



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LETALIDAD EN RECIÉN NACIDOS
CON SEPSIS NOSOCOMIAL EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES DE TERCER NIVEL.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ABRAHAM PADILLA ANAYA.

TUTOR:

DRA. HELADIA J. GARCÍA.

COLABORADOR:

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

SINODALES

Dr. Vicente Estrada Flores

PRESIDENTE

Dr. Héctor Jaime González Cabello

SECRETARIO

Dr. Jorge Gutiérrez Hernández

VOCAL

Dr Erick Flores Ruiz

VOCAL

INDICE	Página
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	9
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	12
Material y métodos	
<i>Lugar de realización</i>	13
<i>Grupos de estudio</i>	13
<i>Criterios de inclusión</i>	13
<i>Criterios de exclusión</i>	13
<i>Criterios de eliminación</i>	14
<i>Tamaño de la muestra</i>	14
<i>Variables</i>	15
<i>Descripción general del estudio</i>	19
<i>Análisis estadístico</i>	20
<i>Aspectos éticos</i>	21
<i>Recursos</i>	22
Resultados.....	23
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31
Tablas, figura y anexos.....	34

RESUMEN.

Título. Factores pronósticos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel.

Autores. Dr. Abraham Padilla Anaya, Dra. Heladia García, Dr. Leoncio Peregrino.

Antecedentes. Las infecciones nosocomiales aumentan la estancia hospitalaria, los costos de tratamiento y la mortalidad. La frecuencia varía según el tipo de unidad hospitalaria, los hábitos de prescripción de antibióticos, el número de procedimientos invasores y la edad gestacional. Los pacientes más afectados son los prematuros de peso muy bajo al nacimiento, pacientes con estancia prolongada o los que requieren de mayor número de procedimientos invasivos. Hay poca evidencia acerca de los factores pronósticos asociados a la letalidad; algunos factores que se han relacionado con mayor mortalidad son la edad gestacional baja, el peso bajo al nacimiento, peso bajo al momento de la sepsis, pH bajo en sangre, infecciones por Gram negativos, hiperglucemia y trombocitopenia.

Objetivo. Identificar los factores pronósticos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en una unidad de cuidados intensivos de tercer nivel de atención.

Lugar de realización. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

Diseño. Casos y controles, anidado en una cohorte retrospectiva.

Material y métodos.

Se incluyeron recién nacidos que presentaron algún episodio de sepsis nosocomial durante su estancia hospitalaria en la UCIN. Se registraron las siguientes variables: edad gestacional, sexo, peso al nacer, edad al ingreso, hospital de procedencia, diagnóstico de ingreso, infección previo al ingreso, malformaciones congénitas, catéter venoso central (CVC), duración del CVC, ayuno, tiempo de ayuno, peso al momento de la sepsis, estancia hospitalaria al inicio de la sepsis, hiperglucemia, hipoglucemia, falla renal, plaquetopenia, pH arterial, microorganismo aislado, intervenciones quirúrgicas, uso de nutrición parenteral y letalidad.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 138 pacientes, 69 casos (muertos por sepsis) y 69 controles (sobrevivientes al evento de sepsis).

En el análisis multivariado se identificaron 2 factores pronósticos independientes asociados a letalidad, plaquetopenia ≤ 60 mil/mm³ (RM = 187.8, IC 95% = 8.9 – 3,963) y pH arterial ≤ 7.30 (RM = 153.9, IC 95% = 5.9 – 3,985). Otros factores con menor peso fueron falla renal (RM= 13.2, IC 95% = 4–43.4), peso al nacer ≤ 750 g (RM=7.3, IC 95%=1.2-41.9), hiperglucemia (RM= 7.1, IC 95% = 2.2-22.7) y estancia hospitalaria al inicio de la sepsis >7 días (RM= 4.6, IC 95% = 1–21.4).

Conclusiones. Los factores pronósticos más significativos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial encontrados en este estudio fueron plaquetopenia ≤ 60 mil/mm³ y pH arterial ≤ 7.30 desarrollados durante el evento de sepsis. Es importante tener en consideración estos factores cuando se atiende un recién nacido con sepsis para evitar que la enfermedad progrese a un desenlace fatal.

ANTECEDENTES.

En la actualidad, las infecciones nosocomiales (IN) representan un problema importante para los hospitales; no sólo porque aumentan los días de hospitalización, elevan los costos de tratamiento y uso de procedimientos diagnósticos, sino porque arriesgan la vida del paciente.¹ Las infecciones nosocomiales son complicaciones serias y frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que atienden a pacientes con largas estancias hospitalarias y que son sometidos a procedimientos invasivos frecuentes. Esto conlleva a incrementos en la mortalidad, en los costos materiales y humanos y en el tiempo de hospitalización.²

La infección nosocomial es aquella condición sistémica o localizada, observada durante la hospitalización y que es resultado de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o a sus toxinas, sin la evidencia de que la infección estuviese presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso. El lapso entre la admisión y el comienzo de la infección debe ser entre 48 y 72 horas en la mayoría de los casos y hasta 5 días de estancia en las infecciones micóticas.^{3, 4}

La frecuencia de las infecciones nosocomiales varía en cada unidad hospitalaria, según el tipo de pacientes admitidos, de los hábitos de prescripción de antibióticos, del número de procedimientos invasivos, entre otros.⁵ Considerando a todos los recién nacidos se ha reportado una frecuencia de 1 a 5 casos por cada mil recién nacidos vivos, pero en las unidades de cuidados intensivos neonatales se informa una frecuencia de entre 15 a 35% con una letalidad de 20 a 60%, que depende, entre otros factores, del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.⁶ La incidencia acumulada de infecciones nosocomiales se ha incrementado en la última década en la UCIN y oscila entre 6.2% y 33% y la densidad de incidencia de 4.8 a 22 casos por cada 1,000

días de hospitalización.⁷ En México se ha reportado una incidencia de 4 a 15.4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos.⁸ En la UCIN del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social la tasa de incidencia de IN en el 2008 fue de 21.7 casos por 1,000 días-paciente (38.5 por cada 100 egresos).⁹ La infección nosocomial más frecuente en el periodo neonatal es la sepsis con una frecuencia que oscila entre 21% y 56%.¹⁰

Los pacientes más afectados son los prematuros de peso muy bajo al nacimiento ($\leq 1,000$ g), los pacientes hospitalizados por periodos prolongados, los que requieren de mayor número de procedimientos invasivos y los que reciben varios esquemas antimicrobianos, ya que esto último favorece la adquisición de cepas resistentes.^{2, 11, 12,}
¹³ Los microorganismos involucrados en la etiología de las infecciones nosocomiales son muy variables y dependen del lugar, el tipo de institución y país, así como del periodo de estudio, presentando cambios constantes.

En la actualidad las bacterias Gram positivas son los microorganismos más frecuentes en un 55.4%, seguido de las bacterias Gram negativas en un 31.2%.^{11, 12} Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Staphylococcus* coagulasa negativa en 35% a 45% de los casos, de los cuales un 85% se presenta en bacteremias relacionadas a catéter venoso central, y entre 70 y 80% son resistentes a la meticilina. En segundo lugar, con una frecuencia que oscila entre 3 y 16% se encuentra el *Staphylococcus aureus*.^{1, 10} Las bacterias Gram negativas como *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *Serratia* y *Escherichia coli* son responsables del 18% de los casos de sepsis; 9% se debe a levaduras y 5% a *Candida albicans*.¹³

En neonatos la sospecha diagnóstica de sepsis nosocomial es más frecuente que la sepsis confirmada, lo que motiva al uso de antibióticos de amplio espectro, que

predisponen a los pacientes a infecciones más graves como candidemia y a la selección de cepas resistentes, principalmente Gram negativas.^{1, 14} La mortalidad por infección nosocomial varía entre 8 y 17.7% de los pacientes hospitalizados en las UCIN.^{8, 9, 14, 15}

Hay poca evidencia disponible en la literatura acerca de los factores pronósticos asociados a la letalidad en los recién nacidos con sepsis nosocomial. En neonatos es generalmente aceptado que los pacientes que cursan con choque séptico, enterocolitis necrosante o sepsis por *Streptococcus* del grupo B tienen una alta mortalidad.¹⁶ Los factores que se han relacionado con mayor mortalidad en recién nacidos con sepsis son la edad gestacional baja (≤ 29 SDG), el peso muy bajo al nacimiento ($\leq 1,000$ g), puntuación de Apgar bajo (≤ 6 a los 5 minutos), peso bajo al momento de la sepsis ($\leq 1,000$ g), pH bajo en sangre (≤ 7.2), infecciones por Gram negativos, hipoglucemia y trombocitopenia,^{7,14} sin embargo en estos estudios se incluyeron tanto pacientes con sepsis temprana como tardía, es decir, no todos tenían sepsis nosocomial.

En el estudio de Kermovant y cols, los factores asociados a mortalidad en neonatos con choque séptico que resultaron como factores independientes en el análisis multivariado solo fueron el peso bajo al momento de la sepsis ($\leq 1,000$ g) y las infecciones producidas por bacterias Gram negativas (OR 10.1, IC 95% 1.5- 65.7),¹⁵ en dicho estudio, se incluyeron pacientes con choque séptico de solo una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel, donde el 60% del total de sus admisiones fueron recién nacidos prematuros.

La hiperglucemia se ha asociado con incremento de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con sepsis y enterocolitis necrosante¹⁷ y en recién nacidos de muy bajo peso al nacer ($\leq 1,000$ g).^{18, 19, 20}

En adultos se ha reportado a la trombocitopenia y la coagulación intravascular diseminada como predictores que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con choque séptico. En pacientes pediátricos también se ha descrito la trombocitopenia y la infección por Gram negativos como factores que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con choque séptico.^{16, 23} El pH arterial bajo también se ha encontrado como un predictor independiente para incremento de mortalidad en adultos.²² Kermorvant encontró que 85% de los recién nacidos con pH <7 tuvieron una evolución adversa, muerte o secuelas neurológicas graves a los 18 meses de edad corregida.¹⁵

Hasta el momento son pocos los estudios a nivel nacional que reportan los factores que se asocian a letalidad en recién nacidos que cursan con sepsis nosocomial. En el estudio de Rodríguez y cols. la mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención se relacionó con la edad gestacional baja (mediana de 34 vs 38 semanas en muertos y vivos respectivamente), la edad extrauterina (mediana de 48 horas vs. 168 horas) y el peso bajo al nacimiento (mediana de 2.1 vs 3.0 kg).²³

JUSTIFICACIÓN

La tercera parte de los pacientes que son referidos a la UCIN del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI tienen estancias hospitalarias superiores a 7 días. En esta unidad, el riesgo para adquirir una infección nosocomial es alta, densidad de incidencia de 25.6 x 1000 días/paciente y la letalidad general es de 17.7%.⁹

Por la frecuencia elevada de mortalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en la UCIN del Hospital de Pediatría CMN SXXI, consideramos que es importante identificar cuáles son los factores que se relacionan con el desenlace fatal en estos pacientes y así disminuir la mortalidad y el costo por hospitalización.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sepsis nosocomial es una enfermedad que se ha incrementado en las últimas décadas a medida que la sobrevida y los procedimientos invasivos han aumentado en pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la mortalidad por esta causa lejos de disminuir persiste alta. Por eso nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

1.- ¿Cuáles son los factores pronósticos asociados a la letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI?

HIPÓTESIS

Los factores pronósticos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI son peso muy bajo al nacimiento (≤ 1000 gramos), peso bajo al momento de la sepsis (≤ 1500 gramos), infecciones por Gram negativos y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (hipoglucemia ó hiperglucemia), pH arterial bajo (≤ 7.20), trombocitopenia ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) y falla renal.

OBJETIVO.

1. Identificar los factores pronósticos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización.

UCIN de la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En la UCIN del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI se da atención a recién nacidos con diagnósticos y tiempos de estancia similares a otras unidades de atención neonatal; sin embargo, una de las características especiales de esta unidad es que se trata de un hospital de referencia, es decir, se reciben pacientes de diferentes hospitales, y en la mayor parte de los casos han recibido uno o varios esquemas de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y cerca del 60% de los pacientes que ingresan tienen alguna malformación congénita que amerita tratamiento médico-quirúrgico.

Diseño. Casos y controles, retrospectivo.

Grupos de estudio:

Casos. Recién nacidos que desarrollaron sepsis nosocomial durante su hospitalización en la UCIN y murieron y que la causa de muerte haya sido la sepsis, definida de acuerdo al criterio internacional del consenso de sepsis.²⁴

Controles. Recién nacidos hospitalizados en la UCIN que desarrollaron sepsis nosocomial durante su hospitalización y que sobrevivieron a este evento.

Criterios de selección de la muestra

I. Criterios de inclusión:

1. Pacientes que durante su estancia en la UCIN del hospital donde se realizó el estudio desarrollaron sepsis nosocomial, definida de acuerdo a los criterios diagnósticos del Consenso Internacional para Sepsis en Pediatría y a los de la CDC (Centers for Disease Control) (Anexo 1).^{4, 24}

2. Que la sepsis se presente posterior a 3 días de haber ingresado en las infecciones bacterianas y después de 5 días en las infecciones micóticas a la UCIN de esta unidad.
3. Pacientes que ingresaron entre enero de 2007 y diciembre de 2010.

II. Criterios de exclusión

1. Que los expedientes no contaran con por lo menos el 80% de la información requerida.
2. Aquellos que presentaron sepsis y que no se encontraron los expedientes clínicos en el archivo.
3. Pacientes que ingresaron con diagnóstico o sospecha de sepsis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para el cálculo del tamaño de muestra se usaron los siguientes parámetros:

Nivel de confianza	95%
Poder	80%
Prevalencia esperada en grupo no enfermo	40%
Razón de momios	3
Relación casos:controles	1:1

Tamaño de la muestra: 122 (61 casos y 61 controles).

El cálculo se realizó en base a la variable peso al momento de la sepsis (≤ 1000 g), que es la que consideramos tiene un menor valor de delta.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operativa	Escala de medición
Dependiente		
Letalidad	Se registró si el paciente con sepsis nosocomial murió como consecuencia de esta enfermedad o sobrevivió al evento de sepsis. Para considerar muerte por sepsis debía contar con los criterios para sepsis y que la muerte haya ocurrido durante la enfermedad sin que hubiera otro evento que pudiera condicionarla. Estos criterios fueron evaluados por los investigadores además de lo referido en el expediente clínico.	Nominal
Variables independientes		
Sexo	Se evaluó de acuerdo a las características de los genitales externos y se clasificó en femenino, masculino e indiferenciado.	Nominal
Edad gestacional	Edad comprendida desde la concepción hasta el nacimiento. Se registró en semanas y el dato fue obtenido del expediente clínico. Para el análisis univariado se convirtió en variable dicotómica (≤ 28 y > 28).	Intervalo
Peso al nacer	Se registró el peso en gramos obtenido al momento del nacimiento. Para el análisis univariado se realizaron los siguientes puntos de corte: $\leq 1,500$ g, ≤ 1000 g y ≤ 750 g.	Intervalo
Ayuno	Se registró si el paciente permaneció en ayuno durante su hospitalización en UCIN.	Nominal
Tiempo de ayuno	Se registró el tiempo en días en que el paciente permaneció en ayuno al momento del diagnóstico de sepsis nosocomial. Para el análisis univariado se convirtió en variable dicotómica (≤ 7 días y > 7 días).	Intervalo

Variable	Definición operativa	Escala de medición
Duración del Catéter Venoso Central (CVC)	Se registró la duración del CVC, en días, desde su instalación hasta el momento de su retiro. Para el análisis univariado se convirtió en dicotómica (≤ 14 días y > 14 días).	Intervalo.
Peso al momento del diagnóstico de sepsis	Se registró el peso del paciente expresado en gramos al momento en que se realizó el diagnóstico de sepsis nosocomial. Para el análisis univariado se convirtió en variable dicotómica ($\leq 1,000$ g y $> 1,000$ g).	Intervalo
Hiperglucemia	Se consideró como hiperglucemia niveles de glucosa en sangre mayores a 7mmol/L (126 mg/dL) en recién nacidos a término y mayores a 10 mmol/L (180 mg/dL) en los prematuros, en dos o más determinaciones durante el evento de sepsis. ²⁵ Se registró como variable continua y posteriormente para el análisis se convirtió en nominal dicotómica, presencia o ausencia de esta alteración.	Intervalo
Hipoglucemia	Se definió como hipoglucemia una concentración de glucosa en sangre < 2.6 mmol/L (47 mg/dL) en dos o más determinaciones durante el evento de sepsis. ²⁶ Se registró como variable continua y posteriormente para el análisis se convirtió en nominal dicotómica, presencia o ausencia de esta alteración	Intervalo
pH arterial bajo	Se registró el pH de gasometría arterial tomada durante el proceso de sepsis, desde su diagnóstico hasta la resolución de la misma o la muerte del paciente. Se consideró como riesgo un pH en sangre arterial ≤ 7.30 en dos o más determinaciones. Se registró inicialmente como variable cuantitativa continua y	Nominal

Variable	Definición operativa	Escala de medición
	posteriormente se realizó análisis univariado con los siguientes puntos de corte: ≤ 7.10 , ≤ 7.15 , ≤ 7.20 , ≤ 7.25 y ≤ 7.30 .	
Plaquetopenia	Se definió como plaquetopenia cifras de plaquetas menores de 100 mil/mm ³ en dos o más determinaciones en biometría hemática tomada durante el proceso de sepsis, desde su diagnóstico hasta su resolución o muerte del paciente. Se registró como variable cuantitativa continua y posteriormente para el análisis se realizaron los siguientes puntos de corte: ≤ 100 mil, ≤ 80 mil, y ≤ 60 mil.	Intervalo.
Falla renal aguda	Para su diagnóstico se consideraron los siguientes criterios: elevación rápida de la concentración del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de creatinina (0.5 a 1 mg/dL por día) y oliguria (uresis horaria menor de 0.5 ml/kg/h) ²⁷ en dos o más determinaciones durante el evento de sepsis, desde su diagnóstico hasta su resolución o muerte del paciente. Para evaluar los incrementos del BUN y la creatinina se tomaron como cifras basales los valores normales para la edad, que se describen en el anexo 2. Se registró como presencia o ausencia de esta alteración.	Nominal
Malformaciones congénitas	Se registró si el paciente presentó alguna malformación congénita y el tipo de la misma. Ej. Onfalocele, gastrosquisis, atresia de esófago, cardiopatía congénita, etc. descrita en el expediente clínico.	Nominal
Intervención quirúrgica	Se registró si el paciente fue sometido a algún procedimiento quirúrgico durante su estancia hospitalaria en la UCIN.	Nominal

Variable	Definición operativa	Escala de medición
Nutrición parenteral	Se registró si el paciente recibió alimentación por vía intravenosa.	Nominal
Microorganismo causal de la sepsis	En aquellos pacientes con hemocultivo positivo se registró el tipo de microorganismo que se aisló y posteriormente se clasificaron en dos categorías: gram positivos y gram negativos.	Nominal
Estancia hospitalaria al inicio de la sepsis	Se registraron los días de hospitalización que tenía el paciente al momento del desarrollo de la sepsis, incluyendo la estancia hospitalaria en el hospital de referencia.	Intervalo
Variables de confusión		
Diagnóstico de infección previo al ingreso.	Se registró si existió el antecedente de infección antes de ingresar a la UCIN del Hospital de Pediatría CMN SXXI y el tipo de la misma.	Nominal.
Antibióticos utilizados previos al ingreso.	Se registró si se utilizaron antibióticos para el tratamiento de infección en el hospital de envío y el tipo de los mismos.	Nominal.
Catéter venoso central (CVC)	Se registró si al paciente se le colocó catéter venoso central, ya fuera por vía percutánea o por venodisección durante su estancia en la UCIN.	Nominal
Otras variables		
Edad al ingreso	Se registró la edad en días que tenía el paciente a su ingreso a la UCIN.	Intervalo
Hospital de procedencia	Nombre del hospital de donde fue referido el paciente, de hospital particular o del IMSS; del Distrito Federal o de algún estado de la República Mexicana	Nominal.
Diagnóstico de ingreso.	Se registró el padecimiento que motivó el ingreso a la UCIN del hospital donde se realizó el estudio.	Nominal.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en forma retrospectiva. El tesista revisó la libreta de ingresos con la que cuenta la unidad de cuidados intensivos neonatales para identificar a los pacientes que ingresaron en el periodo de estudio, se consultó la base de datos con la que cuenta el servicio de infectología para identificar a los pacientes que desarrollaron sepsis neonatal. Posteriormente el tesista acudió al archivo clínico del hospital para la revisión de los expedientes y la recolección de datos, los cuales se registraron en una hoja diseñada específicamente para el estudio (anexo 4).

El tesista corroboró que todos los pacientes diagnosticados con sepsis cumplieran los criterios diagnósticos del Consenso Internacional para Sepsis en Pediatría y los de la CDC (Centers for Disease Control).

Una vez que se obtuvieron los datos completos se ingresaron a una base electrónica para su análisis posterior.

Para la creación de la base de datos y el análisis estadístico se usó el programa estadístico SPSS versión 17.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

I. Análisis descriptivo

Para la descripción de los pacientes se usó estadística descriptiva, para las variables cualitativas se cálculo frecuencias y porcentajes, y para las variables cuantitativas, se calcularon como medidas de tendencia central y de dispersión, mediana e intervalo.

II. Análisis univariado.

Como medida de asociación se calculó razón de momios y su intervalo de confianza al 95%.

III. Análisis multivariado.

Las variables con una $p \leq 0.20$ en el análisis univariado se sometieron a análisis de regresión logística no condicionada para la identificación de los factores independientes asociados a letalidad en sepsis nosocomial.

Las variables de confusión se controlaron en el análisis multivariado.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó dentro de las normas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud consignados en el artículo 17, título II, que la clasifica como investigación sin riesgo.²⁸

No tiene implicaciones éticas para los pacientes por lo que no requirió de consentimiento informado. La información se manejó en forma confidencial.

El protocolo se sometió a evaluación por el comité local de investigación del Hospital de Pediatría CMN SXXI y fue aprobado con el número de registro R-2011-3603-2.

RECURSOS

Humanos

Participaron en el estudio el tesista, residente de segundo año de la especialidad de Neonatología; el tutor, médico neonatólogo adscrito a la unidad de cuidados intensivos neonatales y un colaborador, médico pediatra infectólogo adscrito al servicio de infectología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Físicos

Se utilizaron los recursos físicos con los que se cuenta en el Hospital para la atención integral de todos los recién nacidos.

Financieros

Los recursos requeridos para la realización de este estudio (material de papelería, cómputo, etc.) fueron cubiertos por los investigadores.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Se incluyeron un total de 138 pacientes, de los cuales 69 formaron el grupo de casos (fallecidos por sepsis nosocomial) y 69 el grupo control (con sepsis nosocomial que sobrevivieron).

En la tabla 1 se presentan las características demográficas de los pacientes, donde se observa que predominó el sexo masculino, con 58% en el grupo de casos y 50.7% en el grupo de control, la mediana del peso al nacer en los casos fue de 1,500 g y en los controles 2,200 g, la mediana de la edad gestacional en los casos fue de 31 semanas y en los controles de 34 semanas. La mediana de edad de ingreso fue de 9 días tanto para los casos como para los controles. La mayoría de los pacientes tuvieron nutrición parenteral, 95.7% de los casos y 94.2% de los controles. El 100% de los pacientes del grupo de casos tuvieron ayuno y 97.1% de los controles.

Los principales hospitales de referencia fueron el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, el Hospital General de Zona No. 1 (Los Venados) y el servicio de Lactantes, tanto en casos como en los controles (Tabla 2).

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron cardiopatías congénitas, conducto arterioso permeable, enterocolitis necrosante, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia perinatal, en ambos grupos (Tabla 3).

Un 36.2% (n=25) de los casos y 58% (n=40) de los controles presentaron malformaciones congénitas. Las malformaciones congénitas más frecuentes fueron cardiopatías congénitas (Tabla 4).

En todos los pacientes (n=138) se colocó al menos un catéter venoso central. La duración del mismo tuvo una mediana de 13.5 días en los casos y de 14 días en los controles (Tabla 5).

Se recuperaron 127 microorganismos en hemocultivos. En el grupo de casos 52.5% fueron gram negativos y 45.7% gram positivos; en los controles 47% gram negativos y 57% gram positivos (Tabla 6).

Se realizaron procedimientos quirúrgicos en 58% (n=40) de los casos y 68% (n=47) de los controles; a 39% (n=27) de los casos y 46% (n=32) de los controles se les realizó un procedimiento quirúrgico, mientras que al 13% (n=9) de los casos y 30% (n=21) de los controles se les realizó dos o más cirugías.

De las alteraciones metabólicas, 39.1% de los casos y 7.2% de los controles presentaron hiperglucemia mientras que la hipoglucemia se registró en 18.8% de los casos y en 7.2% de los controles. La falla renal se presentó en 47.8% de los casos y en 5.8% de los controles. Con relación al pH arterial bajo, > 7.30 , se presentó en 94.2% (n=65) de los casos y en 8.6% (n=6) de los controles. La plaquetopenia (≤ 100 mil/mm) se presentó en 98.6% (n=68) de los casos y en 5.8% (n=4) de los controles (Tabla 7).

De los pacientes que murieron la causa de muerte fue choque séptico en 71% (n=49) y sepsis grave en 24.3% (n=20).

Análisis univariado

En las variables plaquetopenia, pH arterial, peso al inicio de la sepsis, peso al nacer y edad gestacional se realizaron varios puntos de corte para el análisis univariado. Las variables que resultaron significativas fueron plaquetopenia $\leq 60,000/\text{mm}^3$, pH ≤ 7.30 , peso al inicio de la sepsis $\leq 1,000$ g, peso al nacer ≤ 750 g, falla renal, hiperglucemia, estancia hospitalaria al inicio de la sepsis > 7 días y ayuno. En la

tabla 8 se pueden observar las razones de momios de cada una de estas variables con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Las variables que se analizaron y no resultaron significativas en el análisis univariado se describen en el anexo 3.

Análisis multivariado

Se realizó un primer modelo de regresión en donde se ingresaron todas las variables que en el análisis univariado tuvieron una $p \leq 0.20$ y en éste solo las variables plaquetopenia ≤ 60 mil/mm³ y pH arterial ≤ 7.30 resultaron significativas con razón de momios elevada y con IC 95% amplios (plaquetopenia ≤ 60 mil/mm³: RM = 187.8, IC 95% = 8.9 – 3,963 y pH ≤ 7.30 , RM = 153.9, IC 95% = 5.9 – 3,985) por lo que se consideró que estas variables son altamente significativas.

Para evaluar si algún otro factor que se ha descrito en la literatura también tenían un papel significativo se realizó un segundo modelo de regresión en el que se excluyeron las variables plaquetopenia y pH arterial, y las que permanecieron significativas como factores predictores independientes fueron falla renal (RM = 13.2, IC 95% = 4.0 – 43.4), peso al nacer ≤ 750 gramos (RM = 7.3, IC 95% = 1.28 – 41.9), hiperglucemia (RM = 7.1, IC 95% = 2.2 – 22.7) y estancia hospitalaria al inicio de la sepsis >7 días (RM = 4.6, IC 95% = 1.0 – 21.4) (Tabla 9).

DISCUSIÓN

Los recién nacidos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales tienen un riesgo considerable para adquirir infecciones nosocomiales ya que son particularmente susceptibles debido a inmadurez en su sistema inmunológico y a su exposición a intervenciones terapéuticas que se asocian a complicaciones infecciosas.

1,2,5

Existen pocos estudios en la literatura para determinar los factores pronósticos asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial, además de que los factores cambian de acuerdo al tipo de pacientes tratados en cada unidad y a las características sociodemográficas de cada país y de cada región, por lo que consideramos que es importante identificar los factores pronósticos en niños con sepsis nosocomial a nivel local.

En la terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI una de las características especiales es que los pacientes son referidos de diferentes hospitales, y en la mayor parte de los casos han recibido uno o varios esquemas de tratamientos antimicrobianos de amplio espectro, además de que cerca del 60% de los niños ingresan con malformaciones congénitas que ameritan tratamiento quirúrgico.

En el análisis multivariado se identificaron dos factores de riesgo independientes asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial que fueron plaquetopenia $\leq 60,000/\text{mm}^3$ y pH arterial ≤ 7.30 . Al igual que Kermovant encontramos que un gran porcentaje de los pacientes que fallecieron (71 % de este autor vs. 98% en el presente estudio) tuvieron cifras de plaquetas $\leq 100,000/\text{mm}^3$. Nosotros encontramos que a menor cifra de plaquetas mayor riesgo de muerte. La plaquetopenia se ha asociado a elevada mortalidad en pacientes con sepsis por hongos y por patógenos

gram negativos, además de aparecer en pacientes con peso muy bajo al nacimiento.^{2,16, 21,22}

Se ha reportado en la literatura que un pH ≤ 7.20 está asociado a letalidad en pacientes con choque séptico.¹⁵ En el presente estudio el pH arterial ≤ 7.30 en más de dos determinaciones durante la sepsis fue el que resultó factor predictor de letalidad en los recién nacidos con sepsis.

Cuando se realizó el análisis multivariado con todas las variables significativas, solo permanecieron como factores independientes la plaquetopenia y el pH como ya se ha mencionado, sin embargo, quisimos saber si al quitar estas variables alguna de las otras que se han reportado en la literatura entraban al modelo, y en un segundo modelo permanecieron significativas falla renal, peso al nacer ≤ 750 g, hiperglucemia y estancia al inicio de la sepsis >7 días.

Con respecto a la falla renal, la rápida elevación en la concentración de nitrógeno ureico y creatinina en sangre resulta de una disminución de la tasa de filtrado glomerular en el riñón ocasionando una alteración en la función del túbulo renal reduciendo la reabsorción de sodio e incrementando la pérdida de bicarbonato, hechos que dificultan más el tratamiento de los pacientes con sepsis. Se ha reportado que un 22% de los pacientes con falla renal se han relacionado con sepsis y su mortalidad es de alrededor de 25 a 50%.²⁷

El peso al nacer menor a 1,000 gramos se ha reportado como un indicador de alta mortalidad en pacientes con sepsis nosocomial en diversos estudios.^{2,7,8,12,14,15} En este estudio se realizó un análisis del peso al nacer con varios puntos de corte, $\leq 1,500$ gramos, $\leq 1,000$ gramos y ≤ 750 gramos, los cuales resultaron significativos en el análisis univariado pero en el modelo de regresión logística el peso al nacer ≤ 750 g resultó ser

significativo como predictor de letalidad. Los pacientes con peso bajo al nacer son más vulnerables a la sepsis nosocomial entre otros factores por su deficiencia inmune como fagocitosis deficiente, hipogammaglobulinemia, etc..²

Otro factor fue la hiperglucemia durante la sepsis. La hiperglucemia es común en pacientes críticamente enfermos, tanto en adultos como en pacientes pediátricos y está asociada a varios efectos adversos como el catabolismo elevado de proteínas musculares, incremento de la concentración de citocinas inflamatorias en la circulación sanguínea, alteración en la respuesta de los neutrófilos y disminución en la inmunidad celular, todo ello asociado a un aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas.^{17,18,19} Hall encontró un aumento en la mortalidad en pacientes con enterocolitis necrosante que presentaron hiperglucemia.¹⁷ Numerosos estudios han reportado una alta prevalencia de hiperglucemia en recién nacidos con peso muy bajo, particularmente durante la primera semana de vida. En recién nacidos críticamente enfermos (como en un evento de sepsis) aumenta el efecto de estrés e incrementa los niveles de catecolaminas, y ello estimula el metabolismo de la glucosa, esto se agrava en los prematuros por una baja respuesta de la insulina endógena a estos aumentos en la concentración de la glucosa, además que se acompaña de uresis osmótica, por pérdida de glucosa en orina y un riesgo de deshidratación, y se produce un estado de hiperosmolaridad que incrementa el riesgo de hemorragia cerebral y muerte.^{19,20}

La estancia hospitalaria al inicio de la sepsis mayor a 7 días se encontró como factor independiente para letalidad en sepsis nosocomial. Se ha descrito que los pacientes que precisan largas estancias intrahospitalarias requieren de mayor número de procedimientos invasivos y varios esquemas antimicrobianos, lo cual incrementa el riesgo de muerte.^{6,8,13,14}

Las variables que fueron significativas en el análisis univariado fueron la estancia al inicio de la sepsis (>7 días), peso al inicio de la sepsis (<1,000 g y <1500 g) y ayuno (>7 días), sin embargo no resultaron significativos en el modelo de regresión logística.

En el estudio se incluyeron variables como hipoglucemia, edad gestacional ≤ 28 semanas y ≤ 30 semanas, uso de nutrición parenteral, infección por Gram negativos, cirugía previa y malformaciones congénitas en los que se han descrito como asociados a letalidad en sepsis nosocomial, sin embargo no resultaron significativas en el análisis univariado.

CONCLUSIONES

1. Los factores pronósticos más importantes asociados a letalidad en recién nacidos con sepsis nosocomial encontrados en este estudio fueron la plaquetopenia $\leq 60,000/\text{mm}^3$ y pH arterial ≤ 7.30 .
2. Otros factores predictores de mortalidad fueron hiperglucemia, falla renal, peso al nacer ≤ 750 gramos y estancia hospitalaria mayor a 7 días al inicio de la sepsis, similar a lo que se ha reportado en la literatura.
3. Es importante tener en consideración estos factores cuando se atiende un recién nacido con sepsis para evitar que progrese a un desenlace fatal.
4. En este estudio se encontraron algunos factores pronósticos asociados a letalidad durante la sepsis nosocomial, pero existen otros que también juegan un papel importante y que no pudieron ser identificados en este estudio, pero indudablemente lo más relevante es evitar el desarrollo de infección con técnicas adecuadas de lavado de manos, ya que los microorganismos encontrados en los hemocultivos en este estudio, *Staphylococcus epidermidis* y enterobacterias, indican que uno de los procesos de atención médica en los que se podría estar fallando es en la higiene de manos.

BIBLIOGRAFIA

1. Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-Acquired Infections in the NICU: Epidemiology for the New Millennium. *Clin Perinatol* 2008; 35:223–249.
2. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sánchez P, Benjamin D. Nosocomial Infection in the NICU; A Medical Complication or Unavoidable Problem. *J Perinatol* 2004; 24:382-388
3. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales.
4. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN Surveillance Definition of Health Care-Associated Infection and Criteria for specific Types of Infections in the Acute Care Setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309-332.
5. Goldman D. Prevention and Management of Neonatal Infections. *Infec Dis Clin North Am* 1989; 3:779-813.
6. Peregrino BL, Villegas SR, Leaños MB, Solórzano SF, Miranda NMG. Cefalotina y Amikacina para Tratamiento de Sepsis Neonatal de Adquisición Nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2004; 61:393-401.
7. Haque K. Definitions of Bloodstream Infection in the Newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 3:45-49.
8. Molina JC, Santana RC, Hernández J, López I, Dorta E. Incidencia de infecciones en una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: estudio de vigilancia de seis años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:307:312.
9. Martínez N. Epidemiología de las Infecciones Nosocomiales en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Tercer Nivel. Tesis de especialidad. UNAM,2009.

10. Lachassine E, Letamedia R, Gaudelus E. Epidemiología de las Infecciones Nosocomiales en Neonatología. *Arch Pediatr* 2004; 11:229-233.
11. Villegas SR, Muro FR, Garduño EJ, Cuevas ML, Madrigal MO, Estrada FJ, et al. Diagnóstico etiológico de sepsis neonatal basado en factores de riesgo e índices hematológicos. *Enf Inf Microbiol* 2008; 28:51-59.
12. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal. *Rev Enf Inf Ped* 2009; 23:57-68.
13. Urrea AM, Pons OM, Krauel VX, Latorre OC, Martin MM, Campins MM. Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Inf Dis* 2007; 54:212-220.
14. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright L, Cario WA, Ehrenkranz R, et al. Late-onset Sepsis in Very Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291.
15. Kermovant DE, Laborie S, Rabilloud M, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:186-91.
16. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al. Sepsis in Neonates and Children: Definitions epidemiology, and Outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:277-281.
17. Hall NJ, Peters M, Eaton S. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004;39:898–901.
18. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811–8.
19. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:730-736.

20. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006;26: 737-741.
21. Armenian S, Singh J, Arrieta A. Risk Factors for Mortality Resulting From Bloodstream Infections in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:309-314.
22. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968–974.
23. Rodríguez WM, López CC, Arredondo GJ, Gutiérrez CP, Sánchez AF. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de Tercer Nivel de Atención. *Salud Pub Mex* 2003; 45:90-94.
24. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
25. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hiperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010 95: F126-F131.
26. McGowan JE. Neonatal hypoglycemia. *Pediatr Rev* 1999;20:6-15.
27. Ringer SA. Acute Renal Failure in the Neonate. *NeoReviews* 2010;11:e243-e251.
28. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 7 de Enero de 1984. Diario Oficial de la Federación.

TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

TABLA 1.
Características generales de los pacientes

Variable	Casos (muertos) (n=69)		Controles (vivos) (n=69)	
	Mediana	Intervalo	Mediana	Intervalo
Edad gestacional (semanas)	31	25-41	35	26 - 41
Peso al Nacer (gramos)	1500	540-4400	2170	640-3800
Edad al ingreso (días)	9	1-90	9	1-122
Duración NPT (días)	14	2-36	14	5-60
Peso al inicio de la sepsis (g)	1420	650-4400	2180	2000-4000
Edad al inicio de la sepsis (días)	21	3-112	21	5-127
Número de infecciones nosocomiales	1	1-3	1	1-3
Variable	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Sexo				
Masculino	40	58	35	50.7
Femenino	29	42	34	49.3
Diagnóstico de infección previo al ingreso				
Si	35	50.7	25	36.3
No	34	49.3	44	63.8
Antibióticos previos al ingreso				
Si	47	68.1	41	59.4
No	22	31.9	28	40.6
Uso de NPT				
Si	66	95.7	65	94.2
No	3	4.3	4	5.8
Ayuno				
Si	69	100	67	97.1
No	0	-	2	2.9
Tiempo de ayuno (días)	11*	2-32 [†]	11*	2-52 [†]
Estancia hospitalaria (días)	17*	4-90 [†]	30*	8-97 [†]

* Mediana

† Intervalo

TABLA 2.
Hospital de procedencia

Procedencia	Casos (muertos) (n=69)		Controles (vivos) (n=69)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
H.G.O. No. 4	32	46.4	35	50.7
H.G.Z. No. 1A (Venados)	7	10.1	6	8.7
Lactantes	6	8.7	2	2.9
H.G.R. No.1 Querétaro	4	5.8	5	7.2
H.G.Z. No. 32 (Villa Coapa)	3	4.3	1	1.4
Chiapas	3	4.3	1	1.4
Morelos	3	4.3	1	1.4
Privado	2	2.9	3	4.3
H.G.Z. No. 47 (Iztapalapa)	2	2.9	2	2.9
H.G.R. No.1 Acapulco	1	1.4	3	4.3
H.G.Z. No. 2A (Troncoso)	1	1.4	2	2.9
H.G.Z. No.8 (San Ángel)	0	-	1	1.4
Otros	5	7.2	7	10.1

TABLA 3.

Diagnóstico de ingreso

Diagnóstico de ingreso	Casos (muertos) (n=69)		Controles (vivos) (n=69)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Cardiopatía congénita	15	21.7	16	23.2
Conducto arterioso permeable	11	15.9	7	10.1
Enterocolitis necrosante	10	14.5	8	11.6
Síndrome de dificultad respiratoria	6	8.7	1	1.4
Asfixia perinatal	5	7.2	5	7.2
Atresia de esófago	3	4.3	2	2.9
Lesión de vía aérea	2	2.9	5	7.2
Sepsis	2	2.9	1	1.4
Atresia duodenal	1	1.4	4	5.8
Gastrosquisis	1	1.4	3	4.3
Atresia intestinal	1	1.4	1	1.4
Asociación VACTER	1	1.4	1	1.4
Hidrocefalia	1	1.4	0	-
Neumonía	1	1.4	0	-
Síndrome de aspiración de meconio	1	1.4	0	-
Lisencefalia	1	1.4	0	-
Hidrops fetalis	1	1.4	0	-
Hernia diafragmática	0	-	3	4.3
Malformación anorrectal	0	-	2	2.9
Onfalocele	0	-	2	2.9
Otros	6	8.6	8	11.6

TABLA 4.

Malformaciones congénitas

Variable	Casos (muertos) (n=69)		Controles (vivos) (n=69)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Malformaciones congénitas</i>				
Si	25	36.2	40	58
No	44	63.8	29	42
<i>Tipo de malformaciones</i>				
Cardiopatía congénita	14	56	16	40
Atresia de esófago	4	16	0	-
Atresia duodenal	1	4	4	10
Asociación VACTER	1	4	3	7.5
Gastrosquisis	1	4	3	7.5
Atresia intestinal	1	4	1	2.5
Síndrome de Down	1	4	1	2.5
Síndrome de Edwards	1	4	0	-
Artrogriposis	1	4	0	-
Hernia diafragmática	0	-	3	7.5
Malformación anorrectal	0	-	2	5.0
Onfalocele	0	-	2	5.0
Hendidura laríngea	0	-	1	2.5
Pentalogía de Cantrell	0	-	1	2.5
Hemangioma	0	-	1	2.5
Hemolinfangioma	0	-	1	2.5
Hemangioendoteloma hepático	0	-	1	2.5

TABLA 5.
Catéter venoso central (CVC)

Variable	Casos (muertos) (n=83) [†]		Controles (vivos) (n=110) [†]	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Técnica de instalación</i>				
Percutáneo	21	25.3	43	39.1
Venodisección	62	74.6	67	60.9
<i>Sitio de instalación</i>				
Yugular interna	29	34.9	33	30.0
Yugular externa	20	24.0	18	16.3
Subclavia	10	12.0	26	23.6
Venas periféricas	9	10.8	15	13.6
Safena	7	8.4	9	8.1
Umbilicales	6	7.2	7	6.3
Auricular	2	2.4	1	0.9
Braquial	0	0	1	0.9
Duración del catéter (días)**	13.5	(1 - 52)	14	(1 - 60)

NOTA: A todos los pacientes, tanto casos como controles, se les colocó catéter venoso central.

[†] Algunos pacientes tuvieron más de un CVC durante su estancia hospitalaria.

** Mediana (intervalo)

TABLA 6.

Microorganismos aislados en hemocultivos.

Microorganismo	Casos (muertos) (n=59)		Controles (vivos) (n=68)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Gram negativos	31	52.5	32	47
Gram positivos	27	45.7	34	50
Hongos	1	1.6	2	2.9
Gram positivos				
<i>Staphylococcus coagulasa</i>	15	25.4	24	35.2
<i>negativa</i>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	20.3	10	14.7
Gram negativos				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	22.0	11	16.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	11.8	4	5.8
<i>Escherichia coli</i>	4	6.7	7	10.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	6.7	5	7.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1.6	2	2.9
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1.6	0	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.6	0	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0.0	2	2.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	1.4
HONGOS				
<i>Candida albicans</i>	1	1.6	1	1.4
<i>Candida no albicans</i>	0	0	1	1.4

TABLA 7.

Alteraciones metabólicas y hematológicas durante la sepsis.

Variable	Casos (muertos) n=69		Controles (vivos) n=69	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Hiperglucemia				
Si	27	39.1	5	7.2
No	42	60.9	64	92.8
Hipoglucemia				
Si	13	18.8	5	7.2
No	56	81.2	64	92.8
Falla renal				
Si	33	47.8	4	5.8
No	36	52.2	65	94.2
Plaquetopenia ($\leq 100,000/\text{mm}^3$)				
Si	68	98.6	4	5.8
No	1	1.4	65	94.2
Acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7.30$)				
Si	65	94.2	6	8.6
No	4	5.7	63	91.3

TABLA 8.

Factores asociados a letalidad significativos en el análisis univariado.
(n=138)

Variable	Casos (n=69)	Controles (n=69)	RM ^Ω	IC 95% ^μ	p ^α
Plaquetopenia					
≤ 60,000/mm ³	64	1	870.4	98.9 – 7653.7	<0.0001
≤ 80,000/mm ³	67	2	1122.2	153.5 – 8201.6	<0.0001
≤100,000/mm ³	68	4	1105	120.3 – 10148	<0.0001
pH arterial					
≤7.25	62	1	602.2	72 – 5034	<0.0001
≤7.30	65	6	170	45.9 – 633.4	<0.0001
Falla renal	33	4	14.8	4.8 – 45.4	<0.0001
Hiper glucemia	27	5	8.2	2.9 – 23	<0.0001
Estancia al inicio de la sepsis (>7 días)	10	3	3.7	1.01 – 14.2	0.002
Peso al inicio de la sepsis					
<1,000 g	22	7	4.1	1.6 – 10.5	0.003
<1,500 g	35	18	2.9	1.4 – 5.9	0.005
Peso al nacer					
≤ 750 g	11	2	6.3	1.3 – 29.8	0.008
≤1,000 g	25	12	2.7	1.2 – 5.9	0.010
≤ 1500 g	35	22	2.1	1.1 – 4.3	0.019
Ayuno >7 días	69	2	2.0	1.7 – 2.4	0.496

^Ω.Razón de momios.

^μ Intervalo de confianza al 95%.

^α Chi cuadrada de Mantel-Haenzel.

TABLA 9.

Análisis multivariado en el que se incluyeron plaquetas y pH juntos con las demás variables que resultaron significativas en el análisis univariado.

Variable	RM^Ω	IC 95%^μ	p^α
Plaquetopenia ≤60 mil/mm ³	187.8	8.9 – 3963	0.001
pH ≤7.30	153.9	5.9 – 3,985	0.002
Falla renal	27.3	0.6 – 1,170	0.084
Hiper glucemia	14.4	0.2 – 885	0.204
NPT	1.7	0.00 – 34957	0.942
Peso al nacer ≤750 g	1.0	0.9 – 1.0	0.724
Ayuno	0.60	0.00 - 3563	0.956
Malformaciones congénitas	0.49	0.01 – 15.9	0.691
Estancia al inicio de la sepsis >7 días	0.2	0.005 – 13.7	0.499

^Ω.Razón de monios . ^μ Intervalo de confianza al 95%. ^α X² de Mantel Haenzel

Análisis multivariado en el que se excluyeron las variables pH y plaquetas.

Variable	RM^Ω	IC 95%^μ	p^α
Falla renal	13.2	4.0 – 43.4	<0.0001
Peso al nacer ≤750 g	7.3	1.2 – 41.9	0.025
Hiper glucemia	7.1	2.2 – 22.7	0.001
Estancia al inicio de la sepsis >7 días	4.6	1.0 – 21.4	0.048
NPT	1.6	0.1 – 16.8	0.686
Ayuno	0.56	0.03 – 9.7	0.697
Malformaciones congénitas	0.52	0.2 – 1.3	0.177

^Ω.Razón de monios . ^μ Intervalo de confianza al 95%. ^α X² de Mantel Haenzel

ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SEPSIS NOSOCOMIAL DE ACUERDO AL CONCENSO INTERNACIONAL DE SEPSIS.

SEPSIS:

Se definió como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

A. **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.** La presencia de *al menos dos* de los siguiente cuatro criterios, uno de los cuales debe ser temperatura o cuenta leucocitaria anormales.

- a. Temperatura central >38.5 °C ó <36 °C.
- b. Taquicardia: Definida como una frecuencia cardiaca media >2 desviaciones estándar por arriba de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos; o una elevación persistente no explicada por más de media hora a 4 horas, ó
- c. Bradicardia: definida como la frecuencia cardiaca media por debajo de la percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales externos, fármacos betabloqueadores o enfermedad cardiaca congénita; o cualquier disminución persistente no explicada en un periodo mayor a media hora.
- d. Frecuencia respiratoria media >2 desviaciones estándar por arriba de lo normal para la edad o ventilación mecánica por un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o por anestesia general.
- e. Cuenta elevada o disminuida de leucocitos para la edad ó más de 10% de neutrófilos inmaduros.

En el **anexo 2** se describen los valores normales de los signos vitales, de leucocitos, plaquetas, creatinina y nitrógeno ureico en sangre en recién nacidos.

- B. **Infección.** Sospecha de infección o infección comprobada (por cultivo positivo, muestra de tejido o prueba de reacción en cadena de polimerasa) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imagen, o estudios de laboratorio (ej. glóbulos blancos en un líquido corporal normalmente estéril, perforación de vísceras, radiografía de tórax compatible con neumonía, petequias o rash purpúrico, o púrpura fulminante).²⁴
- C. **Sepsis severa:** Sepsis *más 1* de los siguientes: Falla cardiovascular o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o disfunción de 2 o más órganos
- D. **Choque séptico:** Sepsis y disfunción cardiovascular como se definió anteriormente.
- E. En los casos sin aislamiento microbiológico se considera como sepsis nosocomial aquella que cumpla con los criterios clínicos de sepsis (fiebre o hipotermia, apnea, bradicardia, hipotensión) y además que la mejoría se haya atribuido al inicio del tratamiento antimicrobiano empírico.⁴

ANEXO 2

VALORES NORMALES DE LEUCOCITOS EN RECIEN NACIDOS

LEUCOCITOS/mm ³					
Nacimiento	12 h	24 h	1 semana	2 semanas	1 mes
18,100*	22,800*	18,900*	12,2000*	11,400*	10,500*
(9000-30000)	(13000-38000)	(9400-34000)	(5000-21000)	(5000-20000)	(5000-19.500)

* Media (rango)

Brunetti M, Cohen J. Hematología. En: Robertson J, Jhilkofski N, editores. Manual Harriet Lane de Pediatría. 17 ed. Madrid: Elsevier Mosby;2007.333-359.

VALORES NORMALES DE PLAQUETAS EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO

R/N a Término	<i>Edad Postnatal</i>							
	Cordón umbilical		3 Días		7 días		14 días	
	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO
Plaquetas (10 ⁹ /L)	200	100 - 280	213	100 - 260	248	80 - 320	252	100 - 300

Behrman R. Recuentos plaquetarios en recién nacidos de término. En Avery BG. Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana Argentina;1990, 1351

VALORES NORMALES DE PLAQUETAS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON PESO MUY BAJO AL NACIMIENTO

R/N prematuro	<i>Edad Postnatal</i>							
	3 días		12 -14 Días		24 -26 días		40 -42 días	
	MEDIANA	RANGO	MEDIANA	RANGO	MEDIANA	RANGO	MEDIANA	RANGO
Plaquetas (10 ⁹ /L)	203.5	58 - 430	318	97 - 582	338	116 - 646	357	107 - 678

Siner BS, Newman NS. Tables of normal values. En Fanaroff AA, Martin RJ. Editores. Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the fetus and infant.7 ed. St. Louis: Mosby USA;2002,1661-1665.

VALORES DE CREATININA (mg/dL)

Peso (semanas gestación)	<i>Edad Postnatal (Días)</i>			
	1-2	8-9	15-16	22-23
1001-1500 g (26 - 30 sem)	1.1 ± 0.06	0.7 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.4 ± 0.03
1501-2000 g (31 - 33 sem)	1.0 ± 0.06	0.7 ± 0.08	0.6 ± 0.09	0.3 ± 0.02
2001-2500 g (34 - 36 sem)	0.9 ± 0.06	0.5 ± 0.09	0.4 ± 0.09	0.3 ± 0.1
Término	0.7 ± 0.03	0.5 ± 0.05	0.3 ± 0.09	0.3 ± 0.08

VALORES DE NITROGENO UREICO SANGUINEO (BUN) (mg/dL)

	<i>Edad Postnatal</i>											
	1 Semana			3 semanas			5 Semanas			7 semanas		
	MEDIA	DS	RANGO	MEDIA	DS	RANGO	MEDIA	DS	RANGO	MEDIA	DS	RANGO
BUN (mg/dL)	9.3	±5.2	3.1-25	13.3	±7.8	2.1-31.4	13.3	±7.1	2-26.5	13.4	±6.7	2.5-30.5

Thomas J, Reichelderfer T. Premature Infants: Analysis of serum during the first seven weeks. Clin Chem 1968;14:272

VALORES NORMALES DE LOS SIGNOS VITALES EN RECIEN NACIDOS

FRECUENCIA CARDIACA				
	0-1 días	1-3 días	3-7 días	7-30 días
Pretérmino	141x´(109-173)	150x´(127-183)	164x´(134-200)	170x´(133-200)
Término	122x´(99-147)	123x´(97-148)	128x´(100-160)	148x´(114-177)

Media (rango)

Wechsler SB, Wernovsky G. Enfermedad cardiaca. En: Cloherty JP, Eichwald EC, Stark AR, editores. Manual de neonatología. 6 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España;2009.385-430.

FRECUENCIA RESPIRATORIA		
Horas después de nacido	Frecuencia respiratoria	Rango
1 hora	60 x´	20-100
2-6 horas	50 x´	20-80
>6 horas	30-40 x´	20-60

x´ = respiraciones por minuto

Siner BS, Newman NS. Tables of normal values. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Editores. Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the fetus and infant. 7 ed. St. Louis: Mosby USA;2002,1645-1650.

TENSION ARTERIAL EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO

Día	600-999 g		1000-1249 g	
	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)
1	37.9 (17.4)	23.2 (10.3)	44 (22.8)	22.5 (13.5)
3	44.9 (15.7)	30.6 (12.3)	48 (15.4)	36.5 (9.6)
7	50 (14.8)	30.4 (12.4)	57 (14)	42.5 (16.5)
14	50.2 (14.8)	37.4 (12)	53 (30)	
28	61 (23.5)	45.8 (27.4)	57 (30)	

Día	1250-1499 g		1500-1750	
	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)
1	48 (18)	27 (12.4)	47 (15.8)	26 (15.6)
3	59 (21.1)	40 (13.7)	51 (18.2)	35 (10)
7	68 (14.8)	40 (11.3)	66 (23)	41 (24)
14	64 (21.2)	36 (24.2)	76 (34.8)	42 (20.3)
28	69 (31.4)	44 (26.2)	73 (5.6)	50 (9.9)

DE= Desviación estándar

Siner BS, Newman NS. Tables of normal values. En: Fanaroff AA, Martin RJ. Editores. Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the fetus and infant. 7 ed. St. Louis: Mosby USA;2002,1645-1650.

TENSION ARTERIAL EN EL RECIEN NACIDO A TERMINO

Edad	Varones		Mujeres	
	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)	Sistólica (± 2 DE)	Diastólica (± 2 DE)
1 día	67 (7)	37 (7)	68 (8)	38 (7)
4° día	76 (8)	44 (9)	75 (8)	45 (8)
Al mes	84 (10)	46 (9)	82 (9)	46 (10)

DE= Desviación estándar

Kim MS, Herrin JT. Enfermedades renales. En: Cloherty JP, Eichwald EC, Stark AR, editores. Manual de neonatología. 6 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España;2009.581-599.

VALORES DE CORTE DE LOS SIGNOS VITALES Y DE LABORATORIO PARA DIAGNOSTICO DE SEPSIS EN RECIEN NACIDOS.

Signos vitales y variables de laboratorio para la edad específica. (valor de frecuencia cardiaca, cuenta de leucocitos, y presión arterial sistólica en percentil < 5 y frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y cuenta de leucocitos en percentil > 95)

Grupo de edad	Frecuencia cardiaca (Latidos/min)		Frecuencia respiratoria (Respiraciones/min)	Cuenta de leucocitos (Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$)	Presión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:1-8.

ANEXO 3.

Variables no significativas en el análisis univariado.
(n=138)

Variable	Casos (n=69)	Controles (n=69)	RM ^Ω	IC 95% ^μ	p ^α
Hipoglucemia	13	5	2.9	0.9 – 8.8	0.075
Edad gestacional					
≤28 semanas	22	14	1.8	0.8 – 3.9	0.174
≤30 semanas	31	20	1.6	0.8 – 3.5	0.169
Diagnóstico de infección previo	34	26	1.6	0.8 – 3.1	0.229
Antibióticos previos al ingreso	47	41	1.4	0.7 – 2.9	0.376
Duración CVC (≥14 días)	40	35	1.3	0.6 – 2.6	0.494
Sexo masculino	29	34	1.3	0.6 – 2.6	0.494
Nutrición parenteral	66	65	1.3	0.2 – 6.2	1.000
Infección por Gram negativos	28	25	1.3	0.6 – 2.9	0.547
Cirugía	38	49	0.5	0.2 – 1.0	0.077
Malformaciones congénitas	25	40	0.4	0.2 – 0.8	0.017
pH arterial					
≤7.10	26	0	0.3	0.3 – 0.4	<0.0001
≤7.15	40	0	0.3	0.2 – 0.4	<0.0001
≤7.20	56	0	0.16	0.09 – 0.2	<0.0001

^Ω Razón de momios.

^μ Intervalo de confianza al 95%.

^α Chi cuadrada de Mantel-Haenzel.