



ORIGINAL

Análisis de factores asociados a la mortalidad por sepsis derivada de infecciones relacionadas con dispositivos

Ana Cristina Alba Amarante^a, Arnildo Linck Junior^b,
Rosângela Aparecida Pimenta Ferrari^c, Gilselena Kerbauy Lopes^c
y Jaqueline Dario Capobiango^{b,*}

^a Programa de Posgrado en Fisiopatología Clínica y de Laboratorio, Departamento de Patología, Análisis Clínicos y Toxicológicos, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Londrina, Londrina-Paraná, Brasil

^b Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Londrina, Londrina-Paraná, Brasil

^c Departamento de Enfermería, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Londrina, Londrina-Paraná, Brasil

Recibido el 12 de marzo de 2023; aceptado el 6 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Unidad de terapia
intensiva;
Infección nosocomial;
Neumonía asociada a
ventilador;
Carbapenémicos

Resumen

Introducción: Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) contribuyen a la morbimortalidad y a la diseminación de organismos multirresistentes. Los niños ingresados en la unidad de cuidados intensivos son sometidos a procedimientos invasivos que aumentan su riesgo de desarrollar IRAS y sepsis. El objetivo de este estudio fue analizar los factores asociados a la letalidad por sepsis derivada de IRAS.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles en una unidad de cuidados intensivos pediátricos polivalente de 7 camas de un hospital universitario de tercer nivel. La muestra consistió en 90 niños ingresados entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Los casos se definieron como fallecimientos por sepsis asociada a infecciones asistenciales principales; los controles fueron los pacientes supervivientes que presentaron sepsis asociada a las mismas infecciones.

Resultados: La muerte se asoció a edad menor o igual a 12 meses, presencia de comorbilidad, enfermedad congénita, neumonía recurrente asociada a ventilación mecánica y shock séptico. En el análisis múltiple, la cardiopatía (OR: 12,48; IC 95%: 2,55-60,93; p=0,002), la infección por bacterias resistentes a carbapenémicos (OR: 31,51; IC 95%: 4,01-247,25; p=0,001), el cáncer (OR: 58,23; IC 95%: 4,54-746,27; p=0,002) y el uso de adrenalina (OR: 13,14; IC 95%: 1,35-128,02; p=0,003) siguieron asociados a la muerte.

Conclusiones: La sepsis hospitalaria secundaria a bacterias resistentes a carbapenémicos contribuyó a una elevada tasa de mortalidad. Los niños con cardiopatía o neoplasia o que necesitaron fármacos vasopresores tuvieron peores desenlaces.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaquedc@uel.br (J. Dario Capobiango).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.05.015>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Sepsis;
Intensive care units;
Cross infection;
Ventilator-associated
pneumonia;
Carbapenems

Analysis of factors associated with mortality due to sepsis resulting from device-related infections

Abstract

Introduction: Health care-associated infections (HAIs) contribute to morbidity and mortality and to the dissemination of multidrug-resistant organisms. Children admitted to the intensive care unit undergo invasive procedures that increase their risk of developing HAIs and sepsis. The aim of the study was to analyse factors associated with mortality due to sepsis arising from HAIs.

Patients and methods: We conducted a case-control study in a 7-bed multipurpose paediatric intensive care unit in a tertiary care teaching hospital. The sample consisted of 90 children admitted between January 2014 and December 2018. The case group consisted of patients who died from sepsis associated with the main health care-associated infections; the control group consisted of patients who survived sepsis associated with the same infections.

Results: Death was associated with age less than or equal to 12 months, presence of comorbidity, congenital disease, recurrent ventilator-associated pneumonia and septic shock. In the multiple regression analysis, heart disease (OR: 12.48; 95% CI: 2.55-60.93; $P = .002$), infection by carbapenem-resistant bacteria (OR: 31.51; 95% CI: 4.01-247.25; $P = .001$), cancer (OR: 58.23; 95% CI: 4.54-746.27; $P = .002$), and treatment with adrenaline (OR: 13.14; 95% CI: 1.35-128.02; $P = .003$) continued to be significantly associated with death.

Conclusions: Hospital sepsis secondary to carbapenem-resistant bacteria contributed to a high mortality rate in this cohort. Children with heart disease or neoplasia or who needed vasopressor drugs had poorer outcomes.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) se encuentran entre los eventos adversos más comunes y constituyen un problema de salud pública que contribuye a la morbimortalidad, la duración y el coste de los ingresos hospitalarios y la selección y diseminación de organismos multirresistentes (OMR). Se estima que 7 de cada 100 pacientes hospitalizados desarrollan IRAS en países desarrollados, proporción que aumenta a 10 de cada 100 en países en vías de desarrollo¹. Los costes de hospitalización de pacientes pediátricos que contraen IRAS pueden ser hasta cuatro veces superiores a los de pacientes sin dicha complicación². Las IRAS son más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos (UCIP) que en otros entornos pediátricos. Un estudio multicéntrico europeo en pacientes pediátricos encontró una prevalencia global de IRAS del 4,5% que ascendía al 15,5% en las UCIP³.

Gran parte de las IRAS se relacionan con el uso de dispositivos médicos invasivos, entre las que las más comunes son la bacteriemia relacionada con catéter (BRC), la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y la infección del tracto urinario (ITU) asociada al uso prolongado de sondas urinarias. Los niños ingresados en la UCI son sometidos a procedimientos invasivos, como la intubación traqueal, la inserción de sondas urinarias o catéteres venosos, la aspiración traqueal y procedimientos quirúrgicos, lo que aumenta el riesgo de contraer IRAS y desarrollar sepsis, ambas asociadas a un aumento de la mortalidad^{4,5}. La sepsis es una causa de defunción frecuente en pediatría, especialmente

en países en desarrollo. A pesar de ello, a causa de la inespecificidad clínica en distintos grupos etarios, continúa estando infraestimada^{6,7}. La sepsis hospitalaria, es decir, la sepsis relacionada con la estancia o los procedimientos realizados en el entorno hospitalario, podría ser responsable del 10% al 20% de los casos de sepsis y se asocia a una mortalidad mayor en comparación con la sepsis adquirida en la comunidad⁸.

Un análisis de la mortalidad por sepsis realizado en Brasil en base a datos del Sistema Único de Salud estatal entre 2006 y 2015 encontró una mortalidad media total del 46,3%, con una mortalidad del 64,5% en el entorno de cuidados intensivos y del 13,6% en el grupo de 0 a 17 años de edad⁹.

En consecuencia, se llevó a cabo un estudio con objeto de analizar los factores asociados con la mortalidad por sepsis secundaria a IRAS en pacientes pediátricos ingresados en la UCI de un hospital universitario público en el sur de Brasil.

Materiales y métodos

Estudio de casos y controles mediante la revisión de datos obtenidos de historias clínicas, el servicio de documentación y archivos y los formularios de notificación de IRAS del Comité de Control de Infecciones del hospital universitario afiliado a la Universidad Estatal de Londrina en el estado de Paraná, en el sur de Brasil. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Seres Humanos de la universidad (certificado de aprobación ética n.º 28068119.6.0000.5231; opinión n.º 3 991 033 del 26 de abril de 2020).

La muestra incluyó a todos los pacientes pediátricos de 29 días a 11 años, 11 meses y 29 días de edad ingresados en la UCIP del Hospital Universitario de Londrina entre enero de 2014 y diciembre de 2018 y que desarrollaron bacteriemia, neumonía o ITU asociada a dispositivos invasivos y progresaron a sepsis según el sistema de notificación de IRAS del Comité de Control de Infecciones (CCI) del hospital. Se excluyó a los pacientes que recibían cuidados paliativos.

La UCIP de nuestro hospital es una unidad de referencia de alta complejidad acreditada por el sistema de salud pública de Brasil, que maneja a pacientes de 250 municipalidades de Paraná y 100 municipalidades de otros estados. Durante el periodo de estudio, la UCIP tenía siete camas para pacientes médicos y quirúrgicos y proporcionaba una media de 159,3 días pacientes de cuidados según los cómputos mensuales realizados por el CCI. La definición de caso fue defunción por sepsis asociada a NAV, ITU o BRC; los controles fueron pacientes que desarrollaron sepsis asociada a las mismas infecciones pero no fallecieron.

Las variables independientes fueron el sexo, la edad, la presencia de comorbilidades, el diagnóstico al ingreso, el tipo de IRAS (BRC, NAV o ITU), la presencia de dos o más IRAS, los días de estancia hospitalaria, los días de tratamiento antimicrobiano, la progresión a shock séptico, el uso de catecolaminas vasoconstrictoras (noradrenalina, adrenalina), el nivel sérico de lactato y el nivel de proteína C reactiva.

En lo que respecta al agente etiológico con perfil de resistencia a antimicrobianos, se clasificó a los patógenos como bacilos gramnegativos con resistencia a carbapenémicos (RC) y organismos multirresistentes (OMR, definidos como bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera o cuarta generación, bacilos gramnegativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido y *Staphylococcus* spp. resistente a oxacilina).

La asociación entre la sepsis y la mortalidad se analizó en base a la información recogida en los formularios de notificación de IRAS del CCI del hospital. Para casos en los que hubo más de una infección y progresión a sepsis, la defunción registrada en el historial se atribuyó de acuerdo con la evaluación de la muerte llevada a cabo por el CCI.

Se recogieron datos sobre las pruebas de laboratorio realizadas entre las 24 horas anteriores y las 24 horas posteriores a la detección inicial de la IRAS; cuando se detectó más de una infección se utilizaron los datos correspondientes a la última IRAS detectada. En cuanto a los cultivos de especímenes obtenidos de focos de infección, se consideraron aquellos recogidos en el mismo intervalo temporal.

El equipo médico del CCI del hospital aplicó los criterios de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil para el diagnóstico de IRAS. Los criterios aplicados para el diagnóstico de sepsis y shock séptico fueron los establecidos en las guías del *International Paediatric Sepsis Consensus Conference*¹⁰, mientras que las recomendaciones del *Surviving Sepsis Campaign*¹¹ se utilizaron para guiar el tratamiento. Todos los pacientes recibieron antibioterapia empírica seguida de tratamiento dirigido según el perfil de susceptibilidad antimicrobiana al poco tiempo de obtenerse dichos resultados.

Los datos se introdujeron en hojas de Microsoft Excel y se analizaron con el paquete Statistical Package for the

Social Sciences (SPSS), versión 20.0. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Para evaluar las asociaciones entre las variables categóricas y la mortalidad, se utilizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. La asociación entre variables continuas y mortalidad se analizó mediante regresión logística simple. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple seleccionando aquellas variables con un valor de $p < 0,20$ en el análisis bivariado. El modelo de regresión se ajustó mediante las siguientes pruebas: Omnibus, R^2 de Nagelkerke, prueba de Hosmer-Lemeshow y diagnóstico de residuos. Para construir el modelo se seleccionaron las variables mediante el método de inclusión por pasos (*stepwise forward*). La medida empleada para cuantificar la asociación entre variables fue la *odds ratio* (OR) con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El nivel de significación estadística fue del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

La muestra incluyó 90 niños con IRAS y sepsis, con predominio de pacientes de sexo masculino, menores de 12 meses, con comorbilidades y con diagnóstico de enfermedad infecciosa al ingreso (tabla 1). La mediana de edad fue de 10 meses (RIC: 20,7) y la mediana de estancia en la UCIP fue de 13,5 días (RIC: 20). El 30% de los pacientes desarrollaron infecciones por bacterias resistentes a distintos antibióticos. Prácticamente una cuarta parte (23,3%) desarrollaron shock séptico, y la noradrenalina fue el fármaco vasoactivo utilizado en el 81% de estos casos. La tasa de letalidad de la sepsis nosocomial fue del 22,2%. Se detectaron un total de 114 IRAS, de las que el tipo más frecuente fue la NAV, seguidas de la BRC y las ITU. No se encontró asociación entre el tipo de IRAS y la mortalidad (tabla 1).

La duración de la antibioterapia en días no se asoció con la mortalidad (tabla 2). En cuanto al uso de antibioterapia empírica, la NAV se trató con mayor frecuencia con piperacilina/tazobactam y amikacina (62,3% de los tratamientos), con una duración mediana de 7 días para ambos (RIC: 3). En el tratamiento de la BRC se utilizó la vancomicina en el 43,9% de los casos, con una duración mediana de 10 días (RIC: 7), y para las ITU se utilizó la amikacina en el 62,5% de los casos, con una duración mediana de 7 días (RIC: 3). Los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico en niños con infecciones por microorganismos que resultaron ser RC fueron amikacina en 4 (2 con cepas RC susceptibles a amikacina que sobrevivieron, 1 con una cepa RC susceptible a amikacina que falleció y 1 con una cepa RC que también era resistente a la amikacina, que falleció), carbapenem en 1, cefepima en 1, glicopéptido en 1 y polimixina en 1, todos los cuales ($n = 4$) fallecieron a pesar de haberse ajustado el tratamiento en base a los resultados del antibiograma. En todos los pacientes con infecciones por un organismo RC, el tratamiento empírico se cambió a polimixina, amikacina, tigeciclina o una combinación de ellos en cuanto estuvieron disponibles los resultados del cultivo. Por lo tanto, el tratamiento empírico fue apropiado en 4 pacientes, de los cuales 2 acabaron muriendo, e inapropiado en 4 pacientes, que fallecieron todos.

Tabla 1 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con sepsis nosocomial y su asociación con la mortalidad

Características epidemiológicas y clínicas	Total (n = 90) n (%)	Fallecidos (n = 20) n (%)	Supervivientes (n = 70) n (%)	p ^a	OR (IC 95%)
Sexo					
Mujer	39 (43,3%)	12 (60%)	27 (38,6%)	0,08	
Varón	51 (56,7%)	8 (40%)	43 (61,4%)		
Edad					
≤ 12 meses	63 (70%)	18 (90%)	45 (64,3%)	0,029	5 (1,07-23,33)
> 12 meses	27 (30%)	2 (10%)	25 (35,7%)		
Con comorbilidad					
Cardiaca	59 (66%)	19 (95%)	40 (57,1%)	0,001	14,25 (1,80-112,46)
Renal	15 (16,8%)	8 (40%)	7 (10%)	0,004	6 (1,83-19,67)
Gastrointestinal	3 (3,4%)	1 (5%)	2 (2,9%)	0,534	
Metabólica	7 (7,9%)	1 (5%)	6 (8,6%)	10,00	
Congénita	2 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,9%)	10,00	
Hematológica	39 (43,3%)	13 (65%)	26 (37,1%)	0,027	3,14 (1,11-8,15)
Prematuridad	2 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,9%)	10,00	
Oncológica	2 (11,2%)	1 (5%)	9 (12,5%)	0,297	
	5 (5,6%)	4 (20%)	1 (1,4%)	0,008	17,25 (1,8-164,94)
Diagnóstico al ingreso					
Infección respiratoria	41 (45,6%)	10 (50%)	31 (44,3%)	0,420	
Cirugía	9 (10%)	1 (5%)	8 (11,4%)	0,677	
Trauma	12 (13,3%)	0 (0%)	12 (17,1%)	0,061	
Convulsiones	9 (10%)	2 (10%)	7 (10%)	0,065	
Otro	19 (21,1%)	8 (40%)	11 (15,7%)	0,651	
Shock séptico					
Noradrenalina	21 (23,3%)	12 (60%)	9 (12,9%)	< 0,001	10,16 (3,26- 31,65)
Adrenalina	17 (18,9%)	9 (45%)	8 (11,4%)	0,002	6,34 (2,01-19,98)
	6 (6,7%)	4 (20%)	2 (2,9)	0,021	8,5 (1,43-50,53)
Resistencia antimicrobiana					
Infección MR	18 (20%)	3 (15%)	15 (21,4%)	0,753	
Infección RC	8 (8,9%)	6 (30%)	2 (2,9%)	0,001	14,57 (2,66-79,81)
IRAS (n = 114)					
NAV	69 (60,52%)	18 (90%)	51 (72,9%)	0,141	
NAV recurrente	5 (4,38%)	4 (20%)	1 (1,4%)	0,008	17,25 (1,8-167,94)
BRC	32 (34,4%)	7 (35%)	25 (35,7)	0,953	
ITU asociada a SV	8 (8,9%)	2 (10%)	6 (8,6%)	10,00	
2 o más IRAS	20 (22,2%)	8 (40%)	12 (17,1)	0,03	3,22 (1,08-9,57)

BRC: bacteriemia relacionada con catéter; IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria; ITU: infección del tracto urinario; MR: multiresistencia; NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica; RC: resistencia a carbapenémicos; SV: sondaje vesical.

^a Regresión logística simple.

Tabla 2 Duración del ingreso y la antibioterapia y parámetros de laboratorio en pacientes con sepsis nosocomial, y su asociación con la mortalidad

Características epidemiológicas y analíticas	Fallecidos (n = 20) Mediana (RIC)	Supervivientes (n = 70) Mediana (RIC)	p ^a	OR (IC 95%)
Estancia en la UCI (días)	17 (44)	13,5 (17)	0,118	
Estancia hospitalaria (días)	39 (74)	29,5 (24)	0,046	1,00 (0,998-1,020)
Días de antibioterapia	14 (29)	14 (11)	0,941	
Lactato sérico (mmol/l)	1,4 (0,55)	1,95 (2,18)	0,718	
Proteína C reactiva (mg/l)	36,5 (55,8)	54,5 (80,5)	0,153	

^a Regresión logística simple.

Tabla 3 Agentes etiológicos involucrados en casos de sepsis por infección relacionada con la asistencia sanitaria

Microorganismo (n = 44)	BRC (n = 23) n (%)	NAV (n = 13) n (%)	ITU (n = 8) n (%)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	9 (39,1%)	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (17,4%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)
<i>Candida albicans</i>	4 (17,4%)	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4,3%)	3 (23,1%)	1 (12,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4,3%)	0	3 (37,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4,3%)	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (4,3%)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1 (12,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4,3%)	5 (38,5%)	1 (12,5%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1 (4,3%)	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	1 (7,7%)	1 (12,5%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (15,4%)	0

BRC: bacteriemia relacionada con catéter; ITU: infección del tracto urinario; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica.

Tabla 4 Variables asociadas a la muerte por sepsis

Características clínicas	Total n (%)	Fallecidos (n = 20) n (%)	Supervivientes (n = 70) n (%)	p ^a	OR (IC 95%)
Cardiopatía	15 (16,8%)	8 (40%)	7 (10%)	0,002	12,48 (2,55-60,93)
Cáncer	5 (5,6%)	4 (20%)	1 (1,4%)	0,002	58,23 (4,54-746,27)
Infección RC	8 (8,9%)	6 (30%)	2 (2,9%)	0,001	31,51 (4,01-247,25)
Adrenalina	6 (6,7%)	4 (20%)	2 (2,9%)	0,003	13,14 (1,35-128,02)

RC: resistente a carbapenémicos.

^a Regresión logística múltiple.

Se aisló un microorganismo en el 38,5% de las IRAS analizadas. Los bacilos gramnegativos fueron aislados con mayor frecuencia, representando el 65,9% del total de aislamientos. El agente etiológico se identificó en el 17,6% de los 74 casos de NAV y en el 71,9% de los 32 pacientes con BRC. *Pseudomonas aeruginosa* fue el patógeno identificado con mayor frecuencia en casos de NAV. En el grupo con BRC fue más frecuente el aislamiento de cocos grampositivos, responsables del 47,3% de los casos diagnosticados. El microorganismo aislado con mayor frecuencia en pacientes con ITU fue *Klebsiella pneumoniae* (tabla 3).

Del total de microorganismos aislados, el 59,1% exhibieron algún mecanismo de resistencia, de los cuales 18 (41%) fueron OMR y 8 (18,2%) fueron RC. En el subgrupo de bacterias RC, *Acinetobacter baumannii* fue el agente etiológico en 6 IRAS (4 BRC, 1 NAV y 1 ITU). En 2 IRAS se detectó *Pseudomonas aeruginosa* RC (1 BRC y 1 NAV).

En el análisis bivalente la mortalidad se asoció a los siguientes factores: edad ≤ 12 meses, presencia de comorbilidad, enfermedad congénita, cardiopatía, neoplasia, NAV recurrente, shock séptico, uso de noradrenalina y/o adrenalina, infección por microorganismo RC y el desarrollo de más de una IRAS (tabla 1). En el análisis de regresión logística múltiple se mantuvo la asociación de la mortalidad con la cardiopatía, la neoplasia, la infección por microorganismo RC y el uso de adrenalina (tabla 4).

Discusión

En nuestro estudio, el tipo de IRAS más frecuente en los pacientes pediátricos con sepsis fue la NAV, seguida de la BRC y las ITU. La mayoría de los estudios realizados en niños han encontrado que la BRC es la infección más común en este grupo etario^{3,12,13}, aunque un análisis descriptivo de la epidemiología de las IRAS realizado en una UCIP del estado brasileño de Goiás encontró que el tipo más frecuente fue la NAV, seguida por la BRC y las ITU¹⁴. Hatachi et al.⁴ analizaron las IRAS en el entorno de la UCIP y, en consonancia con los hallazgos de nuestro estudio, no encontraron diferencias significativas en la asociación entre distintos tipos de IRAS y la mortalidad. Por lo tanto, parece que el origen de la sepsis nosocomial y su asociación con la mortalidad varían según el entorno del estudio. De acuerdo con nuestros hallazgos, la NAV continúa siendo un problema a tener en cuenta en nuestro hospital, así como en otras UCIP en Brasil y en el resto del mundo.

En cuanto a los microorganismos aislados, los más frecuentes fueron los bacilos gramnegativos, seguidos de *Staphylococcus coagulasa* negativos. Los resultados de un estudio multicéntrico realizado en Europa por Zingg et al.³ fueron similares. En un estudio brasileño se observó un predominio de *Staphylococcus aureus* en la UCIP, seguida de *Enterobacter* spp.¹⁵. Otro estudio realizado con datos del

Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) de Estados Unidos también encontró una prevalencia mayor de *Staphylococcus aureus* en pacientes pediátricos¹⁶. Los autores de una revisión sistemática de la evidencia de pacientes pediátricos con sepsis que no sobrevivieron encontraron una prevalencia de bacilos gramnegativos del 41% en países desarrollados y del 14% en países subdesarrollados⁷.

Atendiendo a los tres tipos de IRAS considerados, *Staphylococcus coagulasa* negativo fue el agente etiológico más común en el grupo de BRC, lo que concuerda con un estudio realizado en China en el que la proporción de casos de BRC causados por este patógeno fue del 44,4%¹⁷. En Brasil, en un estudio realizado en una UCIP del estado de São Paulo, se detectaron bacterias grampositivas en el 72% de los casos de BRC¹⁸. Otro estudio encontró una prevalencia mayor de *Enterococcus faecalis* en pacientes pediátricos en Estados Unidos¹⁶.

Aunque solo se aisló un agente etiológico en el 17,6% de los casos de NAV, otros autores también han descrito tasas bajas de NAV con confirmación microbiológica que oscilan entre el 24,4% y el 54% de los casos totales^{16,19}. En nuestro estudio, el agente etiológico de NAV identificado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa*. Un estudio realizado en la India analizó la etiología del NAV en las UCIP y encontró una mayor prevalencia de bacilos gramnegativos no fermentadores, entre los que el más frecuente fue *Acinetobacter baumannii*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*¹⁹; en otro estudio realizado en Estados Unidos el más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, también seguido de *Pseudomonas aeruginosa*¹⁶.

En el grupo de ITU analizados, el microorganismo más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*. Lake et al.²⁰ examinaron datos correspondientes a pacientes pediátricos entre 2011 y 2014 en Estados Unidos, encontrando que *Escherichia coli* fue el patógeno predominante, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. En un estudio realizado en una UCIP de la India, Samraj et al.²¹ encontraron que los hongos de *Candida* spp. fueron los microorganismos causantes más frecuentes, seguidos de *Escherichia coli*. En la población adulta, *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo patógeno identificado con mayor frecuencia en ITU asociadas a sondaje vesical, con una prevalencia alta de resistencia antimicrobiana^{22,23}. Otro estudio realizado en España que incluyó 104 ingresos en UCIP durante un período de un año concluyó que solo 6 pacientes tenían infecciones urinarias: 4 causadas por *Escherichia coli* y 2 por *Candida albicans*²⁴. Un estudio brasileño realizado en una ITU de adultos en el estado de Minas Gerais entre 2009 y 2010 encontró una prevalencia de ITU del 4,3% con predominio de *Candida albicans*, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter aerogenes*²⁵.

En nuestro estudio analizamos los factores asociados a la mortalidad en niños con IRAS y sepsis. Un estudio epidemiológico brasileño que incluyó tanto niños como adultos encontró una mortalidad global por sepsis en la UCI del 64,5%⁹, superior a la tasa en nuestra cohorte. La mortalidad por sepsis nosocomial fue del 22,2%. Una revisión sistemática con metaanálisis de Tan et al.⁷ que incluyó 94 estudios de mortalidad por sepsis grave y shock séptico en países de todo el mundo con representación de cada continente encontró una mortalidad agrupada del 24,7%, similar a la de nuestra cohorte. En un estudio realizado en UCIP en Sudamérica, la

mortalidad asociada a la sepsis fue del 14,3%, ascendiendo al 23,1% en pacientes con shock séptico²⁶. Otro análisis mostró que el shock séptico se asociaba a un riesgo de defunción seis veces mayor en la UCIP²⁷. En nuestro estudio, la mortalidad por sepsis en pacientes que progresaron a shock séptico fue del 60%. En el análisis bivariante, el desarrollo de shock séptico y el uso de noradrenalina o adrenalina se asociaron con la mortalidad, asociación que siguió siendo significativa en el análisis de regresión múltiple.

La muerte por sepsis se asoció con la edad menor de 12 meses. Ruth et al.²⁸, que analizaron datos de una UCIP en Estados Unidos, encontraron que una edad inferior a 1 año se asociaba a la muerte relacionada con sepsis. Jaramillo-Bustamante et al.²⁷ encontraron una probabilidad de muerte por sepsis tres veces mayor en lactantes menores de 2 años en Colombia.

La presencia de comorbilidades se asoció significativamente con la muerte en nuestra muestra, resultados similares a los publicados por Schlapbach et al.²⁹, que reportaron una mortalidad dos veces mayor en niños con enfermedad crónica. Souza et al.²⁶ estudiaron la sepsis en entorno de cuidados intensivos pediátricos en 5 países sudamericanos y encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de comorbilidades y la mortalidad, concluyendo que las enfermedades de base más frecuentes en los no supervivientes fueron las enfermedades congénitas y las cardiovasculares.

Ruth et al.²⁸ también encontraron una asociación entre la enfermedad cardiovascular u oncológica de base y un aumento de casi el doble en la probabilidad de muerte por sepsis en pacientes pediátricos, asociación cuya significación estadística se mantuvo en el análisis de regresión múltiple en nuestro estudio.

En el estudio SPROUT, Weiss et al.³⁰ analizaron datos de niños en 26 países con representación de todos los continentes y no encontraron una asociación significativa entre las comorbilidades o la edad y la muerte por sepsis; no obstante, la mortalidad fue mayor en niños con cáncer, enfermedades renales o inmunodeficiencias.

La NAV recurrente se asoció a la mortalidad, a diferencia del estudio de Combes et al.³¹ en Francia, en el que no se observó una diferencia significativa en la mortalidad en adultos con un solo episodio de NAV en comparación con más de uno. Sin embargo, variables como la edad y las puntuaciones de gravedad se asociaron a la mortalidad en estos pacientes. Otro estudio sí mostró un aumento en la mortalidad en pacientes adultos con más de un episodio de NAV, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa³².

La asociación significativa entre la mortalidad y la infección por bacterias RC se mantuvo en el análisis de regresión múltiple, de acuerdo con la literatura previa. Un informe emitido por el *Centers for Disease Control and Prevention*³³ de Estados Unidos notificó que más de la mitad de los casos de bacteriemia por bacterias RC terminaron en exitus. Alvarés et al.³⁴ analizaron la mortalidad en niños con sepsis por bacterias RC en Brasil y encontraron que el 56,4% fallecieron en comparación con el 4,65% en el grupo con sepsis por bacterias sin RC ($p < 0,0001$). Otro estudio realizado en Estados Unidos también encontró un riesgo de defunción seis veces mayor en pacientes pediátricos con infección por bacterias RC³⁵.

La presencia de dos o más IRAS se asoció a la muerte por sepsis, en consonancia con un estudio previo que objetivó un aumento de la mortalidad por sepsis en adultos con múltiples focos de infección³⁶.

Aunque el nivel de lactato no se asoció de manera significativa con la mortalidad, estudios previos han encontrado una asociación entre la elevación de los niveles de lactato y la mortalidad por sepsis en niños. Un estudio de cohortes en Estados Unidos concluyó que un nivel de lactato en las fases tempranas superior a 4 mmol/l se asocia a un riesgo triplicado de muerte³⁷. Jaiswal et al.³⁸ encontraron niveles de lactato significativamente mayores en pacientes fallecidos y concluyeron que la determinación del lactato a las 6 horas del diagnóstico es un predictor importante de mortalidad.

El nivel de proteína C reactiva (PCR) tampoco se asoció con la muerte. Un estudio retrospectivo pediátrico realizado en Israel encontró una asociación estadísticamente significativa entre niveles de PCR ≥ 30 mg/dl y la mortalidad; los autores utilizaron el nivel más alto de PCR registrado del paciente durante la estancia hospitalaria para el análisis³⁹. Un estudio llevado a cabo en Brasil en el que se analizaron los niveles de PCR en pacientes adultos con sepsis en la UCI encontró niveles significativamente más altos en los que fallecieron. La prueba mostró una capacidad de predicción buena para la mortalidad en estos pacientes, aunque en este estudio los autores realizaron determinaciones de PCR seriadas⁴⁰. La asociación con la mortalidad de los niveles elevados de PCR o de lactato en estos dos estudios podría explicarse por la realización de las pruebas en días más próximos a la muerte. En nuestro estudio, en cambio, se analizó la asociación con los niveles de PCR en fases tempranas, medidos poco después del diagnóstico de sepsis a la vez que los niveles de lactato.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Entre ellas se encuentran su diseño retrospectivo, el hecho de que se llevó a cabo en un solo centro y el reducido tamaño muestral debido al pequeño número de camas en la UCIP participante, lo que podría haber limitado el análisis inferencial. Nuestro análisis de la sepsis debida a otros tipos de IRAS, como la infección quirúrgica, la meningitis, la diarrea o la infección cutánea, también podría haber limitado el análisis inferencial. Además, no se estratificó a los pacientes en base a la gravedad y no se evaluó si el tratamiento antibiótico empírico inicial en el total de las IRAS resultó ser apropiado para el microorganismo aislado en el cultivo. Factores como estos pueden haber sesgado los resultados.

Por otro lado, nuestro estudio contribuye a aumentar el conocimiento sobre las principales causas de mortalidad en la UCIP. Los resultados de nuestro estudio se suman a los datos de otros hospitales universitarios^{25,26,34} que manejan pacientes complejos con enfermedades graves. Por añadidura, en nuestro hospital los cambios frecuentes en la composición de los equipos asistenciales, que incluyen muchos estudiantes, dificultan la mejora de la formación en medidas preventivas contra la infección y la transmisión de microorganismos. En la actualidad, las bacterias RC son prevalentes en nuestra UCIP. Cabe subrayar este aspecto, pues refleja el importante reto que supone controlar la propagación de OMR, la consiguiente dificultad del tratamiento de estas infecciones y la alta mortalidad asociada.

Conclusión

La tasa de letalidad por sepsis nosocomial en la UCIP de nuestro hospital fue alta. La evolución fue menos favorable en los pacientes de menor edad, que requirieron vasopresores, con cardiopatía o con cáncer de base o con infecciones causadas por bacterias con resistencia a carbapenémicos.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:22841, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4).
2. Leoncio JM, Almeida VF, Ferrari RAP, Capobiango JD, Kerbauy G, Tacla MTGM. Impact of healthcare-associated infections on the hospitalization costs of children. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03486, <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018016303486>.
3. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C, ECDC PPS study group. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: An analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:381-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30517-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30517-5).
4. Hatachi T, Inata Y, Moon K, Kawamura A, Yoshida K, Kinoshita M, et al. Effects of healthcare-associated infections on length of PICU stay and mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20:e503-9, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002096>.
5. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:490-4, <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000069758.00079.d3>.
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200-11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
7. Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173:352-62, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4839>.
8. Rhee C, Wang R, Zhang Z, Fram D, Kadri SS, Klompas M, CDC Prevention Epicenters Program. Epidemiology of hospital-onset versus community-onset sepsis in U.S. Hospitals and association with mortality: A retrospective analysis using electronic clinical data. *Crit Care Med*. 2019;47:1169-76, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003817>.
9. Quintano Neira RA, Hamacher S, Japiassú AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and

- other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One*. 2018;13:e0195873, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195873>.
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in paediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>.
 11. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46:10–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>.
 12. Folgori L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Lara PH, et al. Healthcare-associated infections in pediatric and neonatal intensive care units: Impact of underlying risk factors and antimicrobial resistance on 30-day case-fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1302–9, <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2016.185>.
 13. Ciofi Degli Atti ML, Cuttini M, Ravà L, Ceradini J, Paolini V, Ciliento G, et al. Trend of healthcare-associated infections in children: Annual prevalence surveys in a research hospital in Italy, 2007–2010. *J Hosp Infect*. 2012;80:6–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2011.11.004>.
 14. Lopes IKO, Brito RMM, Lima MCG, Santos DCL. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva pediátricas do estado de Goiás. *J Infect Control*. 2018;7 [consultado 31 Dic 2022]. Disponible en: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/209>
 15. Freire ILS, Menezes LCC, Sousa NML, Araujo RO, Vasconcelos QLDAQ, Torres GV. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva pediátrica. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde - USCS*. 2013;11:9–15, <http://dx.doi.org/10.13037/rbcs.vol11n35.1675>.
 16. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Benin AL, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:19–30, <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2019.297>.
 17. Qiu Y, Yang J, Chen Y, Yang J, Zhu Q, Zhu C, et al., Collaborative Working Group of the Pediatric Subgroup of the China Society of Infectious Diseases. Microbiological profiles and antimicrobial resistance patterns of pediatric bloodstream pathogens in China, 2016–2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:739–49, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-04069-2>.
 18. Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30:436–42, <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20180066>.
 19. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra SK. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: Incidence, risk factors and etiological agents. *Indian J Pediatr*. 2018;85:861–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-018-2662-8>.
 20. Lake JG, Weiner LM, Milstone AM, Saiman L, Magill SS, See I. Pathogen distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:1–11, <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2017.236>.
 21. Samraj RS, Stalets E, Butcher J, Deck T, Frebis J, Helpling A, et al. The impact of Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CA-ITU) in critically ill children in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2016;5:7–11, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1568148>.
 22. Al Yousef SA, Younis S, Farrag E, Moussa HS, Bayoumi FS, Ali AM. Clinical and laboratory profile of urinary tract infections associated with extended spectrum β-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46:393–400. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466299/>
 23. Albu S, Voidazan S, Bilca D, Badiu M, Truță A, Ciorea M, et al. Bacteriuria and asymptomatic infection in chronic patients with indwelling urinary catheter: The incidence of ESBL bacteria. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11796, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011796>.
 24. Flores-González JC, Hernández-González A, Rodríguez-López C, Roldán-Cano V, Rubio-Quiñones F, Quintero-Otero S, et al. Infección nosocomial del tracto urinario en niños críticos [Nosocomial urinary tract infection in critical pediatric patients]. *Med Intensiva*. 2011;35:344–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2011.02.004>.
 25. Porto JP, Mantese OC, Arantes A, Freitas C, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva pediátrica de um país em desenvolvimento: vigilância NHSN. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;45:475–9, <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012005000003>.
 26. Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bouso A, Troster EJ, LAPSES Group. Epidemiology of sepsis in children admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:727–34, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000847>.
 27. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:501–8, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823c980f>.
 28. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbbar KB. Pediatric severe sepsis: Current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:828–38, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000254>.
 29. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al., ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:46–54, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71003-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71003-5).
 30. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al., Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1147–57, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>.
 31. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:146–54, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000249826.81273.E4>.
 32. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, Kassir N, Dombret MC, Wolff M, et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med*. 2003;31:1102–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000059313.31477.2C>.
 33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, 2013 [consultado

- 15 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
34. Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfyadi MAP, Mimica MJ. Carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections in critically ill children: Outcome and risk factors in a tertiary teaching hospital in South America. *J Hosp Infect.* 2019;101:188–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2018.10.001>.
35. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:1–4, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy222>.
36. Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care.* 2017;41:170–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.05.019>.
37. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr.* 2017;171:249–55, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3681>.
38. Jaiswal P, Dewan P, Gomber S, Banerjee BD, Kotru M, Malhotra RK, et al. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:1570–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.15028>.
39. Pasternak Y, Livni G, Ashkenazi S, Lowenthal A, Yarden-Bilavsky H. Extremely elevated C-reactive protein levels are associated with unfavourable outcomes, including death, in paediatric patients. *Acta Paediatr.* 2016;105:e17–21, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13226>.
40. Soares AJC, Davi CMN. Avaliação do comportamento da Proteína-C-reativa em pacientes com sepse na ITU. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2002;14:156–65, <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200012>.