



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE MEDICINA ALBERTO HURTADO

TITULO: Factores de Riesgo asociados a mortalidad por sepsis neonatal tardía en recién nacidos de muy bajo peso al nacer del Hospital Cayetano Heredia de

Lima – Perú

TITLE: Risk factors associated to mortality due to late neonatal sepsis in very-low birth weight newborns in Cayetano Heredia National Hospital

AUTORES: Ortiz Quispe Liz Xiomara, Villa Castillo Luz Estefanía

ASESORE(S): Dra. Verónica Webb, Dr. César Loza

INTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ: Hospital Cayetano Heredia (HCH)

FEBRERO 2017

RESUMEN

Introducción: Los RNMBPN poseen las tasas más elevadas de morbi-mortalidad por sepsis, en Perú no existe información publicada sobre esta patología en este grupo etario. **Objetivos:**

Evaluar la asociación entre los factores de riesgo y mortalidad por sepsis tardía en RNMBPN

Material y Métodos: Cohorte retrospectiva, población de estudio: RNMBPN con sepsis tardía confirmada, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se usó regresión de

Cox para hallar el HR de las variables independientes. **Resultados:** Población: 185 pacientes,

57% varones y 43% mujeres, EG media $29 \pm 2,6$ ss, peso promedio $1016,3 \pm 234,05$ gr. Tasa

de mortalidad general: 36,26%, de los cuales el 61.6% por sepsis. Tasa de letalidad por sepsis

tardía 329 por mil RNMBPN. Los principales patógenos aislados: *S. epidermidis* (27,03%),

Klebsiella sp (22,16%), *Candida sp.* (9.19%). Los factores de riesgo con asociación a

mortalidad encontrados fueron: uso de CVC [HR=1,65 (IC95%:1,04-2,61); p=0,031], uso de

ventilación mecánica invasiva [HR=14.3 (IC95%: 1,98-102,89); p=0,008], tiempo de uso de

CAU [HR=1,17 (IC95% 1,08-1,28); p=0,00;] y tiempo de uso de CVU [HR=1,18 (IC:1,07-

1,29); p=0,00]. En el análisis multivariado los factores predictores de sobrevida fueron: peso

al nacer [HR: 0,99 (IC95%: 0,99 – 0,99)] y tiempo de uso de CPAP [HR: 0,73 (IC95% 0,67–

0,80)]. **Conclusiones:** Los factores asociados a mortalidad y sobrevida hallados en el estudio

son similares a los reportados según literatura mundial, es importante actuar frente sobre estos

y así contribuir a la menor mortalidad.

PALABRAS CLAVE: recién nacido, muy bajo peso al nacer, sepsis tardía.

ABSTRACT

Introduction: Newborns with VLBW have the highest rates of morbidity and mortality due to sepsis, in Peru there is no published information on this pathology in this age group.

Objectives: To assess the association between late-onset sepsis risk factors and mortality in newborns with VLBW. **Material and Methods:** Retrospective cohort, study population: newborns with VLBW with confirmed late-onset sepsis, who met the inclusion and exclusion criteria. Cox logistic regression was used to find the HR of the independent variables.

Results: Population: 185 patients, 57% male and 43% female, mean GA 29 ± 2.6 ss, mean weight 1016.3 ± 234.05 g. Overall mortality rate: 36.26%, of which 61.6% due to sepsis. Late-onset sepsis lethality rate, 329 per thousand newborns with VLBW. The main isolated pathogens: *S. epidermidis* (27.03%), *Klebsiella sp* (22.16%), *Candida sp.*(9.19%). The risk factors associated with mortality were: CVC use [HR =1.65 (95% CI: 1.04-2.61); P = 0.031], use of invasive mechanical ventilation [HR = 14.3 (95% CI: 1.98-102.89); P = 0.008], CAU use time [HR = 1.17 (95% CI 1.08-1.28); P = 0.00] and time of CVU use [HR = 1.18 (CI: 1.07-1.29); P = 0.00]. **Conclusions:** Factors associated with mortality due to sepsis in the population studied are similar to those reported in the literature, It is important to act on these and thus contribute to the reduction of mortality

KEY WORDS: newborn, very-low-birth-weight, late-onset sepsis.

INTRODUCCIÓN

La edad neonatal es uno de los períodos más vulnerables de la vida humana. El 2015 la Organización mundial de la salud reportó que el 45% de las muertes en menores de 5 años se dieron en neonatos (1). En Perú la tasa de mortalidad neonatal (TMN) representa el 52.9% de la tasa de mortalidad infantil (TMI), la primera permanece estacionaria a comparación de la disminución de 33% a 17% de la TMI para el 2014 (2), así mismo el Ministerio de salud del Perú señala que la prematuridad, bajo peso al nacer y sepsis neonatal son unas de las principales causas de años de vida saludable perdidos para la población de 0 a 4 años (3). Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de muerte sobre todo en países en desarrollo (4, 5, 6). Los RNMBPN (recién nacidos de muy bajo peso al nacer) a pesar de ser una población minoritaria tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, debido a la inmadurez de su sistema inmune, la exposición a procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, por lo que requieren cuidados especializados de alto costo económico-social a corto y largo plazo (7, 8) Diversos estudios reportan que la aparición de sepsis tardía se relaciona con factores de riesgo propios del RN (Recién nacido) como EG (Edad gestacional), bajo peso al nacer, así como el uso de medidas invasivas ya sean catéteres o ventilación mecánica (8-11).

En el 2002 la red Neocosur reporta la sepsis como principal causa de muerte en RNMBPN (13). En Perú el 2002 Un Jan et al (14) reportó una prevalencia de 53,7% de sepsis temprana y tardía en una UCIN de Lima. Otro estudio no publicado realizado en el 2005 en la UCIN (Unidad de cuidados intensivos neonatales) del HCH (Hospital Cayetano Heredia) en una población pequeña, encontró una prevalencia de sepsis tardía de 32.56%, con una mortalidad por sepsis de 17,4%, además halló asociación entre: tiempo de ventilación mecánica, tiempo de uso de Cpap (por sus siglas en inglés: Presión positiva continua aen la via aérea), uso de catéteres centrales y periféricos con mortalidad por sepsis. (16).

Hasta la fecha los trabajos realizados a nivel nacional sobre sepsis tardía en RNMBPN son de pequeño tamaño muestral y con poco tiempo de estudio, esto sumado a las diferencias existentes entre cada UCIN en relación a infraestructura, recursos y políticas de prevención de infecciones intrahospitalarias, dificulta la extrapolación de la información hallada a nuestro medio.

El objetivo general del estudio fue evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad por sepsis tardía en RNMBPN y así contribuir a un mejor entendimiento de los factores que afectan a esta población.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio tipo cohorte retrospectiva, se realizó muestreo por conveniencia no probabilístico de la base de datos, siendo la población blanco los RNMBPN, la población accesible los RNMBPN registrados en la base de datos del servicio de neonatología del HCH. La muestra de estudio: RNMBPN con sepsis tardía, nacidos en HCH entre enero 2003- diciembre 2014, que cumplieron los criterios de inclusión: diagnóstico confirmado de sepsis tardía por un hemocultivo positivo más signos clínicos de sepsis evaluados según criterio clínico (8), y exclusión: aquellos con información registrada incompleta, recién nacidos con malformaciones congénitas incompatibles con la vida y aquellos en los que se obtuvieran gérmenes conocidos contaminantes como *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Penicillium* o *Diphtheroides* (8). Se obtuvo 185 pacientes quienes fueron registrados en la ficha de recolección de datos de Excell para su edición y validación (Anexo N°01). El tamaño mínimo muestral se calculó usando Epiinfo 7TM y STATA 14, considerando $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$ y una potencia de 0,80, obteniéndose N: 110 (Anexo N°02). La unidad de análisis fue el RNMBPN con diagnóstico de sepsis tardía. Se usó STATA 14TM para efectuar el análisis estadístico. Se describió las características clínicas y demográficas para vivos y fallecidos, la tasa de mortalidad bruta y letalidad ajustada por mil. Para el análisis bivariado la variable desenlace fue estado vital (fallecidos o vivos) y como variables de exposición se estudió los factores asociados a sepsis tardía encontrados en la literatura: EG, *peso al nacer*, *uso de CAU (catéter arterial umbilical)*, *CVU (catéter venoso umbilical)*, *PICC (catéter central de inserción periférica)*, *uso de ventilación mecánica*, *de CPAP*, *tiempo de uso de CAU*, *CVU*, *PICC*, *CVC (catéter venoso central)* y *tiempo de uso de ventilación mecánica*. No se contempló covariables. Se usó regresión logística de Cox para hallar el HR (Hazard Ratio) de las variables de exposición. Se realizó un análisis de sobrevida con las curvas y tablas de Kaplan Meier para la población general y se formuló un modelo predictivo para evaluar que variables

se asocian con la sobrevivencia a través de un modelo multivariado de Regresión de Cox. No se requirió consentimiento informado ya que se recolectó la información de una fuente de datos secundaria, el protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y HCH.

RESULTADOS

La base cuenta con 273 pacientes RNMBPN registrados entre enero 2003- diciembre 2014, como población general, de los cuales 185 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se estudió una población de 185 pacientes, 105(57%) varones y 80(43%) mujeres, con edad gestacional promedio: $29 \pm 2,6$ días (mediana 29semanas), peso promedio $1016,3 \pm 234,05$ gr (mediana 1000gr), estancia hospitalaria promedio $53 \pm 41,95$ días (mediana 44días). Fallecieron 85 pacientes, sobrevivieron 88 y fueron trasladados a otro centros 12. Las principales causas de muerte en RNMBPN con sepsis tardía: Sepsis 61(71,7%), complicaciones respiratorias: 13(15,29%) entre otros (Gráfico N°1). Se halló que 116(63,2%) pacientes presentaron 1 episodio de sepsis confirmada, 54(29,19%) 2 episodios, 13(7,03%) 3 episodios y 1(0,54%) 4 episodios. Los patógenos aislados según frecuencia fueron: S. epidermidis: 55(27,03%), Klebsiella sp 44 (22,16%), Candida sp: 17(9,19%), E. coli: 14(7,57%), Pseudomona sp. 13(7,03%), Enterococo sp. 9(4,86%), Serratia sp. 8(4,32%), entre otros (Gráfico N°2). La mortalidad por gram positivos y gram negativos fue 27,1% y 39,2% respectivamente, no existiendo diferencia significativa entre estas ($p=0,1496$) (Gráfico N°3). Las medidas invasivas usadas fueron: CAU 146(78,9%), CVU 162(87,57%), PICC 104(56,22%), CVC 43(23,24%) y CPAP 142(76,76%).

En la población de RNMBPN total, se calculó la tasa de mortalidad general siendo 36,26% (IC95%: 30,55-42,27) y la tasa de mortalidad específica por sepsis fue 22,34%, esta representa el 61,6% de todas las muertes en la población general. La tasa de letalidad por sepsis tardía 32,9% (IC 26,25-40,25%); el valor anterior representa el promedio de la cohorte en 12 años, se calculó el número de muertes por sepsis en nuestra población de estudio por periodos de tres años para ver la evolución de este valor (ver gráfico N°4) encontrando una disminución que va desde 45% en el periodo 2002- 2005 hasta 25% en los años 2012-2014.

En las tablas N°1-2 se aprecia el análisis bivariado, encontrándose que las variables relacionadas con la probabilidad de sobrevivida, que actuaron como factores protectores fueron: el uso de PICC [HR=0,49 (IC: 0,03-0,75); p=0,001], uso de CPAP [HR=0,21 (IC: 0,13-0,339); p=0,001], la edad gestacional [HR=0,87 (IC de 0,84-0,94); p= 0,001], el peso al nacer [HR= 0,99 (IC: 0,998-0,999); p=0,049], los días de uso de PICC [HR=0,97 (IC:0,95-0,99); p=0,019], los días de uso de CPAP [HR=0,78 (IC <0,72-0,84); p=0.00], y aquellas que actuaron como factores de riesgo, es decir se asociaron a mayor mortalidad: uso de CVC [HR=1,65 (IC:1,04-2,61); p=0,031], el uso de ventilación mecánica invasiva [HR=14.3 (IC: 1,98-102,89); p=0,008], los días de uso de catéter arterial umbilical [HR=1,17 (IC 1,08-1,28); p=0,00;] y horas de uso de catéter venoso umbilical [HR=1,18 (IC:1,07-1,29); p=0,00]. Las siguientes variables no estuvieron relacionadas con la probabilidad de sobrevivida: horas de uso de CVC, género, peso categorizado, uso de CAU, uso de CVU, uso de ventilación de alta frecuencia.

En la figura N°1 se muestra la tasa de sobrevivida general, se observa una pendiente marcada alrededor de los 40 días de vida, luego la pendiente se estabiliza hasta los 100 días de seguimiento. En la tabla N°3 de sobrevivida general se observa que a los 3 días de vida de la población, la tasa de sobrevivida de pacientes con sepsis tardía es de 99.56% (IC95% 0,9623-0,9992), a los 7 días es 87.03% (IC95% 0,8127-0,9111) y a los 28 días es 63.16% (IC95% 0,5576-0,6966).

Para construir un modelo predictivo para predecir la probabilidad de sobrevivir en el seguimiento de los RNMBPN con sepsis tardía se usó un modelo de Regresión de Cox. En el análisis multivariado los factores predictores de sobrevivida fueron: peso al nacer [HR: 0,99 (IC95%: 0,99 – 0,99)] y tiempo de uso de CPAP [HR: 0,73 (IC95% 0,67–0,80)] (Tabla N°4)

DISCUSIÓN

En un estudio multicéntrico realizado en EEUU el 2002 por la red de investigación neonatal NICHD se reportó en los RNMBPN una mortalidad general de 10%(9), en Latinoamérica el grupo Neocosur reportó 27%(14), en el estudio se encontró 36,6% de mortalidad general, cifra por encima de lo descrito en artículos internacionales, pero similar a lo reportado por Un Jan y colaboradores el 2005 en una UCIN del Seguro Social en Lima (14). La prevalencia mundial de sepsis tardía varía entre 21% en EEUU (9) y 24-58% en algunos países de Latinoamérica (11, 13), a nivel nacional un estudio previo con poca población realizado en la UCIN-HCH encontró 32,56% de prevalencia (15), en el estudio realizado la prevalencia alcanza el 67,7% valor mucho mayor a lo reportado, sin embargo se debe considerar que los datos de estudios multicéntricos revelan promedios de las tasas de cada UCIN participante y estas varían significativamente entre cada centro. Esto se explicaría por las diferencias existentes en infraestructura, recursos disponibles, políticas de prevención de transmisión de infecciones intrahospitalarias, manejo y cuidado los dispositivos invasivos propias de cada centro.

Se encontró una letalidad por sepsis tardía de 32.9% para RNMBPN, menor a la reportada por Un Jan et al (38,5% RNMBPN) (14), sin embargo esta cifra representa el doble de la encontrada en EEUU (9). Vemos que la población de RNMBPN en nuestro estudio tiene el doble de riesgo de fallecer por sepsis que en EEUU. Estos datos han sido calculados en base a los 12 años de seguimiento, sin embargo en el Gráfico Nro. 4 se observa la tasa de letalidad por sepsis ha disminuido en el tiempo, iniciando con 45% en el periodo 2002- 2005 hasta 25% en los años 2012-2014. Este cambio podría deberse a las mejoras en cuanto a recursos y técnicas de prevención de infecciones intrahospitalarias de la UCIN en mención.

El estafilococo epidermidis fue el principal patógeno aislado con 27% de casos, similar a otros trabajos realizados en EEUU y Latinoamérica (8, 9, 14) donde la prevalencia varía entre 22-55%. Cabe resaltar que en la base de datos se registró al patógeno aislado en el primer hemocultivo positivo tomado en la presencia de signos clínicos de infección, disminuyendo así la posibilidad de registro de patógenos contaminantes, no obstante los criterios clínicos de infección fueron decididos por el médico especialista a cargo del registro, no siendo la misma persona durante el tiempo de recolección, pudiendo existir un sesgo interobservador. Así mismo se encontró una alta proporción de gram negativos 45% a comparación del 32% (9, 20) reportado en la literatura americana y del 41% reportado por NEOCOSUR (14). Está descrito que la transmisión intrahospitalaria de gram negativos ocurre por manipulación del personal de salud, colonización de mucosas y contaminación de dispositivos (8, 21, 22). La alta prevalencia de gram negativos podría deberse a posibles deficiencias en las medidas de bioseguridad y el hecho de que este estudio se realizó en un hospital docente donde encontramos personal médico en entrenamiento, quienes participan del manejo diagnóstico y terapéutico (21). Obtuvimos que los factores asociados a mortalidad en este estudio fueron: uso de CVC, tiempo de uso de CAU, tiempo de uso de CVU y uso de ventilación mecánica invasiva. Stoll et al (8, 9) encontró que la probabilidad de morir aumenta en 3 a 4 veces a partir de los 22 días de uso de CAU y CVU respectivamente, lo cual concuerda con los resultados del estudio, donde el tiempo de uso estos catéteres es el que se asocia a mortalidad y no la exposición a estos. En las guías clínicas sobre prevención de infecciones intrahospitalarias (22, 23) se menciona como principales causas de infecciones relacionadas a catéteres centrales, la pobre técnica de inserción y el cuidado que se le da al dispositivo posteriormente, bajo estas pautas se recomendaría evaluar el cumplimiento de los lineamientos propuestos en dichas guías. Así mismo, el uso de ventilación mecánica estuvo asociado a mayor mortalidad por sepsis. Se ha descrito que las infecciones asociadas a

ventilador son causadas principalmente por patógenos gram negativos: (*Klebsiella* sp, *Pseudomona* sp, *Acinetobacter* sp.)(24), los cuales en nuestro estudio presentaron altos porcentajes de mortalidad, que podría explicarse por la letalidad propia de estos patógenos (Gráfico N°5).

Algunos de los factores de riesgo de mortalidad más ampliamente estudiados son el peso al nacer y edad gestacional. En el modelo multivariado de sobrevida, se encontró que: A mayor peso al nacer, y tiempo de uso de Cpap, existe una disminución de probabilidad de fallecer por sepsis. Es conocido que el peso al nacer es una característica no modificable que confiere de manera directa mayor madurez física e inmunológica, lo cual los protege de las infecciones perinatales entre estas la sepsis (8, 25) Por otro lado el uso de Cpap es una variable modificable, dependiente de varios factores (26), actuaría como factor protector al reducir la necesidad de ventilación mecánica en el futuro lo cual conllevaría a una disminución de las complicaciones infecciosas (24), esta relación tendría además una explicación plausible que va en relación a que niños con estado de salud necesitan medidas menos invasivas y poseen un mejor pronóstico de vida. En la curva de sobrevida se aprecia que en los primeros 28 días de vida muere el 36,84% de la población, estabilizándose la pendiente a partir de los 40 días de vida. Este curva nos permite conocer el periodo en el cual ocurre el mayor número de muertes y de esta forma dirigir los cuidados necesarios para prevenir el desenlace.

Se recomienda realizar un estudio multicéntrico prospectivo sobre el tema en las diferentes UCIN a nivel nacional, para evaluar mejor las características epidemiológicas, clínicas y los factores asociados a mortalidad en los diferentes escenarios, que nos permita ver las similitudes y deficiencias para enfocar mejor los cuidados, así mismo consideramos que la toma de dos hemocultivo seriados a los pacientes con signos clínicos de infección, disminuiría el posible registro de patógenos contaminantes.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Neonatal mortality. (2017). World Health Organization. [Actuizado el 16 Feb 2017]. [Citado el 18 Feb. 2017]. Disponible en at: http://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal/en/index1.html
2. Dirección general de epidemiología. Mortalidad neonatal en el Perú y sus departamentos. 2013. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/Mortalidad_neonatal11_12.p
3. Ministerio de Salud, Dirección general de epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú - Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. MINSA 2014. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
4. UNICEF. Neonatal Mortality: Report 2015. UNICEF DATA. [Actualizado el 14 feb 2017] [Citado el 18 Feb 2017]. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>
5. Hoyos O, Suarez G, Massaro C, Ortiz M, Aguirre C, Uribe M. [Bloodstream infection in a neonatology unit of Medellin-Colombia, 2008-2009]. Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología. 2010;27(6):491-8.
6. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2011;96(1):F9-f14.
7. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatric clinics of North America. 2013;60(2):367-89.
8. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. Seminars in perinatology. 2003;27(4):293-301.

9. 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):285-91.
10. Távora A, Castro A, Militão M, Girão J, Ribeiro K,. Risk factors for nosocomial infection in a Brazilian NICU. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008;12:75-9.
11. Cárdenas González L, Méndez Alarcón L. Morbilidad y mortalidad del recién nacido pretérmino menor de 1 500 gramos. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012;84:47-57.
12. Tavošnanskaa J. CI, Fariñac D. et al. Morbidity and mortality in very low birth weight infants assisted in public hospitals located in the city of Buenos Aires. *Arch argent pediatr*. 2012;110(5).
13. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2002;22(1):2-7.
14. Un Jan R., Hernandez H., Loza C et al. Supervivencia del recién nacido menor de 1500 gr. y factores que lo afectan en el servicio de Neonatología de Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- años 2000-2002. *Revista peruana de pediatría*. 2005.
15. Lizama O., Rivera F., Webb V. Aspectos epidemiológicos de sepsis neonatal tardía confirmada en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Junio 2005 - Junio 2006. [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. 2007
16. Lohmann Gandini-Billinghurst, P. ; Rodríguez Espinoza, M. ; Webb Linares, V. ; Rospigliosi López, M. Mortalidad en recién nacidos de extremo bajo peso al nacer en la Unidad de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre Enero 2000 y Diciembre 2004 Rev. m.d. hered; 17(3): 141-147, jul.-sept. 2006.
17. Shimabuku R., Velásquez P., Yabar J. et al. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones neonatales. *An. Fac. Med*. 2004. Vol. 65, n. 1

18. Oliveros MA., Chirinos JM., Costa R. et al. El recién nacido de muy bajo peso: proyecto multicéntrico. *Diagnóstico Peru* ;44(2):54-59. 2005
19. Guevara W. Antibioticoterapia en sepsis neonatal en la UCI del Hospital Daniel Alcides Carrión del 1 de Enero al 31 de Diciembre del 2010. [Tesis especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2012
20. Imad R. Makhoul, Polo Sujov, Tatiana Smolkin, Ayala Lusky. Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey. *Pediatrics* Jan 2002, 109 (1) 34-39
21. Anton Y. Peleg, M.B., B.S., M.P.H., and David C. Hooper, M.D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362:1804-1813. 2010
22. Polin R., Denson S, Brady T. Strategies for prevention of Health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1085-93. 2012
23. Naomi P. O'Grady, Mary Alexander, Lillian A. Burns, E. Patchen Dellinger, Jeffrey Garland, Stephen O. Heard, Pamela A. Lipsett, Henry Masur, Leonard A. Mermel, Michele L. Pearson, Issam I. Raad, Adrienne G. Randolph, Mark E. Rupp, Sanjay Saint, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (Appendix 1); Summary of Recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (9): 1087-1099. doi: 10.1093/cid/cir138
24. Zhang DS, Chen C, Zhou w. et al. The risk factors of ventilator-associated pneumonia in newborn and the changes of isolated pathogens. *Sichuan Da Xue*. 2013 Jul;44(4):584-7
25. Chaves Ribeiro Iara, Costa Aguiar Beatriz Gerbassi. Factores intrínsecos predisponentes a infección hospitalaria y a óbito neonatal. *Enferm. glob.* [Internet]. 2013 Abr [citado 2017 Feb 16] ; 12(30): 1-8.
26. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care*. 2003;48(4):426-39; discussion 39-41

GRAFICO N° 1. Frecuencia de causas de muerte de los Recién Nacidos de Muy bajo Peso al Nacer con Sepsis en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Periodo 2003 – 2014).

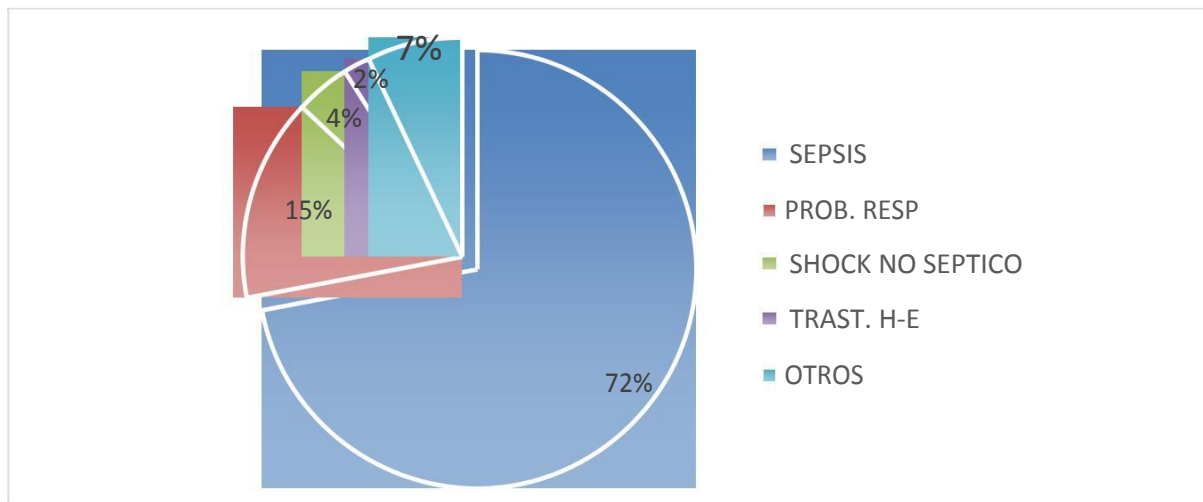


GRAFICO N°2. Frecuencia de patógenos aislados por hemocultivo en el primer episodio de sepsis confirmada en los RNMBPN en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Periodo 2003 – 2014).

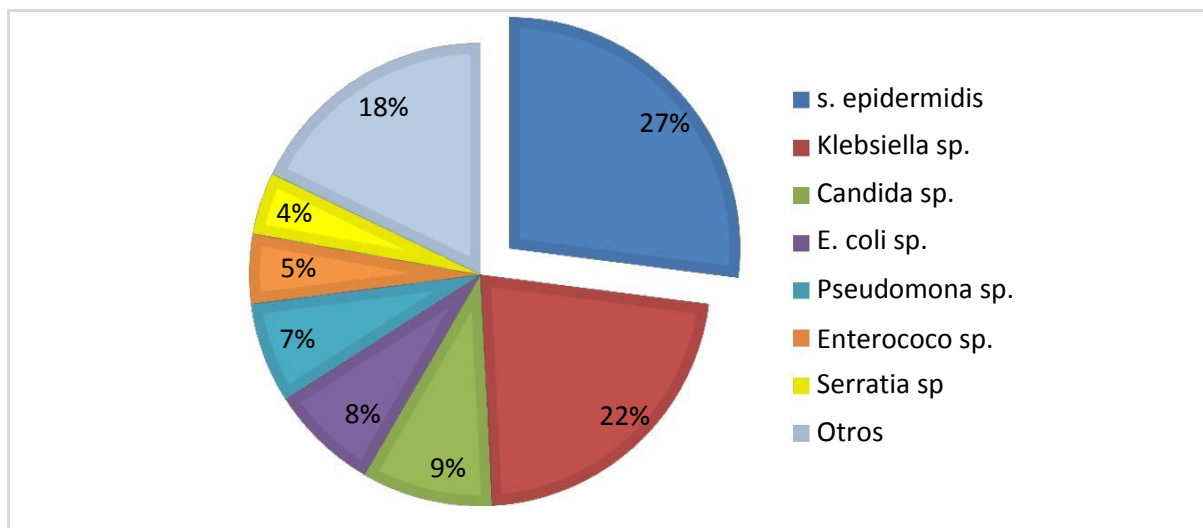


GRÁFICO N°3. Porcentaje de mortalidad según patógenos infectantes en RNMBPN en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Periodo 2003 – 2014).

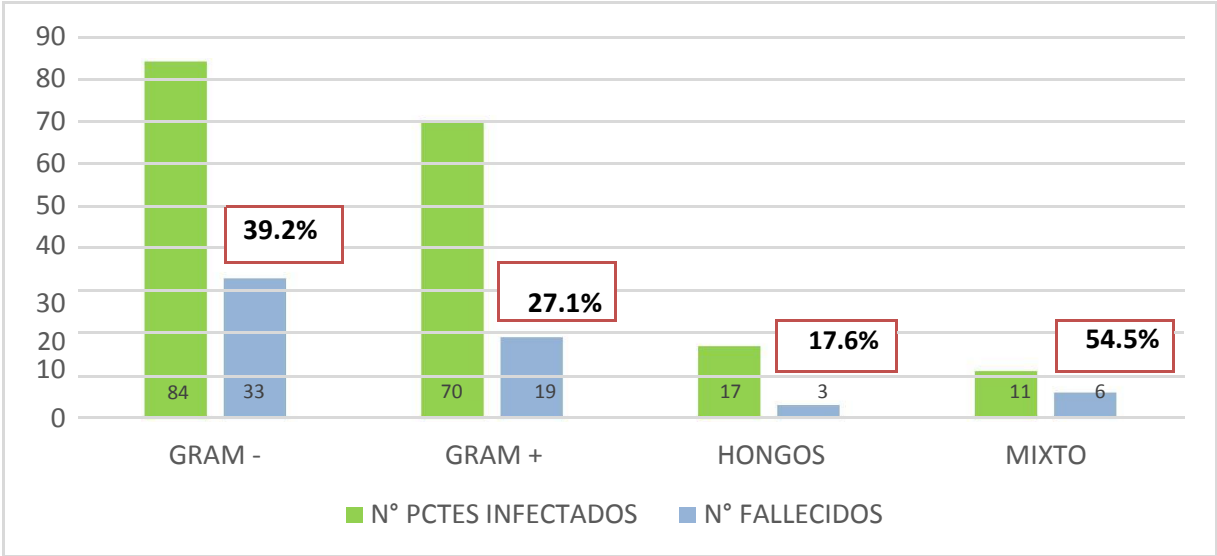


GRÁFICO N° 4. Variación de la tasa de letalidad en el tiempo de los RNMBPN con diagnóstico confirmado de sepsis en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Periodo 2003 – 2014).

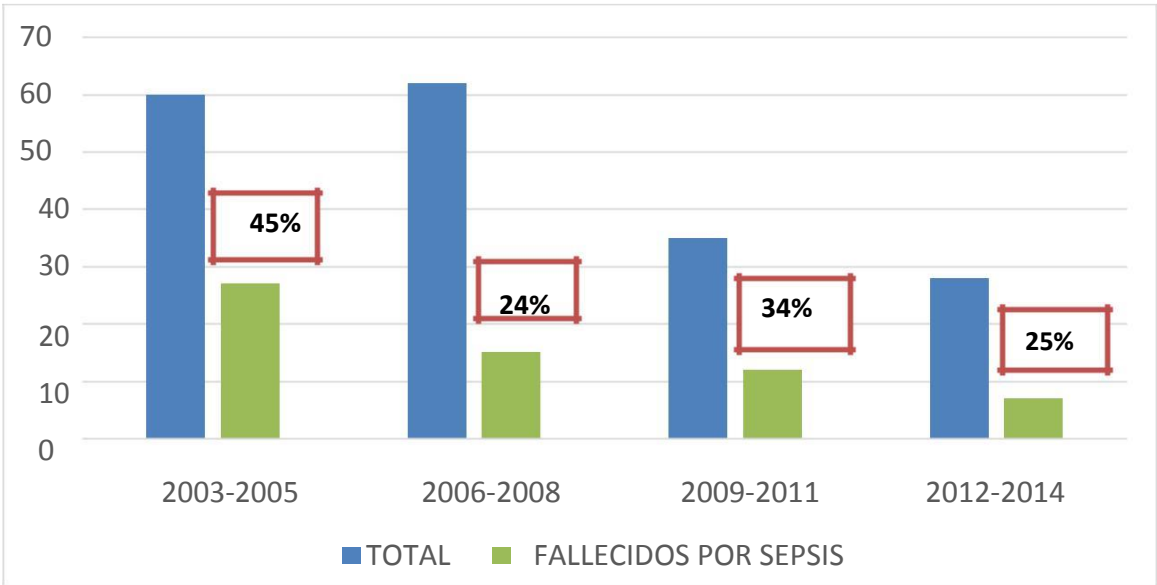


GRÁFICO N° 5. Porcentaje de fallecidos según patógeno infectante en RNMBPN en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Periodo 2003 – 2014).

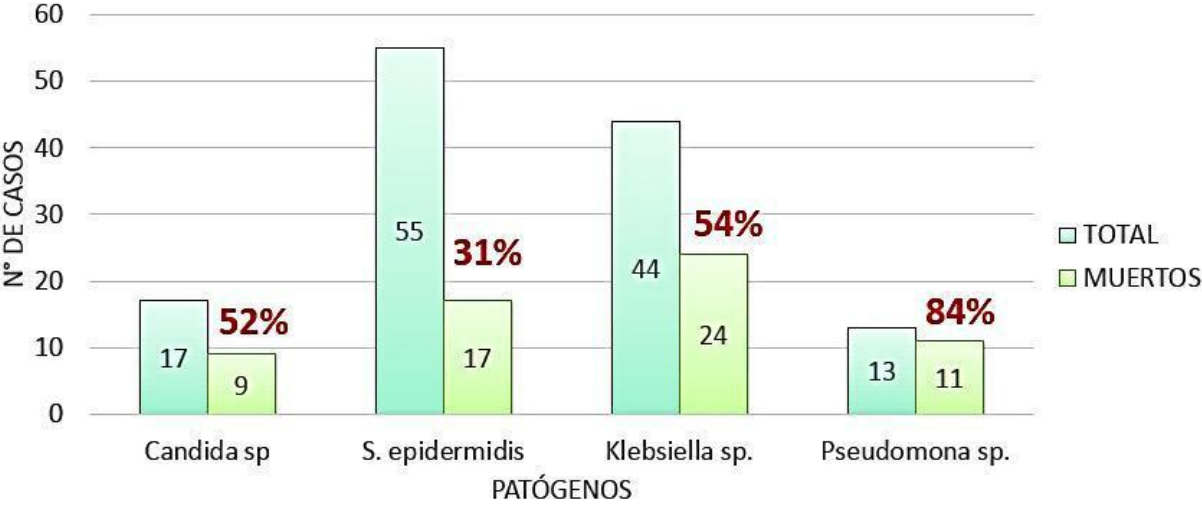


TABLA N°1. Variables continuas asociados a la mortalidad por Sepsis en RNMBPN en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Variable continua	Dist. normal	Vivos		Muertos		Análisis bivariado P<0 .05	HR	IC	P<0.05
		Media	DS	Media	DS				
EG	SI	29.72	2.63	28.2	2.52	0	0.87	0.80-0.94	0.001
PESO	SI	1057.33	227.02	968.23	234.3	0.0048	0.99	0.998-0.999	0.049
CAU días		2.42	2.04	3.83	2.46	1	1.17	1.08-1.28	0,000
CVU horas		3.11	2.14	4.36	2.3	0.99	1.18	1.07-1.29	0,000
PICC días	No	10.7	13.61	8.02	15.45	0.011	0.97	0.958-0.996	0.019
CVC horas	No	1.36	3.43	2.15	4.9	0.027	1.01	0.96-1.057	0.58
CPAP días	No	11.31	11.21	2.08	3.01	0	0.78	0.72-0.84	0,000

TABLA N°2. Variables categóricas asociados a la mortalidad por Sepsis en RNMBPN en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Variables categóricas		VIVOS		MUERTOS		A. bivariado P<0 .05	HR	IC	P<0.05
		N	%	N	%				
GENERO	Mujer	48	61.54	30	55	0.081	1.43	0.92-2.24	0.11
	Hombre	52	48.6	38.5	51.4				
PESOCAT	0(<=1000)	45	47.37	50	52.63	0.061	0.73	0.47-.14	0.17
	1(>1000)	55	61.11	35	38.89				
CAU	0 (NO)	27	69.23	12	30.77	0.032	1.7	0.94-3.19	0.078
	1 (SI)	73	59	73	50				
CVU	0 (NO)	16	69.76	7	30.43	0.11	1.6	0.75-3.5	0.209
	1 (SI)	84	51.85	78	48.15				
PICC	0 (NO)	35	43.21	46	56.79	0.009	0.49	0.31-0.75	0.001
	1 (SI)	65	62.5	39	37.5				
CVC	0 (NO)	84	59.15	58	40.85	0.011	1.65	1.04-2.61	0.031
	1 (SI)	16	37.21	27	62.79				
CPAP	0 (NO)	7	16.28	36	83.72	0	0.21	0.13-0.33	0
	1 (SI)	93	65.49	49	34.51				
VNNI	0 (NO)	96	53.33	84	46.67	0.23	**	-	-
	1 (SI)	4	80	1	20				
VAFO	0 (NO)	94	54.65	78	45.35	0.5	1.13	0.52-2.4	0.755
	1 (SI)	6	46.15	7	53.85				
VINV	0 (NO)	24	96	1	4	0	14.3	1.98-102.89	0.008
	1 (SI)	76	47.5	84	52.5				

**No se realizó el cálculo debido al pequeño tamaño muestral.

FIGURA N°1 Curva de sobrevida general de los Recién Nacidos de Muy Bajo Peso al Nacer con sepsis, en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

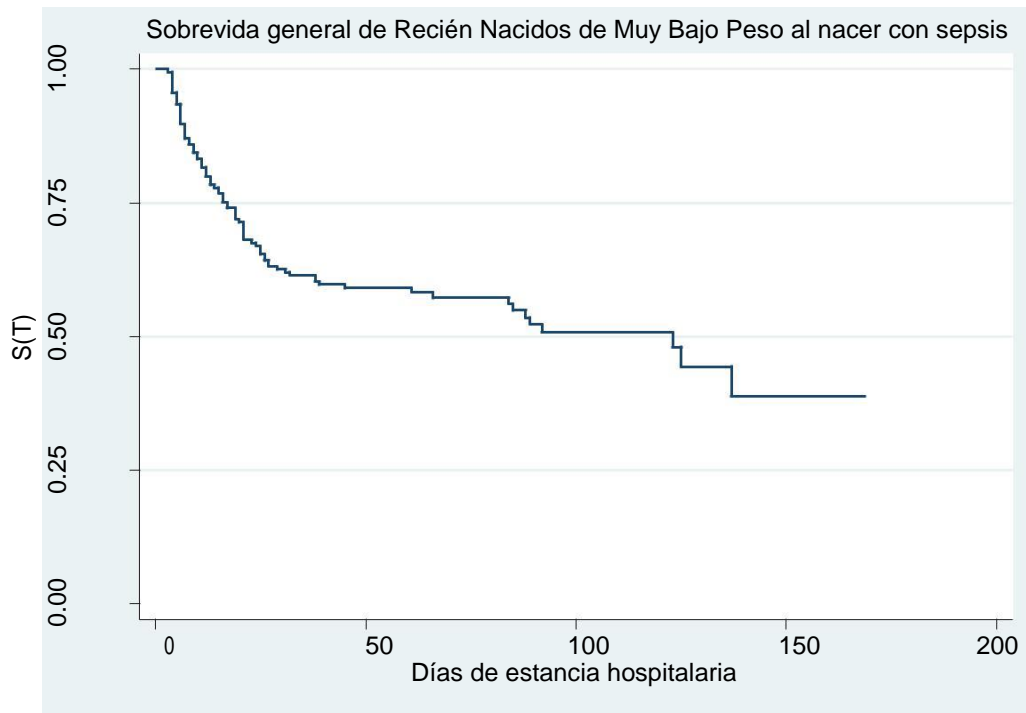


TABLA N°3. Tabla de sobrevida General de Recién Nacidos de Muy Bajo Peso al Nacer con sepsis en el Servicio de Neonatología en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. (Periodo 2003 – 2014)

INTERVALO	RESTANTES	DEATHS	LOST	SOBREVIDA	EE	IC (95%)
3 4	185	1	0	0.9946	0.0054	0.9623-0.9992
7 8	166	5	0	0.8703	0.0247	0.8127-0.9111
28 29	115	0	3	0.6316	0.0355	0.5576-0.6966

TABLA N°4. Variables que predicen en forma independiente la probabilidad de sobrevivir en el tiempo de los RNMBPN con sepsis en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

T	HR	EE	Z	P > Z	IC (95%)
PESO	0.9983	0.0004	-3.48	0.001	0.9973-0.9992
CPAPdías	0.7352	0.0346	-6.52	0	0.6703-0.8064

ANEXOS

ANEXO 01: CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

VARIABLES CATEGÓRICAS

<i>VARIABLE</i>	<i>% fallecidos en expuestos</i>	<i>% fallecidos en No expuestos</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>Poder</i>	<i>N (mín.)</i>	<i>RR</i>
Ventilación mecánica	70%	17%	0.05	0.2	80%	34	4.11
Uso de CPAP	55%	17%	0.05	0.2	80%	58	
Uso de CV	53%	17%	0.05	0.2	80%	64	3.11
Uso de CA	66.60%	17%	0.05	0.2	80%	38	3.9

VARIABLES CONTINUAS

<i>VARIABLE</i>	<i>Media en fallecidos</i>	<i>Media en vivos</i>	α	β	<i>Poder</i>	<i>N (mín.)</i>
Edad gestacional	28	29	0.05	0.2	80%	110
Peso al nacer	997.33	1169.08	0.05	0.2	80%	68
Tiempo de uso de VM	11.2	3.7	0.05	0.2	80%	28
Tiempo de uso de Cpap	2.2	8.77	0.05	0.2	80%	46
Tiempo de uso de CV	4.07	1.62	0.05	0.2	80%	24
Tiempo de uso de CA	3.8	0.92	0.05	0.2	80%	28
Estancia hospitalaria	11.73	52.54	0.05	0.2	80%	8

