión positiva continua de la vía aérea con masaje cardiaco y/o uso de medicamentos.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Catéter umbilical arterial y/o venoso

Definición conceptual: inserción de un catéter venoso central por vía de vasos umbilicales, requiriendo la introducción de un catéter largo hasta llegar a un área central del cuerpo.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Nutrición parenteral

Definición operacional: sustrato energético y nutricio, administrado a través de un acceso venoso periférico o uno central debido a condiciones clínico patológicas, malformaciones o inmadurez

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Catéter venoso central

Definición conceptual: línea venosa a un vaso central del cuerpo, a través de vasos de pequeños calibre para la administración de soluciones hiperosmolares, vigilancia hemodinámica, administración de componentes sanguíneos, utilización de fármacos y recolección de muestras sanguíneas.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

Procedimientos quirúrgicos:

Definición conceptual: Cualquier procedimiento que implique el invadir mediante incisión quirúrgica alguna área anatómica del neonato con fines terapéuticos o correctivos.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### **Síntomas clínicos**

#### Hipotonía

Definición conceptual: Es la disminución de la contracción modulada y del tono de los músculos esqueléticos.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### Apneas

Definición operacional: Apoyado con oxímetro de pulso colocado al neonato se valora ausencia de esfuerzo respiratorio por 20 segundos o menos o cuando se acompaña de palidez, bradicardia o desaturaciones

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### Ictericia

Definición conceptual: presencia de coloración amarilla de la piel y mucosas de grado variable, determinada por concentraciones elevadas de bilirrubina (>5mg/dl) en su fracción indirecta.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### Hipoglucemia

Definición conceptual: valoración cuantitativa a través de una glucemia central baja. Menores de 24 horas entre 40-45 mg/dl, de 24 a 72 horas de vida, menor de 50 mg/dl, y mayores de 72 horas de vida menor de 60 mg/dl.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### Crisis Convulsiones

Definición operacional: Presencia de manifestaciones por parte del neonato de movimientos sutiles o fragmentarios, tónicos focales o generalizados, clónicas multifocales, focal clónica o mioclónicas.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

### Esclerodermia

Definición operacional: Apreciar en el recién nacido una piel con consistencia dura, incapaz de mover sus articulaciones e inexpressividad facial.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

### Acidosis metabólica

Definición operacional: se valora con toma de una gasometría capilarizada con obtención de valores de ph < 7.25 en la presencia de un CO<sub>2</sub> normal y un déficit de bases > 5.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

#### Cianosis

Definición operacional: se valora por el observador , apoyado con un oxímetro de pulso, apreciando una disminución en la saturación de oxígeno en la sangre por debajo del 85%, y coloración azulada de los tegumentos y/o mucosas en ese momento.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

#### Distensión abdominal

Definición operacional: incremento del perímetro abdominal por arriba de 2cms a la medición previa.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

#### Vómito

Definición operacional: salida del contenido gástrico a través de la boca

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Pobre succión

Definición conceptual: Succión incordinada, débil, no efectiva para deglutir el bolo alimenticio de la leche.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

#### Hepatomegalia

Definición operacional: aumento en el tamaño del hígado, que se detecta durante el examen médico mediante la palpación de los bordes de este órgano +3 cms por debajo del reborde costal derecho.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Esplenomegalia

Definición operacional: Aumento en el tamaño del bazo, que se detecta durante el examen médico mediante la palpación de los bordes de este órgano.

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

#### Petequias

Definición operacional: Presencia de pequeños puntitos de color rojo encendido que aparece en la piel, no desaparece a la presión.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

Dificultad respiratoria

Definición operacional. Incremento del trabajo respiratorio con incremento entre el 30-40% del trabajo respiratorio, retracciones esternales, quejido espiratorio, aleteo nasal, cianosis o palidez y agitación. Incapacidad para conservar una PaO<sub>2</sub> mayor de 50 mmHg al aire ambiente.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: ausente o presente

Sangrados por sitios de venopunción

Definición operacional: Presencia de fácil sangrado por sitios de venopunción ante la menor presión.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### MANEJO ANTIMICROBIANO

Ampicilina

Definición conceptual: aminopenicilina la cual interfiere con la síntesis de la pared de la célula bacteriana por unión a una o más proteínas que unen penicilina donde la multiplicación bacteriana, inhibe la etapa final de transpeptidación de la síntesis de peptoglucano y causa destrucción de la pared celular con la consiguiente actividad bacteriana contra bacterias sensibles.

Definición operacional: antibiótico de amplio espectro especialmente útil en las infecciones por *Streptococo* del grupo B, *Listeria monocytogenes* y cepas susceptibles de *E. coli*. Administración: 50 a 100 mg/kg/dosis por vía intravenosa

Cuadro de Posología

EDAD GESTACIONAL (semanas)	EDAD POSNATAL (días)	INTERVALO (horas)
< 29	0 - 28	12
	> 28	8
30 - 36	0 - 14	12
	> 14	8
37-44	0-7	12
	> 7	8
> 45	todas	6

Escala de medición: cualitativa nominal

Nivel de medición: nominal

### Amikacina

Definición conceptual: inhibe la síntesis de proteínas en bacterias susceptibles al unirse a subunidades ribosómicas.

Definición operacional: Antibiótico aminoglucósido usado para manejo de infecciones por bacterias gram negativas .

Cuadro de Posología

EDAD GESTACIONAL (semanas)	DOSIS (mg/kg/Dosis)	INTERVALO (horas)
≤ 27*	18	48
28 a 30	18	36
31 a 33	16	36
≥ 34	15	24

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: nominal

### Cefotaxima

Definición conceptual: cefalosporina de 3er generación que inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a una o más de las proteínas que se ligan a proteína, inhibe la etapa de transpeptidación final de las síntesis de peptidoglucanos, lo cual culmina en la destrucción de la pared de los microorganismos.

Definición operacional: cefalosporina de 3era generación que se usa en el tratamiento de meningitis neonatal y sepsis causada por microorganismos gram negativos. También en el manejo de infecciones por gonococos diseminados. Dosis 50mg/Kg/dosis, Infección por gonococo: 25mg/Kg/dosis

Intervalo de administración de acuerdo a edad gestacional y cronológica en el neonato.

EDAD GESTACIONAL (semanas)	EDAD POSNATAL (días)	INTERVALO (horas)
< 29	0 a 28	12
	> 28	8
30 - 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 - 44	0 a 7	12
	> 7	8
> 45	todas	6

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: nominal

Vancomicina

Definición conceptual: antibiotico que inhibe la síntesis de pared celular bacteriana, altera la permeabilidad de la membrana celular, bloquea la polimerización de glucopeptidos del complejo fosfodisacarido-pentapéptido en la segunda etapa de la síntesis de la pared celular al unirse firmemente a la porción D-alanil-D alanina del precursor de la pared celular.

Definición operacional: medicamento de elección en infecciones severas causadas por estafilococo meticilino-resistente y por neumococo resistente a la penicilina.

Cuadro de posología

EDAD GESTACIONAL (semanas)	DOSIS (mg/kg/Dosis)	INTERVALO (horas)
< 29	20	24
30 a 33	20	18
34 a 37	20	12
38 a 44	15	8
>45	10	6

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: nominal

## **Complicaciones asociadas**

### **Osteoartritis**

Definición: Inflamación de la articulación acompañado de dolor y limitación del movimiento causada por invasión bacteriana de la articulación.

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: presente o ausente

### **Enterocolitis**

Trastorno neonatal secundario a un daño severo intestinal como resultado de múltiples factores que resultan en daño vascular y de la mucosa intestinal en un intestino inmaduro.

Se utilizara la escala de clasificación de Bell.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Presente o ausente

### **Onfalitis**

Definición operacional. Enrojecimiento e inflamación del muñón umbilical que generalmente se extiende por más de 2 cms alrededor del mismo acompañado de secreción purulenta y mal olor.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Presente o ausente

### **Hemorragia Intraventricular**

Presencia de sangre en la matriz germinal, extensión a los ventrículos, dilatación de los mismos y extensión de la hemorragia al parénquima cerebral. Se identifican 4 grados mediante ultrasonografía, dependiendo de la severidad.

Escala de medición: cualitativa ordinal

Nivel de medición. Presente o ausente

## **RECOLECCION DE DATOS**

El presente estudio se realizará durante el período comprendido del 15 de febrero 2007 al 15 de febrero de 2009.

El universo de estudio fueron los recién nacidos que ingresaron a UCIN-UCIREN durante el período comprendido del 1995-2008. El tipo de muestreo fue consecutivo. Se revisaron todos los cultivos durante el período de 1995-2008. Los cultivos fueron obtenidos mediante el procedimiento estandarizado ya en el Instituto mediante el cual se obtiene de una vena periférica con adecuada técnica de asepsia previo el inicio del manejo antibiótico. La piel se desinfecta con isodine en un área aproximada de 5 cm. La sangre se obtiene mediante jeringa estéril y se colecta al menos 3 ml en un medio de cultivo para aerobios y anaerobios y se incuba. Posteriormente se obtienen crecimientos en Agar Sangre, Agar Chocolate, Sangre de carnero y McConkey a las 24-48 hs y son identificados mediante técnicas bacteriológicas estándar como tinción de Gram, reacciones bioquímicas y aglutinación en placa cuando es apropiado. Los antibiogramas y la identificación del microorganismos se obtienen mediante el método automatizado de Bac Alert y Microscan. Los casos de sepsis polimicrobiana y monomicrobiana se captaron en el registro de laboratorio de microbiología y se clasificaron como polimicrobianos cuando se aisló más de un germen en hemocultivo y/o LCR y monomicrobiano con un solo germen y se registraron todas las variables a considerar en una hoja de captura de SPSS diseñada para el proyecto. (ver anexo 1)

## **PLAN DE ANALISIS.**

Para el análisis de las variables cuantitativas con distribución normal se realizaron medidas de tendencia central y dispersión, para aquellas libres de distribución frecuencias y porcentajes. Para comparar los dos grupos (mono y polimicrobiano) se empleó la prueba t de Student para variables cuantitativas continuas (diferencia de promedios) y ji cuadrada para diferencia de proporciones. La fuerza de asociación de las potenciales variables de riesgo se midió a través de la estimación de razón de Momios (OR). Finalmente todas las variables confusoras o modificadoras de efecto fueron analizadas mediante un análisis de regresión logística.

## Capítulo 6.

### RESULTADOS

Del total de 215 casos contemplados se obtuvieron 154 (71.6%) casos de sepsis monomicrobiana y 61( 28.4%) de sepsis polimicrobiana.

Con respecto a los antecedentes maternos de importancia (tabla 1) se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas en control prenatal, corioamnionitis, ruptura de membranas, diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión y finalización del embarazo

En relación a las características de los recién nacidos (tabla 2) se trata de una población de recién nacidos predominantemente prematuros 161 (80%) y de término 40 (20%) distribuidos en: pacientes femeninos 112 (52.1%) y masculinos 103 (47.9%).

Con respecto a los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de sepsis (tabla 3 y 3<sup>a</sup> se analizaron variables como: malformaciones congénitas, presencia de meconio, procedimientos quirúrgicos, maniobras de reanimación, presencia de catéteres venosos y/o arteriales, ventilación mecánica, alimentación parenteral, manejo con esteroides sin diferencias entre ambos grupos.

Los únicos factores de riesgo con diferencias significativas fueron por una parte la asfixia que predominó en el grupo de sepsis polimicrobiana 16/61 (26.2%) vs 10/154 (6.5%) el grupo de sepsis monomicrobiana (p.000). con un OR 5.1 (IC 95% 2.1-12), la exanguineo-transfusión que también predominó en el grupo de sepsis polimicrobiana (p .003) con un OR 15 (IC 95% 1.75-343). Por otro lado, la presencia de catéter venoso central se obtuvo 141 (91.6%) casos en el grupo de sepsis monomicrobiana vs 50 (82%) de sepsis polimicrobiana con una p .044.

En otro apartado (tabla 3<sup>a</sup>)se comparan factores como tiempo de estancia del catéter, tiempo de la ventilación, tiempo de nutrición parenteral, días de estancia intrahospitalaria y días de vida al momento del diagnóstico y tiempo de ruptura prematura de membranas. En este sentido, observamos que el tiempo en días para estancia intrahospitalaria, edad al momento de la infección, tiempo de catéter central, duración de la nutrición parenteral, tiempo de ruptura prematura de membranas fueron mas prolongados en los casos con sepsis monomicrobiana comparativamente que en sepsis polimicrobiana con diferencias estadísticamente significativamente.

Con respecto al cuadro clínico de los grupos en estudio (tabla 4) se tomaron en cuenta los datos de respuesta inflamatoria, apneas, convulsiones, vómito, ictericia, pobre succión, dificultad respiratoria, sangrado por sitios de veno-punción, hepatomegalia, hipoglucemia, piel marmórea, hipotonía, cianosis, fenómenos vasomotores, petequias, esplenomegalia.

En este sentido la hepatomegalia, sangrado por sitios de venopunción, convulsiones neonatales, taquipnea, ictericia, problemas de succión, cianosis, petequias y esclerodermia predominaron en los casos de sepsis polimicrobiana con diferencias estadísticamente significativa, mientras que para los casos de sepsis monomicrobiana destaco la taquicardia.

Con respecto a los índices de infección en la biometría hemática (tabla 5) se observa que la única diferencia entre ambos grupos, fue que 95(61.7%) de los casos con sepsis monomicrobiana tuvieron PCR positiva vs solo 14 (23%) de los casos con sepsis polimicrobiana ( $p=.000$ ). Así mismo, el OR fue de 5.4 (IC 95% 2.74-10.6)

En la tabla 6 se describen las complicaciones en uno y otro grupo y se destaca una diferencia significativa con respecto a la mortalidad entre ambos grupos: 13/61 (21.3%) en los casos de sepsis polimicrobiana murieron vs 13/154 (8.4%) de los casos de sepsis monomicrobiana  $p.009$ , el OR 2.9 (IC 95% 1.2-6.7). Con respecto a las demás manifestaciones se observa una mayor frecuencia de choque séptico: 10 (16.4%) en los casos de sepsis polimicrobiana vs 14 (9.1%) de los con sepsis monomicrobiana sin diferencia estadísticamente significativa

En cuanto al aislamiento microbiológico la prevalencia de agentes para sepsis para monomicrobianos fue de: *S. epidermidis* 31.8%, *S. aureus* 22%, *E. Coli* 16.8%, *Candida albicans* 5.19% y *S. hominis* en un 4.5%. Para la sepsis por polimicrobianos, se aprecia la siguiente prevalencia de germen *S aureus* 21.3%, *S epidermidis* 15.5%, *E faecalis* 12.2%, *E. Coli* 9% y *S. hominis* en el 7.3% de los casos.

## DISCUSIÓN

Dentro de los objetivos que perseguía este estudio, fue describir los factores de riesgo asociados a la presencia de sepsis polimicrobiana y compararlos con los de sepsis monomicrobiana y en este sentido, en relación a los antecedentes maternos no se observaron diferencias entre ambos grupos al igual que en lo referido por Gupta P., quien describió un estudio retrospectivo en el 2005 con 770 casos positivos de sepsis, determinando una mayor mortalidad para sepsis polimicrobiana 18 (45%) comparados con sepsis monomicrobiana 28 (35.9%), pero sin encontrar diferencias significativamente estadística en factores de riesgo, cuadro clínico y maniobras invasivas.

En cuanto a las características generales de nuestra población predominaron los prematuros que por otro lado es un factor reconocido para el desarrollo de sepsis.

Los factores de riesgo descritos para población neonatal están presentes en nuestro estudio en más de la mitad de los casos con sepsis ya sea mono o polimicrobiana y en este sentido destacan el catéter venoso central y la nutrición parenteral en 82% de los casos en general. Secundariamente la ventilación mecánica con 55.7%, lo que concuerda con la literatura. <sup>(12)</sup>

Como lo demuestran nuestros resultados, la asfixia y la exanguineo-transfusión fueron dos factores que destacan como riesgo para el desarrollo de sepsis polimicrobiana con un OR 5.1 (IC 95% 2.1-12) y OR 15 (IC 95% 1.75-343) respectivamente. En la asfixia se manifiesta por el daño y respuesta inflamatoria durante la hipoxia con la producción de citocinas y la respuesta humoral que en los recién nacidos pretermino es deficiente y los ubica en la población vulnerable para desarrollo de sepsis y complicaciones. <sup>(13)</sup> En cuanto a la exanguineo transfusión, se necesita una invasión del paciente por catéter centrales así como recambio del doble del volumen sanguíneo considerándose ambas maniobras para el desarrollo de una sepsis polimicrobiana.

En cuanto a factores como la estancia intrahospitalaria, tiempo de estancia del catéter, tiempo de la ventilación, tiempo de nutrición parenteral, días de vida al momento del diagnóstico y tiempo de ruptura prematura de membranas, consideramos que fueron mas prolongados para los casos de sepsis monomicrobiana debido a que en esta población se presentó menos mortalidad y por lo tanto mayor tiempo de hospitalización.

En cuanto al cuadro clínico fue más florido en el caso de sepsis polimicrobiana en comparación con los que desarrollaron sepsis monomicrobiana lo cual correlaciona con lo descrito en la literatura en donde se destaca la severidad de los casos por sepsis polimicrobiana. En este estudio observamos una mayor proporción de casos de choque séptico en el grupo de pacientes con sepsis polimicrobiana aunque esa diferencia no fue significativamente significativa. Kiani en 1979 describió una mayor riesgo de complicaciones por infecciones del tracto urinario y gastrointestinal en un 27% y 26% respectivamente en comparación con adultos con infecciones por monomicrobianos. Uno de los últimos estudios<sup>12</sup> no se encontraron diferencias

en el cuadro clínico, entre el grupo de pacientes con sepsis monomicrobiana y sepsis polimicrobiana.

La diferencia en cuanto a mortalidad entre ambos grupos, fue significativa, predominando en el grupo de sepsis polimicrobiana (21.3%) comparado con el grupo de sepsis Monomicrobiana (8.4%), con una diferencias estadísticamente significativas p .009.

En adultos se ha descrito un incremento en la mortalidad de los casos con sepsis polimicrobiana que va del 20-30% en comparación con los casos de sepsis monomicrobiana. <sup>(2,4)</sup>

Con respecto a los estudios que reportan para la población neonatal, Faix en 1989 en su reporte de sepsis polimicrobiana en una UCIN en un período de 15 años, reporta una mortalidad del 70% (7/10) casos vs. 23% (86/370) resultando una diferencia en porcentaje del 47%, destacando que estos cuadros en forma característica representan formas más graves de sepsis. <sup>(8)</sup>

Por otro lado, en el reporte de Gupta y cols. quienes analizaron características clínicas, factores de riesgo y morbimortalidad de un grupo de 40 casos de sepsis polimicrobiana y 78 de sepsis monomicrobiana, reportan 45% y 35.9% de mortalidad respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas. <sup>(12)</sup>

En cuanto a los gérmenes que predominan como causantes de sepsis nosocomial en el INPer. son; *S epidermidis* y *S aureus* en sepsis monomicrobiana como en polimicrobiana siguiendo de *E coli*, y *E faecalis* mayor aislamiento, siendo el *S. aureus* el más frecuente en sepsis polimicrobiana. <sup>(10)</sup> Concordando con descrito por la literatura actual, siendo que las primeras descripciones de Kiania y cols., Frommell y cols., describieron inicialmente gram negativos como *E coli*, en los últimos estudios de Gupta y Padmini el aislamiento fue mayor para gram positivos coagulasa positivo y negativo.

## Capítulo 7. CONCLUSIONES

En cuanto a la mortalidad asociada a la sepsis polimicrobiana se observó un mayor porcentaje de muertes en el grupo de sepsis polimicrobiana (21.3% más) comparado con el grupo de sepsis monomicrobiana, sin diferencias estadísticas significativas.

Los antecedentes maternos no hubo diferencias entre ambos grupos.

Los factores de riesgo destacan el catéter venoso central, la nutrición parenteral y la presencia de asfixia sí presenta una diferencia estadísticamente significativa.

El total de días de estancia intrahospitalaria predomina para la monomicrobiana y consideramos que fue debido a que en esta población se presentó menos mortalidad y por lo tanto mayor tiempo de hospitalización.

En relación al cuadro clínico reportado predominaron síntomas convulsiones, hepatomegalia, cianosis, petequias, sangrado en sitios de venopunción, esclerodermia y datos de respuesta inflamatoria que son datos característicos del cuadro de sepsis en este período de la vida.

Dentro de las complicaciones descritas el choque séptico habla de la severidad del cuadro se describe en mayor proporción en los casos de sepsis polimicrobiana y esto comparado con lo reportado en la literatura se presenta con mayor frecuencia con la sepsis polimicrobiana.

En cuanto a los gérmenes que predominan como causantes de sepsis nosocomial en el INPer. son; por *S epidermidis* tanto en sepsis monomicrobiana como en polimicrobiana siguiendo *S aureus*, *Cándida*, *S. hominis*.

TABLA 1  
ANTECEDENTES MATERNOS DE IMPORTANCIA

Variable	Polimicrobiano n=61	Monomicrobiano n=151	OR	IC (95%)	p
Sin control prenatal	30(49.2%)	67(43.5%)	.796	.439-1.442	.543
Hipertensión	1(1.6%)	7(4.5%)	.350	.042-2.906	.310
Pre-eclampsia	11(18%)	38(24.7%)	.672	.318-1.420	.368
Eclampsia	2(3.3%)	3(1.9%)	1.706	.278-10.471	.624
Diabetes Gestacional	2(3.3%)	9(5.8%)	.546	.115-2.604	.732
Cardiopatía	0	2(1.3%)	.714	.655-.777	1
Corioamnioitis	1(1.6%)	3(1.9%)	.839	.086-8.225	1
IVU	9(14.8%)	37(24%)	.547	.246-1.216	.145
Finalización del embarazo					
1. vaginal	9(15%)	23(16.3%)			.070
2. cesarea	43(71.7%)	116(82.3%)			
3. forceps	3(5%)	1(0.7%)			
4. vaginal	5(8.3%)	1(0.7%)			

Tabla 2  
Características Generales de los Recien Nacidos

<b>Variable</b>	<b>Polimicrobiano n=61</b>	<b>Monomicrobiano n=154</b>	<b>p</b>
Peso	1.91 +/- .91	1.61 +/- .77	.016
Talla	41.7 +/- 6.79	40.2 +/- 5.67	.103
Perimetro Cefálico	30.2 +/- 3.84	29.0 +/- 4.20	.053
Edad Gestacional	33.4 +/- 4.2	33.1 +/- 3.6	.282

Tabla 3  
Factores de Riesgo para Sepsis

Nombre	Polimicrobianos n=61	Monomicrobianos n=154	OR	IC (IC 95%)	p
Asfíxia	16(26.2%)	10(6.5%)	5.120	2.171-12.07	.000
Meconio	6(9.8%)	14(9.1%)	1.091	.399-2.983	1
Malformaciones congénitas	8(13.1%)	24(15.6%)	.818	.345-1.935	.832
Procedimientos Quirúrgicos	9(27.3%)	24(15.6%)	.695	.377-1.281	.285
Maniobras de Reanimación	22(36.1%)	69(44.8%)	.419	.377-1.296	.285
Cateter venoso Central	50(82%)	141(91.6%)	.605	.176-996	.044
Ventilación Mecánica	34(55.7%)	104(67.5%)	.527	.330-1.111	.104
Alimentación Parenteral	50(82%)	138(89.6%)	.15	.229-1.212	.169
Exanguíneo Transfusión	5(2.5%)	0(0%)	.304	1.75-3.43	.003
Esteroides	1(1.6%)	8(5.2%)	.923	.037-2.485	.451
Cateter Umbilical arterial	23(37.7%)	61(39.6%)	.878	.501-1.699	.877
Cateter Umbilical Venoso	25(41%)	68(44.2%)	.878	.461-1.602	.672

Tabla 3a

Nombre	Polimicrobiano n=61	Monomicrobianos n=154	p
Edad Materna	26.6 +/- 6.7	27.16 +/- 7.54	.669
Dias de estancia intra hospitalaria	18.9 +/- 25.1	45.1 +/- 37.5	.000
Edad al momento de la infección	7.82 +/- 9.49	14.4 +/- 16.2	.003
Tiempo de cateter central	17.2 +/- 22.5	24.1 +/- 17.7	.020
Tiempo de cateter umbilical venoso	2.59 +/- 3.27	3.01 +/- 3.7	.451
Tiempo de cateter umbilical arteial	.92 +/- 1.38	.68 +/- .996	.153
Tiempo de la NPT	14.8 +/- 18.15	21.06 +/- 19.18	.030
Tiempo de ventilación mecánica	17.2 +/- 22.5	5.9 +/- 9	.942

Tabla 4  
Manifestaciones Clínicas de Sepsis

Nombre	Polimicrobiana n=61	Monomicrobiana n=154	OR	IC (95%)	p
Apneas	21(34.4%)	50(32.5%)	1.092	.584-.004	.872
SRIS	39(63.9%)	118(76.6%)	.541	.285-1.028	.059
Convulsiones	9(14.8%)	1(0.6%)	.26.48	3.27-214.05	.000
Vomito	9(14.8%)	17(11%)	1.395	.586-3.32	.489
Ictericia	26(42.6%)	44(28.6%)	1.857	1.003-3.43	.047
Problemas de succión	31(50.8%)	42(27.3%)	2.75	1.49-5.09	.001
Dificultad respiratoria	30(49.2%)	65(42.7%)	1.32	.731-2.403	.731
Hepatomegalia	8(13.1%)	5(3.2%)	4.498	1.409-14.35	.006
Hipoglicemia	12(19.7%)	17(11%)	1.974	.880-4.427	.095
Piel Marmorea	20(32.8%)	45(29.2%)	1.182	.625-2.235	.608
Hipotonia	31(50.8%)	77(50%)	1.033	.571-1.87	.914
Cianosis	10(16.4%)	7(4.6%)	4.09	1.47-11.30	.004
Fenomenos vasomotores	18(29.5%)	43(27.9%)	1.081	.562-2.077	.816
Petequias	7(11.5%)	3(2%)	6.481	1.18-25.96	.003
Sangrado de sitios venopunción	9(14.8%)	9(5.8%)	2.788	1.05-7.406	.033
Esclerodermia	2(3.3%)	0(0%)	.277	.277-3.44	.024

Tabla 5  
Alteraciones Hematológicas

Variable	Polimicrobianos n=61	Monomicrobianos n=154	OR	IC (95%)	p
RBN	13(21.3%)	30(19.5%)	.893	.430-1.85	.762
Plaquetas	32(52.5%)	75(48.7%)	1.162	.642-2.10	.619
Neutrofilos Totales	10(16.4%)	26(16.9%)	.965	.434-2.14	.931
PCR	14(23%)	95(61.7%)	5.406	.2.74-10.66	.000

Tabla 6  
Complicaciones de la Sepsis en el Recien Nacido

Nombre	Polimicrobiano n=61	Monomicrobiano n=154	OR	IC (95%)	p
Osteoartritis	2(3.3%)	2(1.3%)	2.576	.355-18.713	.333
Onfalitis	1(1.6%)	0(0%)	.280	.226-.348	.111
Enterocolitis necrosante	4(6.6%)	19(12.3%)	.499	.162-1.531	.216
Choque	10(16.4%)	14(9.1%)	1.961	.819-4.692	.125
Falla orgánica multiple	5(8.2%)	9(5.8%)	1.438	.462-4.479	.529
Hemorragia Intraventricular	3(4.9%)	8(5.2%)	.944	.242-3.683	.934
Hipetensión Pulmonar	1(1.6%)	0(0%)	.280	.226-.348	.111
Coagulación Intravascular	1(0.5%)	0(0%)	.280	.226-.348	.111
Mortalidad	13(21.3%)	13(8.4%)	.2.938	1.274-6.775	.009

Tabla 7  
Aislamiento de Gérmenes Monomicrobianos  
n=154

Germen	Número	Porcentaje
S epidermidis	49	31.8%
S aureus	34	22%
E coli	26	16.8%
Candida albicans	8	5.19%
S hominis	7	4.5%

Tabla 7a  
Aislamiento de Gérmenes Polimicrobianos  
n=61

Germen	Número	Porcentaje
S aureus	26	21.3%
S epidermidis	19	16.5%
E faecalis	15	12.2%
E coli	11	9%
S hominis	9	7.3%

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Common Undelying mechanism of pathogenesis, in: Polymicrobialdiseases. Ed Kim A Brogden and Janet M Guthmiller. American Society for Microbiology Press. Wash, DC USA.2002.
- 2.- Kiani D, Quinn EL, Burch KH, Madhavan T, Saravolatz LD, Neblett TR, The increasing importance of polymicrobial bacteremia. J Am Med Assoc 1979;242:1044-7
- 3.- Roselle GA, Watanakunakorn C. Polymicrobial bacteremia. J Am Med Assoc 1979;242:2411-13
- 4.- Aliaga L, Mediavilla JD, Llosa J., Midanda C, Rosa Fraile M. Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:871-874.
- 5.- Hochstein HD., Kirkhan WR, Young VM. Recovery of more than 1 organism in septicemias. N Engl J Med 1965; 273 (9) :468-474.
- 6.-Frommel GT, Todd JK. Polymicrobial Bacteremia in Pediatric Patients. AJDC 1984;138:266-269.
- 7.- Bondaio W. Polymicrobial Bacteremia in Children. AJDC 1988;142:1158-1160.
- 8.- Faix RG, Kovarick SM. Polymicrobial sepsis among intensive care nursery infants. J Perinatol 1989;9:131-6.
- 9.- Thomas M, Padmini B, Srimathi G, Sundararajan V, Raju BA. Microbial profile of neonatal infection in Coimbatore. Indian J Pediatr 1999;66:11-14.
- 10.- Kumhar G. D, Ramachandran VG, Gupta P. Bacteriological analysis of blood culture isolates from neonates in a tertiary care hospital in India. J Health Popul Nutr 2002;20 (4):343-347.
- 11.- Jarvis WR, Highsmith AK, Allen JR, Haley RW. Polymicrobial bacteremia associated with lipid emulsion in a neonatal intensive care unit. Pediatric Infect Dis 1983;2:203-8.
- 12.-Gupta P, Kumhar GD, Kaur G, Ramachandran VG. Clinical significance of polymicrobial bacteremia in newborns. J Paediatr Child Health 2005;41:365-368.
- 13.- Giuseppe B., Serafina P., Biomarkers of hypoxic brain injury in the neonato Clin Perinatol 2004;31;107–116