

Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial

Juan Manuel Ramírez-Valdivia,¹
 J. Jesús Pérez-Molina,¹
 Alberto Villaseñor-Sierra,²
 Rogelio Troyo-Sanromán,³
 Larissa María Gómez-Ruiz,¹
 José Luis Farfán-Covarrubias,¹

RESUMEN

Introducción: la sepsis neonatal nosocomial es la principal causa de mortalidad y morbilidad en unidades de cuidados intensivos neonatales. El objetivo de esta investigación fue determinar factores de riesgo neonatales y ambientales asociados a sepsis neonatal nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".

Métodos: se estudiaron 114 neonatos, 38 casos y 76 controles. Los factores de riesgo fueron evaluados con razón de momios (RM) e intervalo de confianza (IC) a 95 %.

Resultados: Los factores asociados a sepsis neonatal nosocomial fueron nutrición parenteral total (RM = 16.54, IC = 6.30-43.39, $p < 0.001$), peso < 1000 g (RM = 7.33, IC = 2.15-25.1, $p = 0.001$), cateterismo intravascular (RM = 6.79, IC = 2.65-17.39, $p < 0.001$), edad gestacional < 30 semanas (RM = 4.54, IC = 1.61-12.81, $p = 0.003$), intubación endotraqueal y ventilación mecánica (RM = 6.98, IC = 2.94-16.57, $p < 0.001$).

Conclusiones: los factores de riesgo con mayor asociación a sepsis neonatal nosocomial fueron nutrición parenteral total y peso < 1000 g.

SUMMARY

Background: late-onset sepsis (occurring after 3 days of age) either cross infection (CI) or perinatal is the first cause of morbidity and mortality in neonatal intensive care units (NICU) around the world. Our objective was to determine the current incidence of CI risk factors in neonates admitted to the NICU of the Hospital Civil de Guadalajara during a 9-month period.

Methods: a case-control study with 114 newborns; 38 with CI and 76 controls. Odds ratio with 95 % confidence interval were calculated.

Results: associated risk factors were total parenteral nutrition (OR = 16.54, CI = 6.30-43.39, $p < 0.001$); weight < 1000 g (OR = 7.33, CI = 2.15-25.01, $p < 0.001$); intravascular catheter (OR = 6.79, CI = 2.68-17.00, $p < 0.001$); gestational age < 30 weeks (OR = 4.54, CI = 1.61-12.81, $p < 0.003$); intratracheal intubation and mechanical ventilation with (OR = 6.98, CI = 2.94-16.5, $p < 0.001$).

Conclusions: total parenteral nutrition and weight < 1000 g showed the greatest association with cross infection; in this study, male gender was not a risk factor.

¹División de Pediatría OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

²Laboratorio de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social
³Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con:
 Juan Manuel Ramírez-Valdivia.
 Tel y fax: (33) 3618 8738.
 Correo electrónico:
 jramirez_valdivia@hotmail.com

Recibido: 17 de agosto de 2007

Aceptado: 3 de abril de 2008

Introducción

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección acompañado de bacteriemia durante el primer mes de vida. Existen dos formas de sepsis neonatal: la temprana, que ocurre en los tres primeros días de vida extrauterina y está asociada con microorganismos adquiridos a su paso por el canal vaginal, útero o en la sala de partos,

siendo su presentación clínica más común la neumonía; la tardía presenta dos variedades: la nosocomial y la de adquisición perinatal.^{1,2}

La sepsis neonatal nosocomial requiere un cultivo positivo después de las 48 horas de vida con signos y síntomas clínicos de infección.³

Los factores de riesgo para sepsis neonatal nosocomial se clasifican en neonatales y ambientales. Dentro de los neonatales se encuentran el sexo mas-

Palabras clave

infección hospitalaria
 cuidado intensivo
 neonatal
 sepsis

Key words

cross infection
 intensive care, neonatal
 sepsis

culino, deficiencia en la inmunidad celular y humoral, peso al nacer menor de 1000 g y menos de 30 semanas de edad gestacional, entre otros.⁴⁻⁷

Dentro de los ambientales se encuentran el inadecuado lavado de manos, la contaminación del equipo de apoyo ventilatorio, la intubación endotraqueal, la ventilación asistida prolongada (mayor de siete días), el uso de nutrición parenteral y el uso de catéteres centrales venosos o arteriales.⁸⁻¹²

En México, la información sobre los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial es escasa. El Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" de Guadalajara proporciona servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos, en él ocurren alrededor 10 mil nacimientos por año y se desconoce la incidencia de este problema. El propósito del presente estudio fue identificar los factores de riesgo neonatal y ambiental para sepsis neonatal nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de ese hospital.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles no pareado. La población de estudio fueron todos los recién nacidos ≥ 24 semanas, entre junio de 2004 y marzo de 2005. La muestra de estudio fueron todos los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de sepsis neonatal nosocomial y sus controles. Se definió como caso con sepsis neonatal nosocomial aquel neonato que presentaba coloración terrosa, piel marmórea, hipotermia, hipertermia, hipoactividad, hiporreactividad, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal, dificultad respiratoria o apnea, asociados a hallazgos de laboratorio positivos para infección (leucocitosis mayor a 30 mil o leucopenia menor a 10 mil), trombocitopenia (menor de 100 mil) y un hemocultivo positivo para bacterias patógenas tomado después de las 48 horas de vida.

El aislamiento de *Staphylococcus aureus* u otro patógeno en un solo hemocultivo fue considerado asociado a sepsis neonatal nosocomial. Para el caso de *Staphylococcus epidermidis*, su aislamiento en un solo cultivo se tomó como contaminación; su aislamiento en dos hemocultivos tomados de manera simultánea fue clasificado como patógeno asociado a sepsis neonatal nosocomial. Se consideró intubación prolongada cuando un neonato tuvo cánula endotraqueal por al menos siete días consecutivos. Los controles fueron elegidos del universo de todos los neonatos aparentemente sanos al momento de detectar cada caso, mediante una tabla de números aleatorios.

Se evaluó la presencia de factores de riesgo neonatales y ambientales durante el mismo periodo de estudio. Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en cuenta un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20, con una magnitud de efecto de razón de momios de 3.0 y una razón enfermo/no enfermo de 1:2.

Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores y cuando el resultado del hemocultivo mostró aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* en un solo hemocultivo o alguna bacteria considerada como contaminante.

Las muestras sanguíneas (1 mL) para hemocultivo fueron obtenidas con técnica aséptica y por punción venosa de dos sitios diferentes de manera simultánea. Los hemocultivos con indicadores de positividad fueron resembrados en medios sólidos para el aislamiento e identificación de las bacterias por métodos convencionales.

Para descartar una infección presente o en incubación al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, se tomaron dos hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo en caso necesario al momento del nacimiento en aquellos con ruptura de membranas mayor de 24 horas, prematurez con peso igual o menor a 1250 g, edad gestacional menor de 32 semanas, reanimación neonatal, o aquellos con morbilidad elevada que ameritaron manejo en terapia intensiva neonatal.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 10.0.

Resultados

Se estudiaron 114 recién nacidos, 38 casos y 76 controles. La relación hombre/mujer en los casos (23/15) fue de 1.5. En los casos, la edad gestacional en semanas estuvo en un rango de 24 a 41, (media 32.4 ± 5.2), mientras que en los controles estuvo en un rango de 28 a 42 semanas (media 34.5 ± 3.6) ($p = 0.21$).

Respecto al peso, el de los casos tuvo un rango de 740 a 4230 g (media 1983 ± 1216 g). En los controles, el rango fue de 780 a 4290 g (media 1940 ± 0.892 g) ($p = 0.83$).

De los factores de riesgo estudiados se encontró que haber recibido nutrición parenteral total (OR = 16.54, IC 95 % = 6.30-43.39, $p < 0.001$), tener un peso menor de 1000 g (OR = 7.33, IC 95 % = 2.15-25.01, $p < 0.001$), haber sido sometido a procedimientos invasivos como intubación endotraqueal prolongada con ventilación mecánica (OR = 6.98, IC 95 % = 2.94-16.57, $p < 0.001$), la realización de

cateterización vascular (OR = 6.79, IC 95 % = 2.65-17.39, $p < 0.001$) y ser un recién nacido pretérmino menor de 30 semanas (OR = 4.54, IC 95 % = 1.61-12.81, $p < 0.01$), se asociaron a mayor frecuencia de sepsis neonatal nosocomial (cuadro I).

Discusión

La sepsis neonatal nosocomial es un problema creciente en el ámbito mundial debido a diversos factores de riesgo asociados a mayor tecnificación de la atención de los neonatos de bajo peso. Aunque son conocidos diversos factores de riesgo, es poca la información de los mismos en hospitales de nuestro país.

La nutrición parenteral total fue un factor de riesgo importante en esta investigación para sepsis neonatal nosocomial (RM = 16.54, IC = 6.30-43.39), mayor a lo informado por Kawagoe⁴ en Brasil (RM = 4.04, IC = 2.61-6.25), Moro⁶ en Italia (RM = 4.9, IC 95 % = 3.6-6.7), Beck¹³ en Estados Unidos (RR = 2.7, IC = 3-31) y menor que lo señalado por Suara¹⁴ en Estados Unidos (RM = 21, IC 95 % = 5.5-77.2). Debido a que en nuestro hospital, la alimentación parenteral es preparada y manejada con riguroso control de calidad, el riesgo incrementado pudo estar asociado con el manejo de las líneas vasculares.

Otro factor de riesgo fue el peso menor de 1000 g o tener menos de 30 semanas de gestación. Esto podría estar condicionado por la inmadurez inmunológica debida a la reducción de la reserva de precursores de granulocitos en la médula ósea, reducción de la actividad del complemento sérico, disminución de la habilidad para producir anticuerpos contra antígenos polisacáridicos e incremento en el porcentaje de linfocitos T y células de superficie antigénica y fenotípicamente ineficaces.

La edad gestacional < 30 semanas se asoció más de cuatro veces con el riesgo de sepsis (4.54, IC = 1.61-12.81), mayor que lo observado por Makhoul⁹ en Israel (RM = 1.21, IC = 1.17-1.25), Suara¹⁴ en Estados Unidos (RM = 3, IC = 1.5-6.1), y Fanaroff¹⁵ en Estados Unidos (RM = 0.86, IC = 0.80-0.92). La asociación de peso < 1000 g con sepsis neonatal nosocomial en esta investigación (RM = 7.33, IC = 2.94-16.5) fue menor a la informada por Moro⁵ (RM = 8.42, IC = 5.23-13.6) y mayor a lo señalado por Carrieri⁶ en Italia (RR = 3.79, IC = 1.09-16.5) y Suara¹⁴ (RM = 4.1, IC = 2.2-7.5). Este incremento en el riesgo de sepsis nosocomial se asocia a un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y a los factores inmunológicos propios de pacientes con esa edad gestacional.

La intubación endotraqueal con ventilación mecánica por más de siete días se asoció con casi siete veces más la frecuencia de sepsis neonatal (RM = 6.98, IC = 2.94-16.57), siendo menor a la descrita por Suara¹⁴ (RM = 17.2, IC = 7.4-40.1) y mayor a la informada por Kawagoe⁴ en Brasil (HR = 2.43, IC = 1.67-3.53), Moro⁵ (RM = 5.1, IC = 3.9-6.8), Makhoul⁹ (RM = 1.69, IC = 1.37-2.08), Stoll¹¹ en Estados Unidos (RM = 1.52, IC = 1.31-1.78) y Beck-Sague¹³ en Estados Unidos (RR = 3.7, IC = 1.9-7.2). Esta asociación está relacionada con el incremento del riesgo asociado a la duración de la intubación que facilita la colonización y subsecuente infección asociada al procedimiento.

Ramírez-Valdivia JM
et al.
Sepsis neonatal
nosocomial

Cuadro I
Factores de riesgo, razón de momios, intervalo de confianza entre casos con sepsis neonatal nosocomial y controles

Factor de riesgo	Casos	Controles	RM	IC 95 %	p
Nutrición parenteral	28/38	11/76 (74 %)	16.54 (14 %)	6.30-43.39	< 0.001
Peso menor de 1000 g	11/38	4/76 (29 %)	7.33 (5 %)	2.15-25.01	< 0.001
Ventilación endotraqueal prolongada	26/38 (68 %)	18/76 (23 %)	6.98	2.94-16.57	< 0.001
Cateterismo	31/38 (82 %)	30/76 (40 %)	6.79	2.65-17.39	< 0.001
Prematurez extrema (< 30 semanas)	12/38 (31 %)	7/76 (9 %)	4.54	1.61-12.81	< 0.01
Peso menor de 1500 g	19/38 (50 %)	30/76 (39 %)	1.53	0.70-3.36	0.29
Sexo masculino	23/38	38/76 (60 %)	1.53 (50 %)	0.69-3.38	0.29
Prematurez (< 34 semanas)	20/38 (52 %)	36/76 (47 %)	1.23	0.56-2.69	0.59

Los catéteres vasculares son elementos indispensables en la atención del neonato en situación crítica, sin embargo, su utilización se acompaña de complicaciones relacionadas con la ruptura de las barreras naturales y la entrada de gérmenes intrahospitalarios resistentes a diversos antimicrobianos. La contribución del catéter vascular en la aparición de sepsis neonatal nosocomial es difícil de cuantificar debido a la concurrencia de factores de riesgo como nutrición parenteral y ventilación mecánica, entre otros.

El cateterismo vascular en este trabajo se asoció con más de seis veces la frecuencia de sepsis neonatal (RM = 6.79, IC = 2.65-17), menor a la informada por Moro⁵ (RM = 21.2, IC = 10.6-42.2),

Suara¹⁴ (RM = 41.9, IC = 5.5-320), Beck-Sague¹³ (RR = 9.7, IC = 3-31), y mayor a la de Kawagoe⁴ (HR = 1.70, IC = 1.21-2.41).

Fanaroff¹⁵ encontró que el sexo masculino es factor de riesgo para sepsis neonatal nosocomial (RM = 1.48, IC = 1.17-1.88), sin embargo, en esta investigación no ocurrió así (RM = 1.53, IC = 0.69-3.38) como también lo informo Stoll¹¹ (RM = 1.07, IC = 0.96-1.21).

Por lo anterior se puede concluir que de manera similar a otros informes de la literatura mundial, la nutrición parenteral total, un peso menor de 1000 g, ser menor de 30 semanas de gestación, el cateterismo vascular y la intubación endotraqueal con ventilación mecánica por más de siete días, se asocian con mayor frecuencia de sepsis neonatal nosocomial.

Agradecimientos

La investigación fue aprobada por lo comités de investigación y ética del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" con registro 469/04.

Referencias

1. Klein J, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JR, Klein JO editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Fifth edition. Philadelphia PA: WB Saunders; 2001. p. 943-948.
2. Klaus F. Care of the high-risk neonate. Sixth edition. Philadelphia PA: WB Saunders; 2001.
3. Hudome SM, Fisher MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(3):303-307.
4. Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001;29(2):109-114.
5. Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996;155(4):315-322.
6. Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):599-609.
7. Josephson A, Karanfil L, Alonso H, Watson A, Blight J. Risk-specific nosocomial infection rates. *Am J Med* 1991;91(3B):131S-137S.
8. Philip AG. Detection of neonatal sepsis of late onset. *JAMA* 1982;247(4):489-492.
9. Makhoul IR, 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;109(1):34-39.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):285-291.
11. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-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(1):63-71.
12. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98(3 Pt 1): 357-361.
13. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(12):1110-1116.
14. Suara RO, Young M, Reeves I. Risk factors for nosocomial infection in a high-risk nursery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(4):250-251.
15. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):593-598.