



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“FACTORES ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TARDIA EN PACIENTES PRETERMINO <1500 G EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES”

TESIS

Para obtener el Título de Especialista en:
Neonatología

Presenta:

Dra. Carmen Leticia Perdomo Hernández

Profesora Titular del Curso de Especialización

Dra. Irma Alejandra Coronado Zarco

Directora de Tesis

Dra. Guadalupe Cordero González

Asesora Metodológica

Dra. María Antonieta Rivera Rueda

Ciudad de México 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

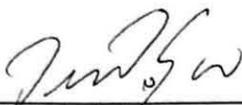
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Autorización de Tesis

**"FACTORES ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN PACIENTES
PRETÉRMINO <1500 G EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES"**



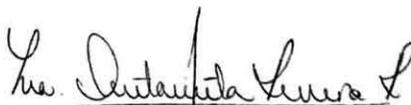
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Irma Alejandra Coronado Zarco
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Guadalupe Cordero González
Director De Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. María Antonjeta Rivera Rueda
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

CONTENIDO

I.	Resumen.....	4
II.	Antecedentes.....	6
III.	Justificación.....	16
IV.	Planteamiento del problema.....	16
V.	Pregunta de Investigación.....	16
VI.	Objetivos.....	17
VII.	Sujetos, Material y Métodos.....	17
VIII.	Descripción General del Estudio.....	19
IX.	Análisis Estadístico.....	19
X.	Resultados.....	20
XI.	Discusión.....	22
XII.	Conclusiones.	24
XIII.	Referencias.....	26
XIV.	Anexos.....	27

I. RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal es un síndrome clínico que se manifiesta por signos sistémicos de infección y el aislamiento de un patógeno en hemocultivo o en líquido cefalorraquídeo. Alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) van a presentar uno o más episodios de sepsis durante su estancia.

Objetivo: Identificar factores de riesgo en el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos <1500 g, en la UCIN.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectivo con la inclusión de neonatos ingresados a UCIN, con peso < 1500 g en el periodo de marzo 2016 a febrero 2017. Se analizaron variables maternas (edad materna, ruptura de membranas, corioamnioitits, vía de nacimiento, uso de esteroides prenatales) variables neonatales (peso, edad gestacional, días de catéteres, ventilación asistida, nutrición parenteral (NPT) y uso de antagonistas de histamina), resultados de laboratorio y cultivos.

Para el análisis de los resultados los neonatos se clasificaron en 3 grupos: pacientes que presentaron sepsis temprana, sepsis tardía y sepsis mixta (temprana y tardía). Para analizar los factores asociados se utilizó prueba chi cuadrada y t de Student, se calculó razón de momios (OR) y diferencia de medias (DM) con IC 95%.

Resultados: De 113 pacientes, el 34.5% (n=39) presentaron sepsis temprana, 13.2% (n=15) sepsis tardía, y 52.2% (n=59) sepsis mixta. Al comparar pacientes con sepsis mixta y sepsis temprana, tuvieron mayor días de ventilación mecánica (21 ± 26.2 vs 9 ± 11.9 , $p=0.008$), de NPT (25.1 ± 14 vs 13.3 ± 9.1 , $p=0.001$) y de catéter percutáneo (26.4 ± 17.2 vs 12.3 ± 9.3 , $p=0.005$), mayor casos de uso de antagonistas de histamina (50.8% vs 28.2 %, con OR 2.63, IC 95% 1.10, 6.24,

p=0.028) mayor conteo de neutrófilos (p=0.017), mayor valor de PCR (p=0.007), y un mayor número de eventos de sepsis con media de 3 ± 1.17 (p=0.0001). El aislamiento de bacterias se reportó en el 32.7% (n=37), el 62.1% correspondieron a gram negativos y 37.8% a gram positivos, se aisló *C. trachomatis* en 36 pacientes (31.8%) siendo mayor en el grupo de sepsis mixta (47.4% vs 20.1%).

Discusión: La sepsis neonatal tardía en nuestra UCIN mostró una alta tasa de incidencia, y las bacterias gram negativas fueron predominantes. Factores asociados fueron la ventilación mecánica, el catéter intravascular, uso de NPT y uso de antagonistas de histamina.

Conclusiones: Se requiere desarrollar un enfoque multidisciplinario para la vigilancia y prevención de las infecciones tardías.

II. ANTECEDENTES

La sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos y es un reto global de salud pública, ya que entre 15%– 20% de los nacimientos en países del tercer mundo se complican con infección neonatal. La mortalidad por esta entidad en recién nacidos pretérmino es tres veces superior a la de los niños a término (1).

Se estima que alrededor del 20% de todos los neonatos desarrollan un evento de infección y aproximadamente el 1% va a fallecer por un evento séptico grave. (2) Los neonatos representan uno de los grupos de pacientes hospitalizados con más alto riesgo para presentar sepsis, alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) van a presentar uno o más episodios de sepsis durante su estancia.(3)

Desde la década de los 1980s los estudios epidemiológicos han reportado una reducción de la incidencia de la sepsis neonatal temprana, esto probablemente debido a los avances en la obstetricia y el uso de antibióticos profilácticos para evitar infecciones por *S. Agalactiae*. Al mismo tiempo la incidencia de sepsis neonatal tardía se ha incrementado de manera paralela con la mejora de las técnicas para la supervivencia de los neonatos prematuros en especial aquellos con peso muy bajo y peso extremadamente bajo al nacimiento.(4) Hoy en día la cantidad de recién nacidos prematuros ha aumentado a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) nacen al año alrededor de 15 millones de prematuros de los cuales más de 1 millón fallece poco después del nacimiento y muchos otros presentan alguna discapacidad física de por vida o alguna alteración neurológica y educacional.(5)

DEFINICIÓN

La sepsis neonatal se define como un síndrome clínico en un paciente menor o igual a 28 días de vida, que se manifiesta por signos sistémicos de infección y el aislamiento de un patógeno bacteriano en hemocultivo o en líquido cefalorraquídeo.(6)

La sepsis se clasifica según la edad al inicio de los síntomas:

- Sepsis de inicio temprano: se define como el inicio de los síntomas antes de los 7 días de edad, aunque algunos expertos limitan la definición a las infecciones que ocurren dentro de las primeras 72 horas de vida. (7)
- Sepsis de inicio tardío generalmente se define como el inicio de los síntomas a ≥ 7 días de edad (7), similar a la sepsis de inicio temprano, hay variabilidad en su definición, que van desde un inicio a >72 horas de vida a ≥ 7 días de edad (7)(8), con una incidencia más frecuente reportada entre el 10^o y 22^o día de vida.(4)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la sepsis neonatal es muy variable y depende del área geográfica, institución y definición. La incidencia más alta a nivel mundial se registra en África y Asia donde se reportan tasas entre 23–38/1,000 recién nacidos vivos y los países que reportan menor incidencia son Estados Unidos de América (EUA) y Australia con una tasa entre 1.5 – 3.5/1,000 recién nacidos vivos. En Sudamérica y el Caribe la incidencia de la sepsis neonatal varía entre 3.5–8.9/1,000 recién nacidos vivos. (9)

En México el instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el 2012 reportó que las enfermedades neonatales fueron la primera causa de las defunciones en los niños de <1 año de edad con un 49.8%, siendo la sepsis neonatal una de las principales causas de defunción. En 2003 el INEGI reportó una incidencia de sepsis neonatal entre 4 y 15.4/1,000 recién nacidos vivos.

Leal A Yelda y cols. reportó una serie de 11,790 recién nacidos que fueron ingresados al servicio de Neonatología de la UMAE, Mérida, Yucatán, encontrando que 514 pacientes (4.3%) presentaron un evento de sepsis con una incidencia de 4.3/1000 recién nacidos vivos. De los cuales el 75% (387 casos) fueron de sepsis neonatal temprana y el 25% (127 casos) se diagnosticó sepsis neonatal tardía. De los neonatos que presentaron sepsis neonatal tardía el 21.3% (27 casos) fallecieron, el 7.1% (9 casos) se egresaron con algún daño residual y el 71% (91 casos) se egresaron sin complicaciones. Además de que se registró en estos pacientes una estancia hospitalaria prolongada de 48 ± 39 días. (9)

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la sepsis neonatal tardía se pueden dividir en tres principales categorías: (3)

Factores de riesgo intrínsecos: Estos se refieren a los propios del estado biológico del paciente y no pueden ser modificados

Factores de riesgo extrínsecos: Estos se refieren al tratamiento individualizado que recibe cada paciente, estos factores si pueden variar día con día dependiendo las intervenciones que se le realicen al paciente

Factores de riesgo relacionados con la infraestructura: Estos se refieren a los recursos humanos y de infraestructura con que cuenta cada centro hospitalario, como la cantidad de personal de la salud y de limpieza, el acceso a todos los insumos para el lavado de manos, el adecuado aseo del ambiente hospitalario, etc.

1. Factores de Riesgo Intrínsecos.

La prematurez es el factor de riesgo más importante para presentar sepsis neonatal, el riesgo en estos pacientes es 11 veces mayor que en los recién nacidos a término.(5) En un estudio de cohorte observacional (1996 a 2007), las incidencias reportadas de sepsis temprana y tardía (definidas con hemocultivo positivo) en prematuros tardíos fueron 4.4 y 6.3 por 1000, respectivamente. (10)

Los pacientes prematuros tienen la piel y barreras mucosas inmaduras; se consideran inmunodeficientes, pues cuentan con poca capacidad para la producción de inmunoglobulinas, así como el sistema de complemento en especial C3 y C5; y con una marcada deficiencia para la opsonización y fagocitosis. (5)

Se ha demostrado que la incidencia de sepsis neonatal tardía está asociada de forma inversamente proporcional con el peso al nacimiento, 65.5% de los pacientes entre 400 a 500 gr van a presentar un episodio de sepsis neonatal tardía a comparación de los pacientes entre 751–1000 gr donde el 32.5% presentan un evento y los pacientes de >1000 gr solamente el 10.2 %. De manera similar la incidencia de sepsis neonatal tardía se relaciona con las semanas de gestación: el 36.3% de los neonatos con edad gestacional <28 semanas de gestación presentaran al menos un evento de sepsis neonatal tardía a comparación del 29.6 en los neonatos entre 29–32 SDG y el 16.5 % en los neonatos entre 33– 36 SDG. (4)(9)

La edad posnatal también ha mostrado presentar un significativo factor de riesgo para presentar sepsis tardía, Holmes y cols. Encontraron que la incidencia más alta de infecciones relacionadas al torrente sanguíneo fue dentro de los primeros 10 días de vida, seguido por otro pico de incidencia menor entre los 11 y 28 días de vida, algunos otros autores refieren que el pico de incidencia de infecciones es posterior a los 10 días de vida. Sin embargo, entre los autores convergen en que la incidencia de infección disminuye posterior a los 30 días de vida. (3)

2. Factores Extrínsecos

La ventilación mecánica y el uso de catéteres venosos centrales son dos de las terapéuticas invasivas que se realizan en la UCIN de manera más frecuente y que se relacionan con eventos infecciosos.(3)

El uso de accesos venosos centrales, son un factor de riesgo para presentar sepsis neonatal tardía. Un estudio de 180 recién nacidos ingresados en UCIN, encontró que los pacientes con infecciones con *Candida sp* presentaban un catéter venoso central con una colocación promedio de 22 días a comparación de 8 días para los pacientes sin evento infeccioso ($P < 0.0001$)(11).

El tiempo de estancia del catéter venoso central se ha asociado a un incremento de la incidencia de infecciones nosocomiales. En un estudio de 135 casos de infecciones relacionadas a catéter en una UCIN durante 27 meses, se encontró que el tiempo prolongado de estancia del acceso central no se relacionó con un riesgo incrementado de infección. Se reportaron 8.4 infecciones por 1000 días catéter durante la primera semana, en la segunda semana se presentaron 9.6 infecciones por cada 1000 días catéter y a la 5ª semana posterior a la colocación de los accesos centrales se reportaron 4.5 infecciones por cada 1000 días catéter. Se observó al final una disminución del riesgo de infección en los pacientes que continuaron durante largos periodos con su mismo acceso vascular central. (11)

La nutrición parenteral por si sola se considera como un factor de riesgo mayor para presentar sepsis neonatal. Holmes y cols. reportaron una asociación fuerte entre la administración de nutrición parenteral y la presencia de infección del torrente sanguíneo con una tasa de incidencia de 14.2%. Otros autores reportan un riesgo relativo entre 4.0–5.7. (3)

También se ha estudiado el rol de los tratamientos médicos en la presencia de sepsis neonatal tardía, los medicamentos más frecuentemente implicados son los antagonistas de los receptores H2, los corticoesteroides y los antibióticos. En

particular el uso de la ranitidina se ha encontrado que incrementa 7 veces más el riesgo de sepsis neonatal tardía. Stoll y cols describieron que el uso de dexametasona por 14 días se asoció a un riesgo incrementado de sepsis. La exposición a antibióticos de amplio espectro se ha reconocido de manera generalizada como un factor de sepsis y en específico por infecciones por bacterias gram-negativas y hongos en especial el género de *Candida* spp.(3)(11).

3. Factores Relacionados con la Infraestructura

Cimiotti y cols., investigaron el impacto del personal en la tasa de infecciones de la UCIN, encontraron que las infecciones nosocomiales relacionadas al torrente sanguíneo eran inversamente proporcionales al número de horas que las enfermeras cuidaban a los pacientes(3). Parry GJ y cols. en 2005, realizaron un estudio en Inglaterra encontrando que la incidencia de infecciones relacionadas con catéter disminuyó en las unidades donde se tenía una enfermera dedicada al control de enfermedades infecciosas y que además se contaba con adecuada infraestructura para el lavado de manos, mientras la tasa de sepsis no fue afectada por la limpieza del piso de las unidades.(3)

Un estudio del Instituto Nacional de la Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD) sobre la sepsis neonatal tardía en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento, encontró que la tasa de incidencia varía de un 11% al 32% ($p < 0.001$) entre los centros hospitalarios dependiendo su infraestructura (11).

PATOGÉNESIS

Las infecciones de inicio tardío pueden ser adquiridas por los siguientes mecanismos:

- Transmisión vertical: dando como resultado una colonización neonatal inicial que evoluciona hacia una infección posterior.

- Transmisión horizontal desde el contacto directo con proveedores de atención o fuentes ambientales: La interrupción de la piel o mucosa intacta, que puede ser debida a procedimientos invasivos.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sepsis neonatal tardía varía dependiendo de la región geográfica, de las características demográficas de los pacientes, de la microflora propia de cada centro hospitalario y de las políticas del uso de los antimicrobianos.

Cabe resaltar que la administración de antibióticos de amplio espectro en las últimas décadas ha contribuido a un incremento de la incidencia de bacilos gram negativos multiresistentes, que corresponden aproximadamente al 20% de los casos de bacteriemias y se asocian con un incremento de 2.8 veces la mortalidad neonatal a comparación de los bacilos gram negativos que no presentan resistencia. (4)(11)

Los estafilococos coagulasa negativos han emergido como agentes predominantes en la sepsis neonatal tardía, en los países industrializados corresponde entre el 53% - 77% de los casos, mientras que en los países en vías de desarrollo corresponden al 35%-47% de los casos de sepsis neonatal tardía(4).

Las bacterias gram negativas responsables de la sepsis neonatal tardía son principalmente *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp y *Pseudomonas* spp. (12)(4).

Waters y cols. realizaron una revisión de la etiología de la sepsis neonatal adquirida en la comunidad en países del tercer mundo, encontraron al género *Klebsiella* sp altamente prevalente en el Sureste de Asia. En los países en vías de

desarrollo encontraron grandes similitudes en los agentes causales de la sepsis neonatal adquirida en la comunidad y en la adquirida en el nosocomio. (12)

Tallur y cols. también reportaron *Klebsiella* sp como el agente más frecuente de sepsis neonatal tardía en su estudio. Vishwanathan R y cols. realizaron un estudio sobre sepsis neonatal tardía en una UCIN de un hospital rural reportando predominantemente aislamientos de bacterias gram negativas siendo las más importantes *Klebsiella* sp y *E. Coli*. cabe mencionar que también encontraron similitudes entre los agentes causales de sepsis neonatal temprana y tardía.(12)

En cambio, Silva y cols. en Brasil realizaron un estudio de sepsis neonatal tardía en prematuros de <1500 gr, donde encontraron como agente principal a los estafilococos coagulasa negativos y *Candida parapsilosis*(5).

En México Leal y cols. reportaron en un estudio sobre sepsis neonatal temprana y tardía, como agentes causales en sepsis tardía principalmente a los Estafilococos coagulasa negativos, *Estafilococo aureus*, *Candida* spp y bacilos gram negativos(9).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas sutiles hasta choque séptico. Los signos y síntomas son inespecíficos e incluyen:

- a) Distermia: Los bebés a término con sepsis tienen más probabilidades de ser febriles que los prematuros que tienen más probabilidades de ser hipotérmicos (13).
- b) Síntomas respiratorios y cardiocirculatorios: Aproximadamente el 85% de los recién nacidos con sepsis precoz se presentan con dificultad respiratoria (taquipnea, quejido, estridor, uso de músculos accesorios). (14) La apnea es un síntoma clásico de presentación en la sepsis por *Streptococcus del*

grupo B de inicio tardío. La taquicardia es un hallazgo frecuente en la sepsis neonatal pero no es específica, también puede ocurrir bradicardia. La mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero estos tienden a ser hallazgos tardíos. En un estudio prospectivo de vigilancia nacional, el 40% de los recién nacidos con sepsis requiere expansión de volumen y el 29% requirió soporte vasopresor. (14)

- c) Síntomas neurológicos - Las manifestaciones neurológicas incluyen letargo, tono disminuido, irritabilidad y convulsiones. (13) Las convulsiones son una presentación poco común de la sepsis neonatal, pero están asociadas con una alta probabilidad de infección. En un estudio prospectivo en una sola unidad neonatal, el 38% de los neonatos con convulsiones se encontró como etiología la sepsis.(15)

- d) Otros hallazgos asociados con la sepsis neonatal y sus frecuencias aproximadas se enumeran a continuación (13,14): ictericia: 35%, hepatomegalia 33%, intolerancia a la alimentación 28%, vómitos 25%, distensión abdominal 17%.

DIAGNÓSTICO

Los hemocultivos se utilizan con frecuencia para apoyar el diagnóstico de sepsis tardía, sin embargo, los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra.

En un estudio de 37.826 recién nacidos (en su mayoría neonatos continuamente hospitalizados desde el nacimiento) que se sometieron a evaluación de sepsis de inicio tardío (definida como 4 a 120 días) con hemocultivo y cuenta leucocitaria anormal (<1000 ó $> 50.000/\mu\text{L}$) el recuento de neutrófilos ($> 17.670/\mu\text{L}$), la elevada proporción B/N (≥ 0.2) y el bajo recuento de plaquetas ($<50.000/\mu\text{L}$) se asociaron

con la positividad del cultivo. Sin embargo, la sensibilidad fue inadecuada para predecir con fiabilidad la aparición tardía de la sepsis.

La proteína C reactiva (PCR) sintetizada por los hepatocitos, neuronas, plaquetas, monocitos y linfocitos, regulada por IL-6 e IL-1, funciona como activador del complemento, su secreción se inicia posterior a 4-6 hrs, con valor máximo en sangre a las 36-48 hrs, vida media de 19 hrs. Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Sin embargo, Wagle y colaboradores realizaron conteos diarios de PCR en neonatos con peso <1000 g y menores de 27 semanas de gestación, donde se descubrió que los que presentaron sepsis por gram negativos tuvieron PCR de 50 a 60 mg/L. (16)

Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana y 43% en sepsis tardía. El valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99.7% y 98.7% respectivamente, parametro util para la suspensión de antibiótico. (16)

La procalcitonina se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor en sangre durante este tiempo es de 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5ng/ml. En la sepsis es sintetizada por todos los tejidos y se eleva a las 3 hrs de la infección, producción inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2, en neonatos tiene alta sensibilidad y especificidad para sepsis tardía.(17)

Interleucina 6 producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos y fibroblastos, liberado por estimulo del factor de necrosis tumoral alfa, se eleva más rápidamente que la PCR, la IL-6 medida en sangre del cordón umbilical tiene una sensibilidad de 87-100%, un valor predictivo negativo entre 93 y 100%. Es efectiva para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía en neonatos pretérmino. (18)

III. JUSTIFICACION

En los últimos años ha incrementado la incidencia de nacimientos de bebés prematuros, quienes registran largas estancias hospitalarias y asociado a esto incremento en el riesgo de infección nosocomial, costos y secuelas. En base a esto en la literatura médica los estudios que describen los factores de riesgo en recién nacidos difieren con relación al tipo de unidad hospitalaria y población incluida. Al conocer los factores de riesgo implicados en la sepsis nosocomial en especial en pacientes menores de 1500g, se reforzarán medidas en la prevención para evitar largas estancias hospitalarias, costos y secuelas en este tipo de pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Perinatología nos enfrentamos en la práctica clínica habitual con recién nacidos en estado crítico que presentan largas estancias intrahospitalarias, y que requieren de uso de dispositivos externos y apoyo ventilatorio, a los que se encuentran asociados factores del paciente: prematurez, peso bajo al nacimiento, cirugías, días de estancia, uso de antibióticos y otros factores susceptibles de modificar con la finalidad de disminuir la incidencia de sepsis tardía, por lo que se realizó este estudio a fin de conocer esos factores.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar sepsis tardía en recién nacidos menores de 1500g y estancia hospitalaria mayor de 72 horas en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel?

VI. OBJETIVO

Identificar factores de riesgo para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos <1500gr, en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel

VII. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Lugar de Realización de estudio

El estudio se realizó en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología.

Universo de estudio

Pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre 1º de Marzo de 2016 a 28 de Febrero 2017.

Diseño

Estudio de Cohorte Retrospectivo

Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología, con un peso mayor o igual a 1500 gr, que durante su estancia después de vida 72 horas presentaron sintomatología de sepsis.

Criterios de exclusión

Recién Nacidos con antecedente de Madre con VIH.

Recién Nacidos Hijos de Madre con alguna de las siguientes infecciones durante el embarazo: CMV, Sífilis, Toxoplasmosis, Hepatitis, Rubeola, Varicela.

Criterios de eliminación

Aquellos en los que no se encuentra el expediente clínico completo.

VARIABLES DE ESTUDIO

Definición de variables

Variable epidemiologica	Tipo de variable
Edad gestacional al nacimiento	Cuantitativa continua
Genero	Nominal
Peso al nacimiento	Cuantitativa continua
Producto de embarazo multiple	Nominal
Variable materna	
Edad materna	Cuantitativa discreta
Corioamnioitis	Cualitativa dicotomica
Uso de antibiotico prenatal	Cualitativa policotomica
Uso de esteroide prenatal	Cualitativa dicotomica
Variables Neonatales	
Via de nacimiento	Cualitativa nominal
Uso de surfactante	Cualitativa dicotomica
Uso de antibiotico en las primeras 72 horas de vida	Cualitativa policotomica
Dias de estancia de Cateter venoso central	Cualitativa Policotomica
Dias de Ventilacion mecanica asistida	Cuantitativa discreta
Re-intubacion	Cuantitativa discreta
Ayuno	Cuantitativa discreta

Tipo de Alimentacion	Cualitativa nominal
Uso de Antagonistas H2 y/o Uso de Inhibidores de la bomba de protones	Nominal Dicotomica
Cuenta de leucocitos	Cuantitativa continua
Cuenta de neutrófilos	Cuantitativa continua
Cuenta de plaquetas	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva	Cuantitativa Discreta
Sepsis neonatal temprana	Nominal dicotomica
Sepsis neonatal tardía	Nominal dicotomica
Microorganismo aislado	Cualitativa Policotómica

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se obtuvo información del expediente electrónico donde se incluyeron a los neonatos ingresados a UCIN, con peso < 1500 g en el periodo de 1º de Marzo 2016 al 28 de Febrero 2017. Se analizaron variables maternas (edad materna, ruptura de membranas, corioamnioitits, vía de nacimiento, uso de esteroides prenatales) variables neonatales (peso, edad gestacional, días de catéteres, ventilación asistida, nutrición parenteral (NPT) y uso de antagonistas de histamina), resultados de laboratorio y cultivos.

Con respecto a los criterios de eliminación se retiraron del estudio aquellos pacientes que no contaron con expediente clínico completo.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de los resultados los neonatos se clasificaron en 3 grupos: pacientes que presentaron sepsis temprana, sepsis tardía y sepsis mixta (temprana y tardía). Para analizar los factores asociados se utilizó prueba chi

cuadrada y t de Student, se calculó razón de momios (OR) y diferencia de medias (DM) con IC 95%.

X. RESULTADOS

Se obtuvieron en la base de datos 114 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio, 1 paciente no presentó sepsis neonatal durante su estancia hospitalaria, 113 pacientes presentaron 1 o más episodios de sepsis, de estos el 34.5% (n=39) presentaron sepsis temprana, 13.2% (n=15) sepsis tardía, y 52.2% (n=59) sepsis mixta. Los datos de la población de estudio se encuentran en la tabla 1.

Se observó que el antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas de evolución fue mayor en el grupo de sepsis neonatal temprana que en el de tardía (46.1% vs 6.6% $p=0.009$). No hubo diferencias en el uso de esteroide prenatal, antibiótico prenatal, y vía del nacimiento. El 80% de ambos grupos requirió de intubación durante la reanimación, sin embargo, en solo 2 casos de sepsis tardía se requirió de uso de esteroide posnatal para el retiro de la ventilación mecánica, los días de tratamiento antibiótico en sepsis tardía fue mayor en la sepsis tardía (9.5 ± 4.7 vs 7.9 ± 3.13 $p=0.149$), como se observa en la Tabla 2.

Al comparar pacientes con sepsis mixta y sepsis temprana, tuvieron mayor días de ventilación mecánica (21 ± 26.2 vs 9 ± 11.9 , $p=0.008$), de NPT (25.1 ± 14 vs 13.3 ± 9.1 , $p=0.001$) y de catéter percutáneo (26.4 ± 17.2 vs 12.3 ± 9.3 , $p=0.005$, mayor conteo de neutrófilos ($p=0.017$), mayor valor de PCR ($p=0.007$), y un mayor número de eventos de sepsis con media de 3 ± 1.17 ($p=0.0001$). los días de tratamiento antibiótico en sepsis fue similar en ambos grupos (8.1 ± 3.28 vs 7.9 ± 3.13 $p=0.759$), como se observa en la Tabla 3.

En este grupo los pacientes con sepsis temprana tuvieron como antecedente el uso de esteroide prenatal (51.2% vs 28.8% con OR 2.6 IC 95% 1.11-6.04, P= 0.026). El grupo de sepsis tardía registro mayores casos de uso de antagonistas de histamina (50.8% vs 28.2 %, con OR 2.63, IC 95% 1.10, 6.24, p=0.028) No se encontraron diferencias con la presencia de corioamnioitis, ruptura prematura de membranas, uso de antibiótico prenatal, intubación durante la reanimación, y ayuno como se observa en la Tabla 4.

En base al aislamiento microbiológico Tabla 5, en la sepsis temprana no se logró obtener ningún germen por cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), hemocultivo u aspirado bronquial. Se realizó prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de aspirados bronquiales de los pacientes obteniendo 8 pruebas positivas para *C. trachomatis*, una positiva para *M. pneumoniae* y una para *U. urealyticum*.

Dentro de los pacientes que presentaron sepsis tardía se realizó de la misma manera cultivo de LCR, aspirado bronquial y hemocultivos. Se obtuvieron 12 hemocultivos positivos, siendo 8 hemocultivos obtenidos de dispositivos venosos centrales y 4 hemocultivos periféricos; De los hemocultivos de dispositivo venoso central se obtuvieron: 2 aislamientos de *E. coli*, 1 de *C. albicans*, 1 de *K. pneumoniae*, 1 de *S. aureus*, 1 de *M. catharralis*, 1 de *E. faecalis* y 1 de *S. epidermidis*. En cuanto los aislamientos de hemocultivos periféricos fueron 4 de *S. epidermidis*.

Por último, los casos de sepsis mixta se obtuvieron 55 aislamientos, 27 fueron de hemocultivos y 28 se obtuvieron por PCR de lavado bronco alveolar, cabe resaltar que 21 pacientes presentaron un hemocultivo positivo y además el lavado bronco alveolar fue positivo para *C. trachomatis*, los hemocultivos positivos en esta situación fueron positivos algunos tomados de dispositivos venosos centrales como algunos periféricos; en cuanto los hemocultivos centrales se obtuvieron 4 aislamientos de *E. coli*, 3 de *K. pneumoniae*, 1 de *H. Influenzae*, 1 de *K. oxytoca*, 1 de *M. catharralis*, 1 de *C. albicans*, 4 de *E. faecalis* y 4 de *S. epidermidis*. Los

aislamientos de hemocultivos periféricos fueron; 5 de *S. epidermidis*, 1 de *E. aerogenes*, 2 de *E. faecalis*.

Del total de los 39 aislamientos en todos nuestros escenarios de sepsis el germen que se presentó más frecuentemente fue *S. epidermidis* con un total de 14 casos (35%), seguido de *E. faecalis* con 7 casos (17%), en tercer lugar *E. coli* con 6 casos (15%) y en cuarto lugar *K. pneumoniae* con 4 casos (10%).

En cuanto a la presencia de *C. trachomatis* se observó que dentro del total de los 113 pacientes estudiados 36 fueron positivos mediante PCR de lavado bronco alveolar que corresponde al 31 % siendo los más afectados los pacientes con sepsis mixta en los cuales se encontró que el 47.4% (N =28) presentaron una infección por *C. trachomatis*.

En tanto al grupo de sepsis temprana se presentaron 8 casos positivos para *C. trachomatis* que corresponde al 20.1% del total de los pacientes.

Cabe resaltar que todos estos pacientes recibieron tratamiento con claritromicina 14 días.

XI. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de que describe algunos factores asociados a sepsis neonatal tardía, etiología y el promedio de numero de eventos que cursa el recién nacido durante su hospitalización en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología.

La sepsis neonatal tardía en nuestra UCIN mostró una alta tasa de incidencia, como se muestra en otras series como la de Izeta Softic y cols. donde describe la alta incidencia y mortalidad general de la sepsis, especialmente entre los bebes con peso muy bajo al nacimiento(19).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a factores maternos para el desarrollo de sepsis, la edad materna fue muy similar en los 3 grupos y se correlaciono el antecedente de ruptura prolongada mayor de 18 horas a sepsis temprana, sin embargo, sin factor de riesgo para un mayor número de eventos de sepsis, estos datos similares a los encontrados en el estudio de Tewabe y cols. quienes describen una población similar a la nuestra reportando que la ruptura prematura de membranas confiere más riesgo para la presentación de sepsis temprana mas no así para sepsis tardía ($p=0.304$)(20); con base a esto se demostró que la sepsis temprana no confiere más riesgo para desarrollo de sepsis tardía como en el estudio de Stoll y cols. (21) esto puede ser explicado por una ausencia de alteraciones inmunitarias, de acuerdo con el informe de Strunk y cols. que mostraron que la exposición a corioamnionitis redujo el riesgo de sepsis tardia, existen estudios en modelos animales neonatales que esta exposición conduce a una reducción de la mortalidad relacionada con la infección(22).

Entre los procedimientos terapéuticos asociados como ventilación asistida, la presencia de un catéter venoso central, el uso de NPT y el uso de antagonistas de histamina incrementaron notablemente el riesgo de infección, con lo cual se observa que procedimientos invasivos en asociación con la prematuridad son factores implicados en el desarrollo de sepsis, características descritas para países en desarrollo como el estudio de Leal y cols. realizado en México(9).

Se observa que en nuestra serie tuvimos el 49.3% de aislamiento microbiológico, del cual 49.3% correspondieron a microorganismos atípicos mientras que en el 50.6% se aislaron bacterias, esto coincide con otras series donde la incidencia de hemocultivos positivos a menudo no alcanza el 50% de muestras(23). En nuestra unidad, las bacterias gram negativas fueron las más frecuentes en un 74.3% el cual es un hallazgo común de países con bajos recursos (19); se observaron 3 bacterias multiresistentes en pacientes con más de 2 eventos de sepsis equivalente al 0.07% esto probablemente relacionado con el uso de antibiótico

previo, por lo que deberá ser este un punto importante a considerar para el uso adecuado de antibióticos en esta población.

En el presente estudio, el 52.2% de los neonatos de nuestra cohorte desarrollaron al menos 2 episodios de sepsis, la cual comparada con base de datos del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) se reporta el 52.8% en la población con peso al nacer de 400-750 gr, comparado con otros centros en Norteamérica donde la tasa se describe de 14-36.4%. (24), Este cambio en los centros se puede explicar por la mayor sobrevida en pacientes con peso inferior a 1000 gramos, lo que presumiblemente también contribuyó a la mayor tasa de incidencia de eventos repetitivos de sepsis en la cohorte actual.

LIMITACIONES

La población estudiada no refleja la frecuencia real en la población general por ser un hospital de referencia; en cuanto a la adquisición de infecciones reportadas en este trabajo por diferentes patógenos faltan datos clínicos y estudios complementarios que justifiquen el comportamiento de la muestra.

XII. CONCLUSIONES

Se observa una alta tasa de incidencia de sepsis en pacientes que ingresan a esta unidad con peso muy bajo y extremadamente bajo al nacimiento. La tasa de aislamiento en hemocultivo son las esperadas para la población neonatal. Se encontró una mayor frecuencia de bacterias gram-negativas y en 3 casos fueron multiresistentes.

De acuerdo con los resultados, hay que abordar la racionalidad de uso de antibióticos, con directrices específicas para prescribir la terapia antibiótica y aplicar procedimientos invasivos en los recién nacidos de la UCIN a fin de limitar el

desarrollo de patógenos resistentes; además la comprensión de la etiología y epidemiología de la sepsis y sus cambios en el tiempo constituyen un componente importante para la reducción de la sepsis en el recién nacido.

XIII. REFERENCIAS

1. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Feb 6];12(1). Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-12-48>
2. Subhranshu Sekhar K. The Role of Clinical Signs in the Diagnosis of Late-onset Neonatal Sepsis and Formulation of Clinical Score. *Indian J Clin Pract.* 2013 Mar;23(10):654–60.
3. Gray JW. Which factors predict hospital-acquired late-onset neonatal sepsis? *Pediatr Health.* 2008 Aug;2(4):477–84.
4. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015 May;100(3):F257–63.
5. Silva SMR, Motta G de CP da, Nunes CR, Schardosim JM, Cunha MLC da. Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1.500 g. *Rev Gaúcha Enferm.* 2015 Dec;36(4):84–9.
6. Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Krugman S, Dioki Servicios Integrales de Edición. *Krugman enfermedades infecciosas pediátricas.* Madrid, España: Harcourt; 1999.
7. Jackson MA, Kimberlin DW, Long SS, Brady MT. Spanish Red Book 2015: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 26]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1083566>
8. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005091.
9. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Feb 6];12(1). Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-12-48>
10. Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK, Clark RH, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Mar;32(3):208–12.
11. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2010 Jul;86(1):7–12.
12. Samayam P, B. R. Clinical features and bacteriological profile of late onset sepsis. *Int J Contemp Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 14 [cited 2017 Feb 19]; Available from: <http://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/417>
13. Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, editors. *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant: [get full access and more at ExpertConsult.com].* Eight edition. Philadelphia, PA: Elsevier,

Saunders; 2016. 1253 p.

14. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1052–6.
15. Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci*. 2014 May;9(2):97–9.
16. Weitkamp J-H, Aschner JL. Diagnostic Use of C-Reactive Protein (CRP) in Assessment of Neonatal Sepsis. *NeoReviews*. 2005 Nov;6(11):e508–15.
17. López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr*. 2006 May 18;6:16.
18. Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol*. 2007 Feb;65(2):171–5.
19. Softić I. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Medica Acad*. 2017 May 31;46(1):7–15.
20. Tewabe T, Mohammed S, Tilahun Y, Melaku B, Fenta M, Dagnaw T, et al. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Jul 18];10(1). Available from: <http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2573-1>
21. Lin CB, Hornik CP, Clark R, Cotten CM, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, et al. Very low birth weight neonates who survive early-onset sepsis do not have an increased risk of developing late-onset sepsis. *Early Hum Dev*. 2012 Nov;88(11):905–9.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443–56.
23. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, Statile AM, French J, Evans R, et al. Blood Culture Time to Positivity in Febrile Infants With Bacteremia. *JAMA Pediatr*. 2014 Sep 1;168(9):844.
24. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1120–1124.e1.

XIV. ANEXOS

TABLA 1

	Sepsis temprana n=39	Sepsis tardia n=15	Diferencia de medias (IC-95%)	p
Semanas de gestación	28.6±1.72	29.5±2.3	-0.90 (2.0-0.25)	0.123
Peso	0.905±0.17	0.907±0.25	-0.002 (0.120-0.116)	0.973
Edad materna	27.9±7.49	29.8±6.84	-1.90 (6.3-2.5)	0.396
Numero de intentos Intubación	1.3±1.04	1.3±1.04	0	1
Días catéter umbilical	7.1±3.08	6.86±2.83	0.24 (1.5-2.0)	0.794
Días VMA	9±11.9	21.5±26.12	-12.5 (2.1—28.2)	0.018
Días catéter percutáneo	12.3±9.3	22±14.92	-9.7 (16.4-2.9)	0.005
Días NPT Cifras de leucocitos	13.3±9.1	13.3±9.1	0	1
Cifras de neutrófilos	13128±8132	20544±20150	-7416 (150-238)	0.057
Cifras de plaquetas	6344±4978	13617±16939	-7273 (13226-1319)	0.017
Cifras de plaquetas	209026±126240	176200±135635	32826 (45721-111 373)	0.4055
Nivel de PCR	13.15±19.15	37.93±29.93	-24.78 (-38.5—11)	0.0007
Días de vida dx de sepsis	2.9±6.27	9.8±8.25	-6.90 (-11.0-2.7)	0.0017
Núm. eventos de sepsis	1.2±1.6	2±0.79	-0.80 (-1.6-0.07)	0.0709
Días tratamiento	7.97±3.13	9.5±4.7	-1.60 (-3.7-0.5)	0.1497

TABLA 2

	Sepsis temprana n=39	Sepsis tardia n=15	OR	p
Uso de esteroide prenatal	20 (51.2%)	7 (46.6%)	1.20 (0.364-3.966)	0.761
Corioamniots	5 (12.8%)	0		1
Rpm >18 hrs evolución	18 (46.1%)	1 (6.6%)		0.009
Uso de ab prenatal	22 (56.4%)	4 (26.6%)		0.070
Vía de nacimiento	27 (69.2%)	13 (86.6%)	0.51 (0.12-2.1)	0.368
Intubación durante la reanimación	31 (79.4%)	12 (80%)	0.96 (0.21-4.2)	0.042
Aplicación de surfactante	31 (79.4%)	12 (80%)	0.96 (0.2-4.2)	0.042
Uso de antagonistas H2 u omeprazol	11 (28.2%)	8 (53.3%)	0.34 (0.1-1.7)	0.0891
Uso de esteroide postnatal	0	2 (13.3%)		0.209
Ayuno	27 (69.2%)	10 (66.6%)	1.12 (0.3-4.009)	0.8558

TABLA 3

	Sepsis temprana n=39	Sepsis mixta n=59	Diferencia de medias (IC-95%)	p
Semanas de gestación	28.6±1.72	28.6±2.33	0	1

Peso	0.905±0.17	0.904±0.20	0.0010 (-0.07-0.07)	0.979
Edad materna	27.9±7.49	25±3.41	2.90 (0.68-5.11)	0.010
Numero de intentos	1.3±1.04	1.5±1.22	-0.20 (0.67-0.27)	0.4023
Días catéter umbilical	7.1±3.08	6.9±2.64	0.20 (-0.95-1.3)	0.7321
Días VMA	9±11.9	21±26.19	-12.0 (20.8-3.1)	0.0085
Días catéter percutáneo	12.3±9.3	26.4±17.18	-14.1 (-20-8.1)	0.0001
Días NPT	13.3±9.1	25.1±14	-11.8 (-16.8-6.7)	0.0001
Cifras de leucocitos	13128±8132	11785±6334	1343 (156-425)	0.3617
Cifras de neutrofilos	6344±4978	5989±6334	355 (2035-2745)	0.7688
Cifras de plaquetas	209026±126240	233976±144316	24950 (812-313)	0.3813
Nivel de PCR	13.15±19.15	19.7±23.09	6.60 (15-22)	0.1409
Días de vida dx de sepsis	2.9±6.27	5±6.9	-2.10 (4.8-0.62)	0.129
Núm. eventos de sepsis	1.2±1.6	3±1.17	-1.80 (2.4-1.1)	0.0001
Días tratamiento	7.97±3.13	8.1±3.28	-0.20 (-1.4-1.0)	0.7598

TABLA 4

	Sepsis temprana n=39	Sepsis mixta n=59	OR	p
Uso de esteroide prenatal	20 (51.2%)	17 (28.8%)	2.60 (1.11-6.04)	0.0264

Corioamnioits	5 (12.8%)	12 (20.3%)	0.57 (0.185-1.78)	0.339
RPM >18 hrs evolución	18 (46.1%)	19 (32.2%)	1.80 (0.78-4.15)	0.165
Uso de ab prenatal	22 (56.4%)	23 (38.9%)	2.02 (0.89-4.60)	0.092
Vía de nacimiento	27 (69.2%)	46 (77.9%)	0.45 (0.17-1.20)	0.112
Intubación durante la reanimación	31 (79.4%)	53 (89.8%)	0.43 (0.13-1.38)	0.159
Aplicación de surfactante	31 (79.4%)	53 (89.8%)	0.43 (0.13-1.38)	0.159
Uso de antagonistas H2 u omeprazol	11 (28.2%)	30 (50.8%)	0.37 (0.16-0.90)	0.028
Uso de esteroide	0	8 (13.5%)		0.149
Ayuno	27 (69.2%)	29 (49.1%)	2.32 (0.99-5.44)	0.051

TABLA 5

	Aislamiento				
Sepsis temprana	10	8 <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 <u>Ureaplasma urealyticum</u>	
Sepsis Tardía	12	2 gram positivos	10 gram negativos		
Sepsis Mixta	55	28 <i>Chlamydia trachomatis</i>	27	8 gram positivos	19 gram negativos