

Factores de Riesgo para Sepsis Neonatal Tardía en Recién Nacidos con Menos de 1500 gramos de Peso al Nacer.

Risk Factors for Late Onset Sepsis in Neonates Less than 1500 grams Birth Weight.

Roxana Vergara Franco¹, Víctor Sánchez Reyna², Patricia Cabanillas Lozada³

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la estancia hospitalaria prolongada, la intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, presión de aire positiva continua (CPAP), nutrición parenteral total, catéter umbilical, catéter venoso periférico y sonda orogástrica son factores de riesgo para sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, en recién nacidos con menos de 1500 gramos de peso al nacer del servicio de neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante los años 2000-2012.

Resultados: el promedio de edad gestacional y peso al nacer en el grupo de los casos fue de 30,9 semanas y de 1232g respectivamente; y en el grupo de controles fue de 31,4 semanas y de 1298g. La intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, CPAP, nutrición parenteral total, catéter umbilical y sonda orogástrica fueron asociados independientemente con el incremento de sepsis neonatal tardía con OR=7,0; OR=17,25; OR=7,36; OR=2,68; OR=3,43 y OR=10,18 respectivamente.

Conclusión: La intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, CPAP, nutrición parenteral total, catéter umbilical y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer.

Palabras Clave: sepsis, muy bajo peso al nacer, unidad de cuidados intensivos neonatales.

SUMMARY

Objective: To determine whether prolonged hospital stay, endotracheal intubation, use of mechanical ventilation, continuous positive airway pressure (CPAP), total parenteral nutrition, umbilical catheter, peripheral venous catheter and orogastric tube are risk factors for late onset sepsis in neonates less than 1500g birthweight.

Methods: An observational, analytic and retrospective study in infants less than 1500 grams birth weight at neonatology service at Belen Hospital in Trujillo during the years 2000-2012.

Results: The mean gestational age and birth weight in the group of cases was 30.9 weeks and 1232g respectively, and in the control group was

31.4 weeks and 1298g. Endotracheal intubation, use mechanical ventilation, CPAP, total parenteral nutrition, umbilical catheter and orogastric tube were independently associated with increased late neonatal sepsis with OR = 7.0, OR = 17.25, OR = 7.36, OR = 2.68, OR = 3.43 and OR = 10.18, respectively.

Conclusions: endotracheal intubation, mechanical ventilation, CPAP, total parenteral nutrition, umbilical catheter and orogastric tube are risk factors associated with late neonatal sepsis in neonates less than 1500g birth weight.

Key Words: sepsis, very low birth weight, neonatal intensive care unit.

1 Médico Cirujano, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

Correo electrónico: rox_286@hotmail.com

2 Médico Neonatólogo del Departamento de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, Perú.

Correo electrónico: vasr0321@hotmail.com

3 Médico Pediatra del Departamento de Pediatría del Hospital Belén de Trujillo, Perú.

Correo electrónico: pcabanillasl@hotmail.com

Recibido: 14 de Agosto del 2013

Aceptado: 2 de Setiembre del 2013

Trabajo Ganador del Primer Lugar en la XVI Jornada Nacional de Pediatría "Dr. Javier Medina Tello", Trujillo – Perú, Agosto 2013.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la tasa de mortalidad neonatal se ha fijado en 30/1000 nacidos vivos, resultando en 4 millones de muertes cada año y el 95 % de estas muertes ocurre en países en desarrollo; las principales causas de mortalidad neonatal son las infecciones, seguido por asfixia y anomalías congénitas. La sepsis neonatal es un problema de salud pública y una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal ⁽¹⁾.

La sepsis neonatal se define como el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida ^(2,3,4). La sepsis neonatal tardía se manifiesta pasadas las 72 horas de vida y refleja la transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria ^(4,5).

La sepsis neonatal tardía es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer ⁽⁶⁾; a nivel internacional se reporta una incidencia de 25% en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (1500g - 1000g; RNMBP) ⁽⁷⁾.

Tradicionalmente, los neonatólogos atribuyen la alta prevalencia de sepsis neonatal tardía en las unidades de cuidados intensivo neonatales a una combinación de factores ambientales y del huésped, incluyendo, pero no limitado a la inmadurez del sistema inmune neonatal, de las funciones de barrera de la piel, del tracto respiratorio y gastrointestinal, sumado a ello la necesidad de procedimientos invasivos tales como la colocación de tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales, ventilación mecánica, estancias hospitalarias prolongadas y el empleo de algunos medicamentos como corticoesteroides, hacen de los RNMBP un grupo altamente susceptible a las infecciones ^(8,9, 10). Por tanto el objetivo de este estudio fue determinar si la estancia hospitalaria prolongada, la intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, CPAP, nutrición parenteral total, catéter umbilical, catéter venoso periférico y sonda orogástrica como factores de riesgo para sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles de los registros de pacientes egresados del Servicio de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2000-2012.

Se incluyeron las historias clínicas los de recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intermedios e Intensivos del Servicio de Neonatología que fueron dados de alta o fallecidos con (casos) y sin (controles) diagnóstico de sepsis neonatal tardía seleccionados aleatoriamente. De ellos, se excluyeron las historias clínicas de los neonatos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida, con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y con datos incompletos.

Se definió sepsis neonatal tardía como el aislamiento de microorganismos patógenos en hemocultivo obtenido después de las 72 horas de vida, acompañado de signos clínicos de sepsis y/o exámenes de laboratorio anormales, además con tratamiento antibiótico obligatorio por lo menos durante siete días ^(8, 11).

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en cuenta un alfa de 0.01 y un beta de 0.10 a una razón de 2 controles por caso. Se registró la edad gestacional según el método Capurro, sexo, peso al nacer y la presencia o no de las variables en estudio, así como los días de permanencia de estas. La estancia hospitalaria prolongada se consideró mayor a 14 días ⁽¹²⁾.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 20.0. Para determinar la asociación entre las variables en estudio y sepsis se hizo un análisis bivariado empleando la distribución Chi cuadrado con un nivel de significancia de 5% y para determinar si son factores de riesgo se calculó los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 898 recién nacidos con menos de 1500 gramos de peso al nacer. Se estudiaron 210 historias clínicas, 70 casos y 140 controles.

La edad gestacional media en el grupo de casos fue de $30,9 \pm 1,71$ mientras que en los controles fue $31,44 \pm 1,91$. Con respecto al peso al nacer, el grupo de casos tuvo un peso medio de $1232,49 \pm 168,04$ g mientras que en los controles fue de $1298,12 \pm 161,31$ g.

En cuanto a los factores de riesgo (Tabla 1), el 93,3% del total de la muestra presentó estancia hospitalaria prolongada, siendo su frecuencia de 97,1% para los casos y 91,4% para los controles (OR=3,188; IC 95%: 0,693–14,655) y en relación a la ventilación mecánica su frecuencia fue de 20,0% para los casos y 1,4% para los controles.

El 79,0% (166 recién nacidos) del total de la muestra

presentó nutrición parenteral total. La frecuencia de nutrición parenteral total fue de 88,6% para los casos y 74,3% para los controles (OR=2,683; IC 95%: 1,172 – 6,141). Con respecto a la duración de

las variables en estudio, como se observa en la tabla 2, es mayor en el grupo de casos con respecto al grupo de controles.

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO PARA SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN RECIÉN NACIDOS CON MENOS DE 1500 GRAMOS DE PESO AL NACER

VARIABLE		SEPSIS NEONATAL TARDÍA						PRUEBA (χ^2)	ODDS RATIO (OR)
		CASOS 70		CONTROLES 140		TOTAL 210			
		N	%	N	%	N	%		
EHP	SI	68	97,1	128	91,4	196	93,3	2,449	3,188 IC: (0,693 – 14,655)
	NO	2	2,9	12	8,6	14	6,7	P = 0,118	
IT	SI	19	27,1	7	5,0	26	12,4	21,092	7,078 IC: (2,808 – 17,846)
	NO	51	72,9	133	95,0	184	87,6	P < 0.001	
VM	SI	14	20,0	2	1,4	16	7,6	22,867	17,250 IC: (3,796 – 78,382)
	NO	56	80,0	138	98,6	194	92,4	P < 0.001	
CPAP	SI	59	84,3	59	42,1	118	56,2	33,668	7,364 IC: (3,563 – 15,217)
	NO	11	15,7	81	57,9	92	43,8	P < 0.001	
NPT	SI	62	88,6	104	74,3	166	79,0	5,750	2,683 IC: (1,172 – 6,141)
	NO	8	11,4	36	25,7	44	21,0	P = 0,016	
CU	SI	50	71,4	59	42,1	109	51,9	16,033	3,432 IC: (1,851 – 6,365)
	NO	20	28,6	81	57,9	101	48,1	P < 0.001	
CVP	SI	70	100	123	87,9	193	91,9	9,249	0,637 IC: (0,573 – 0,709)
	NO	0	0,0	17	12,1	17	8,1	P = 0,002	
SO	SI	69	98,6	122	87,1	191	91,0	7,407	10,180 IC: (1,330 – 77,918)
	NO	1	1,4	18	12,9	19	9,0	P = 0,006	

EHP: Estancia Hospitalaria Prolongada, IT: Intubación Endotraqueal, VM: Ventilación Mecánica, CPAP: continuous positive airway pressure, NPT: Nutrición Parenteral Total, CU: Catéter Umbilical, CVP: Catéter Venoso Periférico, SO: Sonda Orogástrica

TABLA 2: DURACIÓN DE LAS VARIABLES SELECCIONADAS EN EL GRUPO DE CASOS Y CONTROLES

VARIABLE	DURACIÓN (días)					
	CASOS (70)			CONTROLES (140)		
	Mínimo	Máximo	Media ± DE	Mínimo	Máximo	Media ± DE
EHP	7	82	52,37 ± 17,484	6	79	30,86 ± 12,318
Intubación Endotraqueal	0	32	1,13 ± 4,156	0	4	0,07 ± 0,391
VM	0	32	1,06 ± 4,166	0	4	0,04 ± 0,348
CPAP	0	27	5,16 ± 5,496	0	6	1,01 ± 1,399
NPT	0	30	4,37 ± 4,563	0	7	1,59 ± 1,493
Catéter Umbilical	0	20	5,61 ± 5,229	0	14	2,80 ± 3,732
CVP	4	65	29,37 ± 13,795	0	37	9,00 ± 5,935
Sonda Orogástrica	0	74	37,46 ± 18,770	0	72	16,57 ± 13,477

DISCUSIÓN

El Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) ha demostrado que en Latinoamérica el 78% de las muertes perinatales ocurre en los recién nacidos de bajo peso y que el 48% corresponde a los RNMBP, siendo una causa importante de morbimortalidad en este grupo la sepsis neonatal tardía^(7, 13).

La duración de la estancia hospitalaria es significativamente mayor en los recién nacidos que desarrollan sepsis neonatal en comparación con aquellos que no desarrollan sepsis⁽¹⁴⁾, esto concuerda con el estudio realizado por Perlman y col.⁽¹⁵⁾, quienes reportaron mayor longitud media de estancia hospitalaria en los RN con sepsis neonatal tardía en comparación con los RN que no desarrollaron sepsis (62,3 vs 14,3 días respectivamente; $P < 0,001$); menor a lo reportado por Makhoul y col.⁽¹⁶⁾ (81 ± 45 vs 54 ± 28 días; $P < 0,001$). Sin embargo, en esta investigación la estancia hospitalaria prolongada no se asoció significativamente con la aparición de sepsis neonatal tardía (X^2 de 2,449; $P = 0,118$), esta variante puede estar determinada por el diseño del estudio y tamaño de la muestra o por protocolos en el cuidado de neonatos pretérmino y sobre todo de los RNMBP; quienes suelen requerir mayor estancia hospitalaria para llegar a la madurez que les permita su adaptación al ambiente familiar⁽¹⁷⁾.

En cuanto a los factores, intubación endotraqueal, uso de ventilación mecánica y CPAP, se encontró una asociación altamente significativa con la frecuencia de sepsis neonatal tardía, con odds ratios

de: (OR = 7,078; OR = 17,250 y OR = 7,364) respectivamente. Ramírez y col.⁽¹⁸⁾ reportaron una asociación similar a nuestro estudio entre la intubación endotraqueal y sepsis nosocomial (OR = 6,98; IC 95%: 2,94 - 16,57, $P < 0,001$). Por otro lado Perlman y col.⁽¹⁵⁾ reportaron que los RN que estuvieron conectados a ventilador mecánico fueron 3,7 veces más propensos a presentar sepsis (IC 95%: 1,87 - 7,48); mayor a lo observado por Makhoul y col.⁽¹⁶⁾ (OR = 1,69; IC: 1,37 - 2,08; $P < 0,001$), quienes además informaron que los RNMBP con sepsis neonatal tardía tenían mayor duración de ventilación mecánica en comparación con los que no presentaron sepsis (19,8 ± 29,3 vs 9,6 ± 15,4 días $p < 0,001$). En otro estudio realizado por Graham y col.⁽¹⁹⁾ encontraron asociación significativa entre el uso de CPAP y sepsis neonatal tardía por Gram negativos en RNMBP (OR = 6,2; IC 95% 1,6 - 24,5; $P = 0,009$). Respecto a la duración del CPAP, Perlman y col.⁽¹⁵⁾ informaron que los recién nacidos con sepsis neonatal tardía tienen mayor duración de CPAP en comparación con los que no presentan sepsis (8,0 ± 9,5 vs 3,5 ± 9,0 días); mayor a lo reportado en el presente estudio (5,16 ± 5,496 vs 1,01 ± 1,399 días)

La nutrición parenteral total presentó una asociación significativa con la frecuencia de sepsis neonatal tardía (OR = 2,683; IC 95%: 1,172 - 6,141; $P < 0,05$), al igual que con el uso de sonda orogástrica (OR = 10,18; IC 95%: 1,330 - 77,918; $P < 0,05$). En el trabajo realizado por Perlman y

col.⁽¹⁵⁾ reportaron que los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral total fueron 4,7 veces más susceptibles a presentar sepsis neonatal tardía que los que no recibieron nutrición parenteral total (IC 95%: 2,22 - 9,87), menor a lo observado por Ramírez y col.⁽¹⁸⁾ (OR = 16,54; IC 95 %: 6,30 - 43,39; P < 0,001). Con respecto a la duración de la nutrición parenteral total se encontró una duración media mayor en los recién nacidos que desarrollaron sepsis neonatal tardía (4,37 ± 4,563 vs 1,59 ± 1,493 días), menor a lo reportado por Perlman y col.⁽¹⁵⁾ (16,1 ± 13,8 vs 4,7 ± 14,4 días). En otro estudio, Stoll et al.⁽²⁰⁾ informaron que el riesgo de infección incrementa al aumentar los días de duración de nutrición parenteral total: de 8 a 14 días (OR = 2,8; IC 95 %: 2,2 - 3,6; P < 0,001) vs más de 29 días (OR = 5,6; IC 95 %: 4,2 - 7,5; P < 0,001).

Disponer de un acceso vascular en el recién nacido ingresado a una UCIN es de gran importancia⁽¹⁰⁾. El cateterismo umbilical, ya sea arterial o venoso, es más utilizado en los prematuros, la frecuencia de su empleo es por la relativa facilidad de canalizarlos⁽²¹⁾. El cateterismo umbilical presentó una asociación altamente significativa y un OR de 3,432 (IC 95%: 1,851 - 6,365; P < 0,001), similar a lo reportado por Stoll y col.⁽²⁰⁾, quienes además observaron que el riesgo de presentar sepsis incrementa con el aumento del número de días de permanencia del catéter umbilical; multiplicándose por 1,7 luego de los 7 días, por 2,1 después de 14 días y por 2,8 luego de 21 días.

En cuanto al catéter venoso periférico, tras realizar el análisis estadístico se determinó que existe

una asociación significativa (P < 0,05) entre el uso de catéter venoso periférico y sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer; pero el OR = 0,637 no es significativo, debido a que el 100% de los casos usaron catéter venoso periférico. En el estudio realizado por Ríos y col.⁽²²⁾ no encontraron asociación significativa entre el uso de catéter venoso periférico y sepsis, contrario a lo reportado por Stoll y col.⁽²⁰⁾ quienes informaron que los RNMBP con catéter venoso periférico por más de 15 días son 2,7 veces más susceptibles de desarrollar sepsis.

Respecto a la distribución de microorganismos patógenos reportados en los hemocultivos positivos las bacterias Gram positivas representaron el 72,5% de los episodios de sepsis tardía.

Por todo lo mencionado, es importante considerar la prevención de infecciones mediante el incremento de medidas de vigilancia de infecciones, esterilización de equipos, educación del personal promoviendo el lavado de manos, la mínima manipulación del paciente, el uso prudente de los antibióticos y procedimientos invasivos, valorando el riesgo/beneficio respecto a su uso.

CONCLUSIONES

La intubación endotraqueal, el uso de ventilación mecánica, CPAP, nutrición parenteral total, catéter umbilical y sonda orogástrica son factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en recién nacidos con menos de 1500g de peso al nacer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leal Y, Álvarez J, Velázquez J, Rosado U, Diego N, Paz E, Dávila J. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12(48): 2 - 9.
2. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2009, 23(90):57- 68.
3. Wynn J, Cornell T, Wong H, Shanley T, Wheeler D. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics* 2010, 125(5):1031-1041.
4. Gutiérrez A, Alonso L, Aller A., Leal A, Millán A. Sepsis Nosocomiales en el periodo neonatal. *Vox Paediatrica* 2012, 19(1):14-17.
5. Pammi M, Flores A, Leeflang M y Versalovic J. Molecular Assays in the Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2011, 128(4):973-985.
6. Fanaroff A, Korones S, Wright L, Verter J, Poland R, Bauer C, Tyson J, Philips J, Edwards W, Lucey J, Catz C, Shankaran S. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1998, 17(7): 593-598.
7. AlFaleh K. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital. *SQU Med J* 2010, 10(2):227-230.
8. Bustos R, Araneda H. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *Rev Chilena Infectol* 2012, 29(5): 511-516.

9. Bizzarro M, Jiang Y, Hussain N, Gruen J, Bhandari V, Zhang H. The Impact of Environmental and Genetic Factors on Neonatal Late-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2011, 158(2):234–238.
10. González J, González M, Pardo R. Infecciones nosocomiales relacionadas a catéter central. *Arch Inv Mat Inf* 2012, 4(1):33-38.
11. Lim W, Lien R, Huang Y, Chiang M, Fu R, Chu S, Hsu J, Yang P. Prevalence and Pathogen Distribution of Neonatal Sepsis Among Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics and Neonatology* 2012, 53:228-234.
12. Payne N, Carpenter J, Badger G, Horbar J, Rogowski J. Marginal Increase in Cost and Excess Length of Stay Associated With Nosocomial Bloodstream Infections in Surviving Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2004, 114(348): 347 - 356.
13. Oliveros M, Chirinos J, Costta R, Ticona M, Shimabuku R, Mestanza M, Manrique F. El recién nacido de muy bajo peso. Proyecto Multicéntrico. *Diagnóstico* 2005, 44(2): 54-59.
14. De Assis L, Araújo A, Roella C. Evaluation of the neonatal sepsis diagnosis: use of clinical and laboratory parameters as diagnosis factors. *Rev Esc Enferm USP* 2011, 45(1):32-8.
15. Perlman S, Saiman L, Larson E. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007, 35(3): 177–182.
16. Makhoul I, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey. *Pediatrics* 2002, 34(1): 33 - 39.
17. Agami S, Iglesias J, Bernárdez I, Rendón E. Condiciones al egreso de niños prematuros atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Mex Pediatr* 2012, 79(2); 71-76.
18. Ramírez J, Pérez J, Villaseñor A, Troyo R, Gómez L, Farfán J. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009, 47(5): 489-492.
19. Graham P, Begg M, Larson E, Della P, Allen A, Saiman L. Risk Factors for Late Onset Gram-Negative Sepsis in Low Birth Weight Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25: 113–117.
20. Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, Wright L, Carlo V, Ehrenkranz R, Lemons J, Donovan E, Stark A, Tyson J, Oh W, Bauer C, Korones S, Shankaran S, Laptook A, Stevenson D, Papile L, Poole W. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002, 110(2): 285-291.
21. Cáceres G, Pérez H, Ugalde H, Gamboa I. Complicaciones asociadas a la colocación de catéteres umbilicales en neonatos. *Rev Mex Pediatr* 2007; 74(2): 70-73.
22. Rios C, Navia M, Díaz M, Salazar J. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. *Rev Soc Bol Ped* 2005, 44 (2): 87-92.