

Posibles factores de riesgo que influyen en la mortalidad por sepsis neonatal

Carlos Antonio Tapia-Rombo,^{a,*} Jorge Cortés-Sauza,^a Víctor Joel Saucedo-Zavala^a y María Luisa Cuevas-Urióstegui^b

^aServicio de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social México D.F., México.

^bUnidad de Investigación de Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social México D.F., México.

Recibido en su versión modificada: 2 de mayo de 2006

Aceptado: 5 de mayo de 2006

RESUMEN

Introducción. La sepsis neonatal es una patología frecuente en unidades de cuidados intensivos neonatales que se ha relacionado con gran mortalidad.

Objetivo. Determinar la posible asociación de diferentes factores de riesgo con la mortalidad por sepsis neonatal.

Diseño: Casos y controles anidados en una cohorte.

Material y métodos. Se estudiaron en forma retrospectiva 200 expedientes de pacientes que habían egresado de un servicio de neonatología, de enero de 1998 a junio de 2002, todos con diagnóstico de sepsis neonatal.

Resultados. Fueron factores importantes el peso al nacimiento de 1 000 g o menos, la venodisección para colocación de catéter venoso central, edad gestacional de 30 semanas o menos y asistencia mecánica a la ventilación ($p < 0.01$). También la nutrición parenteral, pero como factor protector (OR de 0.15, IC al 95% 0.07-0.31) con una $p < 0.001$. En el análisis multivariado se encontró algo similar, excepto en el peso ($p < 0.01$).

Conclusiones. Los factores mencionados anteriormente deberán prevenirse en lo posible. Un factor para evitar la mortalidad es la nutrición parenteral total, que debe de emplearse siempre, cuando sea factible.

Palabras clave:

Recién nacido, sepsis neonatal, mortalidad, factores de riesgo

SUMMARY

Background. Neonatal sepsis is a frequent diagnosis in neonatal intensive care units and has been associated with a high mortality rate.

Objective. To determine the possible association between various risk factors and neonatal sepsis mortality rate.

Design. Cohort case control.

Material and methods. Two hundred medical records of newborns discharged from a neonatology unit, from January 1998 to June 2002, with a neonatal sepsis diagnosis were reviewed.

Results. There was significance in birth weight of 1000 g or less, vein dissection for insertion of central venous catheter, gestational age of 30 weeks or less, and presence of mechanical ventilatory assistance ($p < 0.01$). Total parenteral nutrition also reached significance but as protective factor (OR: 0.15, CI 95% 0.07- 0.31) ($p < 0.001$). The multivariate analysis displayed similar results, except birth weight ($p < 0.01$).

Conclusions. The above mentioned risk factors should be prevented in as much as possible. A factor to prevent mortality is total parenteral nutrition which should be always employed in cases where this is feasible.

Key words:

Newborns, neonatal sepsis, mortality rate, risk factors

Introducción

La sepsis neonatal continúa siendo causa significativa de morbimortalidad infantil a pesar de los grandes avances logrados en el manejo del recién nacido (RN), de la creación de unidades de cuidados intensivos neonatales y de la disponibilidad de nuevos antimicrobianos.^{1,2}

El neonato puede ser colonizado a partir de la piel y mucosas por microorganismos provenientes de la flora genital materna y del medio ambiente; debido a la inmadurez de sus estructuras, queda a merced de gérmenes potencialmente patógenos.^{1,3}

La sepsis neonatal es definida como un proceso infeccioso sistémico que se manifiesta en las primeras cuatro semanas de vida extrauterina (VEU) y sólo en la mitad de las ocasiones es

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Antonio Tapia-Rombo, Servicio de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, 8°. Piso, Vallejo y Jacarandas sin número, Col. La Raza, 02990 México, D.F., México. Tel.: (55) 5782-1088, exts. 23505, 23506 y 23507. Fax: (55) 5352-1178. Correo electrónico: tapiachar@yahoo.com.mx

documentada por el aislamiento de gérmenes patógenos.^{1,3} Tiene dos tipos de presentación: temprana, que ocurre dentro de las primeras 72 hrs. de VEU y está relacionada con factores de tipo obstétrico y tardía que se presenta después de los tres días de VEU y se relaciona con el ambiente postnatal.¹

La incidencia de sepsis neonatal reportada por algunos autores es de 1 a 8 casos por mil nacidos vivos, se incrementa hasta 6% cuando se agregan factores de riesgo inherentes al RN como bajo peso al nacimiento, y poca edad gestacional, otros estiman su incidencia hasta de 5 a 25%.³⁻⁵

La mortalidad por sepsis neonatal reportada por algunos autores es de 20 a 30% y puede llegar hasta un 90%, cuando se presentan complicaciones y factores de riesgo relacionados con el RN. Se ha observado que la mortalidad aumenta hasta en un 33% en neonatos con pesos entre 750 y 1,000 g y disminuye en neonatos de 1,251 a 1,500 g.² Existen otros factores que pueden estar relacionados con sepsis neonatal como asistencia mecánica a la ventilación (AMV), persistencia del conducto arterioso, preeclampsia e infecciones urogenitales durante la gestación, periodo expulsivo prolongado, procedimientos invasivos en el RN, ruptura prematura de membranas, inmadurez de los mecanismos de defensa del huésped^{3,4} y como consecuencia, la posibilidad del incremento en la mortalidad neonatal.

Se ha involucrado a una serie de gérmenes como causantes de sepsis neonatal temprana o tardía.^{2,3-5}

Los datos clínicos son inespecíficos, por lo tanto, la correlación clínica y paraclínica para el diagnóstico de sepsis neonatal es de suma importancia.

El tratamiento de sepsis neonatal debe de ser integral con vigilancia estrecha de las posibles complicaciones de tipo infeccioso o no infeccioso, dentro de estas últimas están alteraciones del equilibrio ácido base, hipoglucemia, hiperglucemias, etc. El manejo antimicrobiano debe de iniciarse al momento en que se tenga sospecha del proceso infeccioso y cuando existan factores de riesgo conocidos.^{6,7} En algunos lugares también se han utilizado otras herramientas terapéuticas para mejorar la sobrevivencia de los pacientes tales como uso de inmunoglobulinas y manejo del factor estimulante de colonias de granulocitos.^{5,7,8}

En el Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Gaudencio González Garza (Dr. GGG) del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR), el problema de sepsis neonatal temprana o tardía sigue siendo de importancia ya que de un promedio de unos 450 RN que ingresan al año, una tercera parte de ellos aproximadamente egresan con diagnóstico de sepsis neonatal ya sea por mejoría o defunción, lo que nos da unos 150 pacientes al año que en un periodo de 4 años y medio de estudio son 675 y de ellos aproximadamente un 72% son RN de pretérmino, un 25% de término y 3% de postérmino; estos valores son tomados de un hospital de tercer nivel en donde los pacientes llegan desde muchas partes del país y gran porcentaje de ellos, críticamente enfermos, con una mortalidad aproximada de 18 % por sepsis neonatal.

La mortalidad por esta enfermedad es frecuente y se sabe que existe una serie de factores asociados a ella, pero que no han sido bien estudiados; al identificarlos se podría incidir sobre ellos para mejorar el resultado final (sobrevivencia del paciente), en estudios posteriores.

En este trabajo se trató de determinar si existe o no asociación entre sepsis neonatal y los siguientes factores de riesgo: prematuridad, bajo peso al nacimiento, ruptura prematura de membranas mayor de 72 hrs, sufrimiento fetal agudo, procedimientos invasivos en el RN (venodisección para colocación de catéter venoso central, intubación orotraqueal para AMV, cateterismo umbilical), procesos infecciosos en la madre a nivel urogenital, uso de nutrición parenteral (NPT) y choque séptico.

Material y métodos

En forma retrospectiva se revisaron los expedientes clínicos de RN que habían egresado del Servicio de Neonatología de la UMAE Dr. GGG del CMNR (tercer nivel de atención) por mejoría o defunción, durante un periodo de cuatro años y medio (de enero de 1998 a junio del 2002) con diagnóstico de sepsis neonatal corroborada clínica y paraclínicamente.

Se formaron dos grupos de 100 expedientes cada uno de acuerdo con el tamaño de la muestra.

El grupo A, fallecido (casos), y el B que egresó vivo (controles). La población estudiada estuvo conformada en el grupo A, por 50% de término y 50% de pretérmino y en el grupo B, 49% fueron de término, el 50% de pretérmino y hubo un paciente postérmino (1%). En el grupo A, 49% fueron masculinos y 51% femeninos y en el B 53% masculinos y el resto femeninos.

Criterios de inclusión para ambos grupos

- Expedientes de RN de término o postérmino que habían presentado sepsis neonatal corroborada clínica y paraclínicamente, entre los 0 y 28 días de VEU y en el RN de pretérmino e inmaduro hasta la semana 42 de edad gestacional corregida que habían egresado por defunción (grupo A) o mejoría (grupo B).
- Hemocultivo positivo o negativo.

Criterios de exclusión para ambos grupos

- Expedientes de RN que hubieran fallecido por causas diferentes a sepsis neonatal (sólo en el grupo A).
- Expedientes de RN que presentaban malformaciones congénitas mayores.
- Expedientes incompletos.

Se definió como sepsis neonatal a la afectación de las condiciones generales del paciente RN asociado con presencia de uno o más focos infecciosos localizados en cualquier parte de la economía, incluyendo infección local; relacionada por lo menos con dos o más de los siguientes paraclínicos: leucopenia ($< 5,000 \text{ cel/mm}^3$), leucocitosis ($> 30,000 \text{ cel/mm}^3$ en las primeras 72 hrs de VEU o a más de $20,000 \text{ cel/mm}^3$ con más de 72 hrs de VEU), trombocitopenia ($< 100,000 \text{ cel/mm}^3$), neutropenia ($< 1,500 \text{ neutrófilos/mm}^3$, relación bandas/neutrófilos de 0.2 o mayor), bandas absolutas de 500 o más, neutrófilos vacuolados o con granulaciones tóxicas en su interior; independientemente de un cultivo positivo o negativo a bacterias, virus u hongos, o al aislamiento de un parásito o no.

Se consideró como mortalidad por sepsis neonatal al fallecimiento del paciente en las condiciones mencionadas antes,

después de haber descartado otras causas durante la etapa neonatal, tomando en cuenta lo especificado en los criterios de inclusión, para prematuros e inmaduros.

Se registraron variables demográficas como: edad gestacional y extrauterina al diagnóstico; antecedente de infección de vías urinarias y otras infecciones maternas, de preeclampsia materna, de sufrimiento fetal agudo, de ruptura prematura de membranas > 72 hrs; vía de nacimiento, peso y Apgar a los 5 minutos. Se evaluaron variables terapéuticas como empleo de NPT, requerimiento de AMV, cateterismo umbilical, venodisección para introducción de catéter venoso central y cirugía en el RN.

Los resultados se analizaron con la estadística descriptiva, usando medidas de dispersión y de tendencia central e inferencial a través de la t de Student para muestras independientes y U de Mann Whitney cuando la población no tuviera una distribución normal, así como chi cuadrada para variables categóricas nominales o en caso necesario la probabilidad exacta de Fisher.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con Young MJ,⁹ tomando en consideración un nivel alfa unimarginal de 0.05, un nivel beta 0.20, mortalidad en el grupo control del 20%, 80% de incremento en la mortalidad esperada en el grupo expuesto a los factores de riesgo. El resultado fue un tamaño de muestra en cada grupo de 96 pacientes por lo menos, que representó 29 % aproximadamente de la población total estudiada con el diagnóstico de sepsis neonatal y 82 % de los pacientes que fallecieron en ese periodo. Para evaluar los factores de riesgo se utilizó razón de momios (OR) y análisis multivariado por medio de regresión logística múltiple. Se consideró relevante cuando la p era menor a 0.05.

Se empleó el programa estadístico True Epistat de Tracy Gustafson MD, 1987, USA para computadora personal y para el análisis multivariado el programa Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 10 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Las características de la población estudiada en ambos grupos aparecen en el cuadro I. Allí se puede apreciar que no hubo diferencia significativa del peso al nacimiento y edad al ingreso, pero sí en Apgar y edad gestacional entre los dos grupos a favor del B. En el grupo A, hubo 14 pacientes hipotróficos (14 %) y en el B 15 (15 %) sin diferencia significativa entre ellos, $p = 1.0$. En el grupo A, 3 pacientes tuvieron peso grande para su edad gestacional (3%) y en el B, uno (1%) sin diferencia relevante entre ambos grupos ($p = 0.62$).

La vía de nacimiento en el grupo A fue por parto normal en 47 pacientes (47 %) y en 53 por cesárea (53%); en el B 41 pacientes (41 %) y el resto por cesárea en 59 pacientes (59%) sin diferencia significativa con $p = 0.47$. Las causas más importantes de la indicación de la cesárea fueron el sufrimiento fetal agudo, la ruptura prematura de membranas > 72 hrs y menos frecuentemente la preeclampsia materna.

Cuando se compararon los días de la NPT, el uso de AMV, así como el tiempo de estancia de catéteres umbilicales no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, pero sí a favor de los vivos en los días de venodisección para introducción de catéter venoso central (Cuadro II).

Del total de pacientes estudiados en el grupo A, 35 (35 %) presentaron sepsis neonatal temprana y 65 (65 %) sepsis

Cuadro I. Características de la población estudiada

Parámetro estudiado	Grupo A (muertos, n = 100)	Grupo B (vivos, n = 100)	p
Edad gestacional (semanas)			
Promedio \pm DE	35 \pm 4.8	36.3 \pm 3.4	0.02
Variación	24-40	28-43	
Moda	40, 41	40, 41	
Peso al nacimiento (gramos)			
Promedio \pm DE	2, 220 \pm 1,043	2,234 \pm 786	0.38 (NS)
Variación	600 -4,300	800 - 3,900	
Moda	2,500 a 3,500	2,500 a 3,500	
Apgar			
Variación	1 - 9	2 - 9	
Mediana	8	8	0.002*
Moda	8, 9	8, 9	
Edad extrauterina al ingreso (días)			
Promedio \pm DE	6 \pm 7.1	5.4 \pm 5.8	
Variación	1-28	1-26	
Mediana	3	3	0.9 (NS)*
Moda	1, 2, 3	1, 2, 3	

DE: desviación estándar

NS: no significativo

* U de Mann-Whitney

Cuadro II. Parámetros investigados en ambos grupos

Características investigadas	Grupo A (muertos, n = 100)	Grupo B (vivos, n = 100)	p*
Nutrición parenteral (días)			
Promedio ± DE	18.3 ± 12	13.8 ± 8	0.27 (NS)
Mediana	18	13	
Variación	0-40	0-45	
Moda	15 o más	8 a 14	
Asistencia mecánica a la ventilación (días)			
Promedio ± DE	9.2 ± 9.9	5.9 ± 4	0.19 (NS)
Mediana	5	5	
Variación	0-43	0-15	
Moda	5 o menos	7 o menos	
Cateterismo umbilical (días)			
Promedio ± DE	4.2 ± 2.4	4.5 ± 1.9	0.32 (NS)
Mediana	3	4	
Variación	0-43	0 - 10	
Moda	5 o menos	3	
Venodisección para introducción de catéter venoso central (días)			
Promedio ± DE	11.7 ± 12.7	16.8 ± 9.6	< 0.0002
Mediana	8	15	
Variación	0-69	0-60	
Moda	7 o menos	15, 20	

DE: desviación estándar

NS: No significativo

* U de Mann-Whitney

neonatal tardía, y en el grupo B, 30 (30%) sepsis neonatal temprana y 70 (70%) tardía, con p de 0.54 (no significativa). Predominó en ambos grupos la sepsis neonatal tardía.

Los factores de riesgo estudiados como posibles influyentes para favorecer la mortalidad en sepsis neonatal se pueden

apreciar en el cuadro III. Fueron relevantes el peso al nacimiento de 1 000 g o menos, la edad gestacional de 30 semanas o menos, la venodisección para colocación de catéter venoso central y la AMV; a favor de los muertos. La NPT fue factor protector contra la muerte. En el bajo peso al nacer para su edad

Cuadro III. Factores de riesgo que influyeron probablemente en la mortalidad por sepsis neonatal. Análisis bivariado

Factores de riesgo estudiados	Grupo A (muertos, n = 100)	Grupo B (vivos, n = 100)	OR	IC al 95%	p
Peso al nacimiento de ≤1,000 g	21	6	4.16	1.49-12.18	0.003
Edad gestacional de ≤30 sem	23	5	5.67	1.92-17.93	0.0005
Edad gestacional de ≤36 sem	49	49	1	no calculable	0.88 (NS)
Apgar de ≤4 a los 5 minutos	6	3	2.1	0.44-10.8	0.49 (NS)*
Venodis para colocación de CVC	94	83	3.2	1.12-9.6	0.02
Cateterismo umbilical	29	26	1.16	0.59-2.26	0.75 (NS)
Nutrición parenteral	18	58	0.15	0.07-0.31	< 0.001**
AMV	80	56	3.14	1.6-6.2	0.0004
Cirugías diferentes a venodis.	9	6	1.54	0.48-5.13	0.59 (NS)
Sufrimiento fetal agudo	31	22	1.59	0.8-3.15	0.19 (NS)
Ruptura prematura de memb. >72 h	27	22	1.31	0.65-2.63	0.51 (NS)
Antecedentes de IVU u otras infecciones maternas	42	34	1.4	0.76-2.6	0.3 (NS)
Preeclampsia materna	8	6	1.36	0.4-4.6	0.78 (NS)

OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza; sem: semanas; Venodis.: venodisección; CVC: catéter venoso central; AMV: asistencia mecánica a la ventilación; Memb.: membranas; IVU: infección de vías urinarias.

* Probabilidad exacta de Fisher.

** Factor protector contra mortalidad por sepsis neonatal.

Cuadro IV. Factores de riesgo predisponentes para mortalidad en sepsis neonatal, ambos grupos. Análisis multivariado.*

Factor de riesgo estudiado	OR	IC (95%)	R	p
No uso de NPT	12.31	5.61-27	0.366	0.001
Asistencia mecánica a la ventilación	3.75	1.74-8	0.184	0.001
Edad gestacional de 30 sem o menos	7.92	2.3-27.1	0.178	0.001
Venodis. para colocación de CVC	5.86	1.75-19.7	0.149	0.004

OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza; R: valor de la regresión logística múltiple; NPT: nutrición parenteral; Venodis.: venodisección; CVC: catéter venoso central. * Regresión logística múltiple.

gestacional (hipotrofia) como factor de riesgo se encontró un OR de 0.94, con IC al 95% de 0.40-2.22 y p de 0.95, no significativa.

En análisis multivariado se encontró que no utilizar NPT, usar AMV, la edad gestacional de 30 semanas o menos y la venodisección para colocación de catéter venoso central alcanzaron relevancia (Cuadro IV) y cuando se agregó a la NPT como factor de riesgo, también, pero comportándose como factor protector (OR de 0.081, IC al 95% de 0.03-0.17, $p < 0.0001$).

Después de estratificar a la población en peso y edad gestacional, y haciendo diferentes puntos de corte, la NPT continuó siendo factor protector en RN de 30 semanas o menos, con OR de 0.88, IC al 95% 0.79-0.99.

Los gérmenes que con mayor frecuencia se aislaron en ambos grupos fueron *Estafilococo coagulasa* negativo, *Estafilococo aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Cándida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp*, y *Enterobacter* (sólo 25 % de hemocultivos fueron positivos en el grupo A y 27 % en el B) sin diferencia significativa ($p > 0.9$).

Los esquemas antimicrobianos más utilizados en ambos grupos fueron ampicilina-gentamicina, penicilina-gentamicina, dicloxacilina-amikacina, cefotaxima-amikacina, cefotaxima-vancomicina, y como monoterapia imipenem, cefepime y anfotericina B o fluconazol en las micosis sistémicas.

Los diagnósticos de ingreso principales más frecuentes en los dos grupos, fueron: síndrome de dificultad respiratoria, encefalopatía hipóxica isquémica, neumonía bacteriana, enterocolitis necrosante, meningoencefalitis, artritis séptica y sepsis neonatal. Los diagnósticos de egreso más frecuentes en los dos grupos fueron: sepsis neonatal en todos los casos y controles (por ser criterio de inclusión), encefalopatía hipóxica isquémica de leve a grave, neumonía, meningoencefalitis, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar y candidiasis sistémica. Ningún paciente presentó choque séptico.

Las causas más frecuentes de muerte fueron acidosis metabólica persistente, falla orgánica múltiple e insuficiencia respiratoria severa. La autopsia se practicó sólo en un paciente que mostró necrosis tubular renal, úlcera gástrica, subinvolución aguda del timo y atelectasia del lóbulo inferior derecho.

Discusión

Se ha aumentado la posibilidad de enfermedad sistémica por diferentes microorganismos debido al manejo tecnológico de sostén del neonato, incluyendo métodos invasivos que muchas veces llevan al paciente a la muerte.

Este estudio de casos y controles anidados en una cohorte con buen número de pacientes tanto de los casos (muertos), como de controles (vivos), muestra los posibles factores de riesgo para mortalidad por sepsis neonatal que habíamos sospechado desde un principio, y que pocos autores lo mencionan en la literatura. Se sabe que el RN tiene mayor probabilidad de morir con uno o más factores de riesgo para la producción de sepsis tales como el bajo peso al nacer, la ruptura prematura de membranas materna, trauma obstétrico, hipoxia fetal, infección materna periparto.⁷ Sin embargo, estos factores predisponentes para mortalidad neonatal no han sido bien estudiados.

Al comparar las características de la población de ambos grupos, se constató, en el análisis univariado, diferencia significativa en la edad gestacional y en el Apgar, siendo menor en el grupo A (muertos), sin haber diferencia en el peso al nacimiento ni en la edad extrauterina. Esta situación es esperada ya que, por sus propias características inmunológicas,^{6,7} los RN que tienen menor edad gestacional pueden ser presa fácil de infecciones más severas, favoreciendo así una mayor mortalidad; lo mismo sucede con el Apgar ya que, por la baja edad gestacional, la respuesta a estímulos externos es menor. Llama la atención de que esto no haya sucedido con el peso en este análisis univariado, cuando se compararon ambos pesos al nacer, tal como lo han manifestado otros autores,⁸ debido probablemente a las grandes similitudes en la población; sin embargo, ese dato se ha puesto en evidencia en el análisis bivariado únicamente, al haber más pacientes con pesos al nacimiento de 1,000 g o menos en el grupo A. En el multivariado, esto no se hizo evidente.

Por otro lado, cuando se evaluaron, a través del análisis bivariado, los posibles factores de riesgo de mortalidad por sepsis neonatal, se vio que alcanzaron significancia el peso al nacer de 1,000 g o menos, la edad gestacional de 30 semanas o menos, la venodisección para colocación de catéter venoso central y la AMV. El resultado del análisis multivariado fue similar al bivariado salvo en el peso. Para muchos autores, el bajo peso

del RN en relación con su edad gestacional y la prematuridad son factores importantes para la presentación de sepsis.^{1,10-12} En relación al primer dato (RN hipotróficos, es decir de bajo peso para la edad gestacional), no se ha encontrado diferencia entre los grupos, lo que habla de homogeneidad de las poblaciones en términos generales. En relación con lo segundo, fue similar a lo que se halló pero, como factor de mortalidad por sepsis neonatal en nuestro estudio.

Por lo anterior, se estratificó la población en peso y edad gestacional, haciendo diferentes puntos de corte, con la idea de igualarla en estos dos parámetros tan importantes para posible mortalidad por sepsis neonatal como lo han expuesto otros autores^{6,7,10-12} encontrándose significancia en la edad gestacional únicamente de 30 semanas o menos y la NPT como factor protector en ese grupo de pacientes, lo que es lógico. Los demás parámetros no alcanzaron significancia estadística en otros puntos de corte. El peso al nacimiento no mostró esa asociación probablemente por existir RN hipotróficos en ambos grupos, es decir los RN son de menor peso al que le corresponde para su edad gestacional. Posiblemente esa misma situación podría explicar el que el peso no haya alcanzado significancia estadística en el análisis multivariado.

Así mismo, cuando se evaluaron otros parámetros para ver en qué población se había presentado con mayor duración, se constató que la NPT, la AMV y el cateterismo umbilical no mostraron diferencias entre los dos grupos, pero que la venodisección para colocación de catéter venoso central sí, y esto en favor de los pacientes que sobrevivieron. La primera parte de lo comentado estaba prevista dado que ambos grupos estaban críticamente enfermos y que requerían de mayor apoyo médico durante los primeros días. No fue así con la venodisección para colocación de catéter venoso central, que se utilizó más en el grupo de vivos; esto se asocia probablemente con el mayor tiempo de estancia en el servicio por haber sobrevivido.

Gran parte de este grupo de pacientes para mantenerlos vivos necesitará de AMV que con frecuencia presenta complicaciones inherentes al mismo procedimiento, entre ellas infecciosas,¹³ al igual que la necesidad de venodisección, que no es inocua.^{14,15} La mayoría requerirá también de NPT que mostró ser un factor protector para la supervivencia, esto se puede explicar por la importancia de usar nutrimentos a fin de frenar el catabolismo en este tipo de pacientes. Pero la NPT no es inocua.^{16,17} Entre las complicaciones que más se han mencionado, se encuentran acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperkalemia, colestasis, septicemia, hipocalcemia, etc,^{16,18} situaciones que, si no se tratan, también pueden llevar al paciente a la muerte.

Se ha visto que RN con hiperbilirrubinemia pueden sufrir daño en diferentes funciones inmunológicas como la actividad bactericida neutrófila, respuesta de anticuerpos, proliferación linfocitaria y funciones del complemento.¹⁹ Este grupo de edad también se ha asociado a la galactosemia con mayor incidencia de sepsis por gram negativos.¹⁹ Estas dos últimas asociaciones para sepsis neonatal son muy poco frecuentes.

No tomamos en cuenta otros factores considerados como de riesgo para la presentación de sepsis neonatal como son la relación entre preeclampsia y neutropenia,²⁰ por no contar con los expedientes maternos ni consignarse dichos datos en la

mayoría de los expedientes de los RN. La relación entre preeclampsia y neutropenia parece deberse a hormonas de "stress" que afectarían el egreso de células marginales o a un inhibidor de células germinales de neutrófilos más que a un elevado consumo.²¹ Otros autores no pudieron demostrar tal asociación.²² Factores paraclínicos de riesgo para mortalidad como baja cuenta plaquetaria y hemocultivos positivos tampoco se tomaron en cuenta como otros autores lo han propuesto²³ porque el diseño del estudio no incluyó los datos de laboratorio para buscar asociaciones, sólo para el apoyo del diagnóstico de sepsis neonatal.

Los gérmenes aislados en los hemocultivos son similares a los que se encuentran en un estudio previo de pacientes RN que habían presentado infección intrahospitalaria¹² y la frecuencia de aislamiento similar a lo que se ha reportado en la literatura.^{4,24}

Sólo en algunos pacientes de ambos grupos se utilizó la inmunoglobulina intravenosa y en muy pocos el factor estimulante de colonias de granulocitos durante su padecimiento de sepsis neonatal porque estos procedimientos no están protocolizados en nuestro servicio.

Los factores de riesgo encontrados para mortalidad por sepsis neonatal fueron los de la tardía, es decir situaciones asociadas con el ambiente postnatal¹ y esto se corroboró también con el porcentaje mayor de pacientes con este diagnóstico, en ambos grupos.

Se concluye que existe una serie de factores que predisponen a mortalidad por sepsis neonatal a los que hay que prestar atención, para prevenirlos y evitarlos en lo posible, nos referimos primordialmente al parto prematuro de 30 semanas o menos, al manejo prolongado de la AMV, la venodisección para colocación de catéter venoso central y el bajo peso al nacimiento sobre todo de 1,000 g o menos aunque este último parámetro sólo haya alcanzado valor en el análisis bivariado; y por otro lado, con la finalidad de disminuir la mortalidad en los RN sépticos, es necesario apoyarlos con NPT como parte del manejo integral.

Referencias

1. **Wolach B.** Neonatal sepsis: pathogenesis and supportive therapy. *Semin Perinatol* 1997;21:28-38.
2. **Rodríguez CJ, Fraga JM, García RC, Fernández LJR, Martínez SI.** Sepsis neonatal: Sepsis neonatal: indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998; 48:401-408.
3. **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaram S, Tyson JE, Bauer CR et al.** Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
4. **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaram S, Tyson JE, Bauer CR, et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
5. **Ladfors L, Tessin I, Mattsson LA, Eriksson M, Seeberg S, Fall O.** Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of the membranes at 32-42 weeks. *J Perinat Med* 1998;26:94-101.
6. **Yurdakok M.** Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 1998;40:17-33.
7. **Jensen HB, Pollock BH.** The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:50-63.
8. **Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD.** Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:917-920.
9. **Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL.** Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983;99:248-251.

10. **Wilson Ch B.** Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility. En: Remington JS, Klan JO. Infectious diseases of the fetus and newborns infant. 3a ed. Philadelphia: WB: Saunders Company 1990:17-67.
11. **Sessions CF.** Infecciones bacterianas en el recién nacido. En: Taeusch HW, Ballard RA, ed. Tratado de neonatología de Avery. 7ma ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A., 2000;490-512.
12. **Tapia-Rombo CA, Ugarte-Torres RG, Alvarez-Vázquez E, Salazar-Acuña AH.** Risk factors for intrahospital infection in newborns. Arch Med Res 2001; 32:304-311.
13. **Tapia-Rombo CA, Domínguez-Martínez R, Saucedo-Zavala VJ, Cuevas-Urístegui ML.** Factores de riesgo para la presencia de complicaciones de la asistencia mecánica ventilatoria en el recién nacido. Rev Invest Clin 2004; 56:700-711.
14. **Klein JF, Shahrivar F.** Use of percutaneous silastic central venous catheters in neonates and management of infectious complications. Am J Perinatol 1992;9:261-264.
15. **Sterniste W, Vavrik K, Lischka A, Sacher M.** Effectiveness and complications of percutaneous central venous catheters in neonatal intensive care. Klin Pediatr 1994;206:18-21.
16. **Tapia-Rombo CA, Rodríguez-Méndez J, Alvarez-Vazquez E, Salazar-Acuña AH.** Complicaciones de la nutrición parenteral en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex 1997;54:323-330.
17. **Uauy DR, Mena N.** Alimentación parenteral del recién nacido. En: Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Sola A, Rogido M (Eds). Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001;1:359-370.
18. **Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amitai M, Mogilner B.** Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-year experience. Clin Infect Dis 1992;14:485-491.
19. **Klein JO, Marcy SM.** Bacterial sepsis and meningitis . En: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO (Eds) W.B. Saunders Company, 3a ed. Philadelphia, 1990, pp. 601- 656.
20. **Doron MW, Makhlof RA, Katz VL, Lawson EE, Stiles AD.** Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. J Pediatr 1994;125:452-458.
21. **Sola A, Kurlat I.** Sepsis neonatal. Tratamiento no antibiótico en sepsis neonatal. En: Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Sola A, Rogido M (Eds). Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001;1:722-726.
22. **Pereira FD, Miranda R, Rosero C, Estupiñán J.** Hijo de madre toxémica: neutropenia y trombocitopenia. Colombia Médica 1996;27:62-65.
23. **Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez Castellon P, Sánchez-Arriaga F.** Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Publica Mex 2003; 45:90-95.
24. **Kurlat I.** Sepsis neonatal. Evaluación diagnóstica y mediadores en sepsis. En: Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Sola A, Rogido M (Eds). Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2001;1:716-721.