

TESIS DOCTORAL

**Determinación de la epidemiología infecciosa de  
una unidad neonatal de tercer nivel en un  
periodo de 10 años.**

Trabajo realizado para alcanzar el grado de Doctor por  
la Licenciada en Medicina y Cirugía D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Mercedes  
Granero Asencio



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología

La Dra. D<sup>a</sup> Lorena López Cerero, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, la Dra. D<sup>a</sup> Salud Luna Lagares y el Dr. D<sup>o</sup> Pedro Juan Jiménez Parrilla,

CERTIFICAN:

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título “Determinación de la epidemiología infecciosa de una unidad neonatal de tercer nivel en un periodo de 10 años” ha sido realizada por D<sup>ña</sup>. M<sup>a</sup> Mercedes Granero Asencio bajo su supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación. Y para que así conste donde proceda firmamos el presente certificado en Sevilla a 24 de Noviembre de 2016.

Fdo. Dra. L. López Cerero    Fdo. Dra. S. Luna Lagares

Fdo. Dr. P. J. Jiménez Parrilla



# AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas las personas que han hecho realidad esta tesis doctoral.

A mis amigos Lucas y Carlos, que iniciaron mi inquietud por las infecciones en los más pequeños y sin los cuales este trabajo nunca se hubiera podido realizar.

A Lorena López Cerero, por su gran generosidad, dedicación y entrega, principal estímulo de este trabajo. A Salud Luna Lagares y a Pedro Juan Jiménez Parrilla, por su apoyo.

A todo el departamento de Microbiología, tanto en la Cátedra como en el Hospital, siempre serviciales y dispuestos a proporcionar cualquier ayuda. A Marina de Cueto López, por su disponibilidad y buen hacer.

Al profesor D<sup>o</sup> Javier Aznar Martín, por su tutorización.

A mis compañeros de la Unidad Neonatal, Leonor, M<sup>a</sup> Jesús, Carmen, Inmaculada e Isabel, por tener siempre una palabra de aliento en los momentos más duros. A mis maestras: Toñi, María, Julia y Socorro.

A Jose María Granero Solís, por facilitar la tarea de la búsqueda de historias en el archivo y a las compañeras de la Biblioteca de la Facultad de Medicina.

A Juan Polo Padillo, siempre dispuesto a resolver mis dudas.

A mi familia, amigos, a Bruno, por su cariño incondicional.



# ÍNDICE



## ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	15
1.1- Origen de la Neonatología.....	16
1.1.1- Crecimiento y desarrollo de la Neonatología: evolución histórica.....	18
1.1.2- Medidas introducidas.....	19
1.1.3- Situación actual de la unidad Neonatal.....	23
1.2- Infecciones.....	25
1.2.1- Definición de infección: evolución a lo largo de los años.....	25
1.2.2- Infección neonatal.....	27
1.2.2.1- Peculiaridades de la definición de infección para neonatos.....	28
1.2.2.2- Definición de infección neonatal.....	29
1.2.2.3- Tipos de infecciones neonatales.....	31
1.2.2.4- Infección precoz.....	32
1.2.2.5- Infección nosocomial.....	35
1.2.2.6- Manifestaciones clínicas.....	38
1.2.2.7- Etiología.....	40
1.2.2.8- Diagnóstico.....	45
1.2.2.9- Tratamiento.....	48
1.2.2.10- Prevención.....	50
1.3- Importancia de las bacterias productoras de $\beta$ -lactamasas (BLEE) como agentes causales de brotes de infección nosocomial.....	53
1.3.1- Definición de $\beta$ -lactamasas y tipos.....	54
1.3.2- Historia de la emergencia de las BLEE. Irrupción de la resistencia a $\beta$ -lactámicos.....	56
1.3.3- Reservorio y vías de transmisión.....	61
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65

2.1- Hipótesis de trabajo.....	65
2.2- Objetivos.....	65
3.MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
3.1- Unidad de Neonatología.....	68
3.1.1- Características.....	68
3.1.2- Niveles asistenciales.....	75
3.1.3- Terapia antibiótica empírica en la unidad neonatal.....	75
3.2- Técnicas microbiológicas de diagnóstico de bacteriemia.....	76
3.2.1- Indicaciones para la obtención de hemocultivos en Neonatología.....	76
3.2.2- Técnica de extracción del hemocultivo. Técnica en Neonatología.....	77
3.2.2.1- Sitio y momento de obtención de la muestra de sangre.....	77
3.2.2.2- Asepsia de la piel.....	78
3.2.2.3- Extracción de la muestra de sangre.....	78
3.2.2.4- Número de extracciones.....	78
3.2.2.5- Volumen de sangre.....	79
3.2.3- Técnicas de diagnóstico microbiológico.....	79
3.2.4- Procesamiento del hemocultivo.....	80
3.2.5- Interpretación del resultado del hemocultivo.....	81
3.3- Análisis de la demografía.....	82
3.3.1- Descripción.....	82
3.3.2- Definiciones.....	84
3.3.3- Análisis estadístico de los datos.....	84
3.4- Análisis de los brotes.....	86
3.4.1- Definiciones.....	86

## ÍNDICE

3.4.2- Procedimiento para el control de brotes en el Hospital.....	86
3.4.2.1- Medidas a llevar a cabo en ausencia de casos.....	90
3.4.2.2- Medidas a tomar ante el primer caso de infección/colonización.....	90
3.4.2.3- Medidas a adoptar ante un brote por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de betalactamasas (KPBLEE).....	91
3.4.3- Actuaciones tras el 2º brote de infección nosocomial por KPBLEE.....	93
3.4.3.1- Procesamiento de las muestra ambientales.....	93
3.5- Comparación molecular de los aislados.....	94
3.6- Análisis de plásmidos: transformación.....	95
3.6.1- Extracción del ADN plasmídico: método KADO.....	95
3.6.2- Inducción de electrocompetencia en células receptoras.....	95
3.6.3- Transformación por electroporación.....	95
3.6.4- Digestión de plásmidos con <i>Hpa1</i> .....	95
3.6.5- Extracción de ADN plasmídico mediante el método de Kieser.....	96
4.RESULTADOS.....	99
4.1- Descripción de la evolución demográfica.....	99
4.1.1- Período 1980-2002.....	100
4.1.2- Período 2003-2013.....	102
4.1.2.1- Mortalidad total y asociada a infección.....	111
4.2- Análisis de la etiología de las infecciones.....	112
4.2.1- Período 1980-2002.....	112
4.2.1.1- Descripción del primer brote de infección nosocomial por KBLEE. Impacto en la unidad.....	113
4.2.2- Período 2003-2013.....	119

4.2.2.1- Etiología de la mortalidad infecciosa.....	134
4.2.2.2- Descripción del segundo brote de infección nosocomial por KBLEE.....	135
4.3- Evolución posterior.....	140
4.3.1- Periodo abril 2006 -2009.....	140
4.3.2- Periodo 2010-2011.....	148
4.3.3- Periodo 2012-2013.....	158
5- DISCUSIÓN.....	171
5.1- Evolución de las infecciones precoces.....	172
5.1.1- Impacto del protocolo de prevención frente a <i>Streptococcus agalactie</i> en la etiología de las infecciones precoces.....	177
5.2- Evolución de las infecciones tardías.....	182
5.3- Brotes de infección nosocomial.....	191
5.3.1- Significado de cada una de las medidas que se pusieron en marcha.....	194
5.3.1.1- Establecimiento de un sistema de vigilancia activa epidemiológica.....	194
5.3.1.2- Cribado del personal sanitario.....	199
5.3.1.3- Cribado del ambiente.....	201
5.3.1.4- Cohorte de pacientes.....	208
5.3.1.5- Revisión de protocolos para la prevención de la infección y formación.....	210
5.3.1.6- Cambios en la terapia antibiótica empírica de la unidad.....	211
5.3.1.7- Protocolos de limpieza de superficies.....	213
5.3.1.8- Dotación de la unidad con personal suficiente para evitar la sobrecarga de trabajo y de espacio adecuado.....	214
5.3.1.9- Creación de un grupo de control multidisciplinar.....	215
6- CONCLUSIONES.....	220

## ÍNDICE

7- BIBLIOGRAFÍA.....	225
ANEXOS.....	256

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

### 1- INTRODUCCIÓN

#### 1.1- Origen y desarrollo de la Neonatología

La neonatología moderna nace con Jullius Hess, quien tuvo el mérito de inaugurar la primera unidad dedicada al cuidado del recién nacido prematuro en el Hospital Michael Reese en Chicago. En 1922 publica su primer libro titulado "Premature and congenital diseased infants" que sienta las bases de los cuidados neonatales. En 1933 se funda la Academia Americana de Pediatría. En 1952 la doctora Virginia Apgar anesthesióloga, describe el test de Apgar (1) para la evaluación de los recién nacidos en la sala de partos. Este test fue presentado en un congreso científico en 1952 y publicado en 1953. Inicialmente fue diseñado para que se realizara al minuto de vida y, según la puntuación, se evaluara la necesidad de reanimación. Más tarde se añadieron los valores a los 5 y 10 minutos para determinar la respuesta del recién nacido a las maniobras de reanimación. Esta aportación fue clave para el nacimiento de la especialidad de Neonatología, reconocida en 1960 y cuyo reconocimiento supuso la aceptación de que los recién nacidos (RN) podían ser tratados y que requerían una atención especial y diferente a la de niños de otras edades.

Aunque la perinatología se considera un área recientemente desarrollada dentro de la medicina, la visión de integrar el cuidado del niño y la madre existió ya en el pasado. Se podría decir que el primer perinatólogo que se reconoce en la historia fue el griego Soranus, que practicó la medicina entre el siglo primero y segundo DC. Como médico se dedicó entre otras cosas al cuidado de la madre y del recién nacido durante el parto. Durante los siglos siguientes y hasta el siglo XIX, son escasos los legados y observaciones dedicadas a la salud de los niños. En el siglo XIX es cuando aparecen las primeras referencias a patologías neonatales como la hidrocefalia o el síndrome de Prune Belly y otras malformaciones.

También aparecen en la literatura algunos avances tecnológicos como la primera descripción de la intubación de tráquea en niños y la alimentación en caída libre con sonda. Sin embargo durante esta época y a pesar de que los recién nacidos empezaban a despertar el interés de los científicos, la opinión pública no era muy favorable al desarrollo de este área de la medicina. No es hasta el siglo XX cuando la neonatología experimenta un rápido avance (2).

Causa de este gran desarrollo fue el aumento de su demanda, hecho que puede parecer paradójico, pues coincide con una disminución de la tasa de natalidad. La explicación de este fenómeno tiene varias razones: existencia de un control de la natalidad, pero con una mayor exigencia sobre el bienestar materno-fetal, incremento del número de recién nacidos de muy bajo peso que requieren cuidados y vigilancia intensiva (3), incremento del número de embarazos múltiples como consecuencia de la puesta en marcha de unidades de fecundación in vitro (4)...etc, todo lo cual llevó a la creación y/o ampliación de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINS) en muchos de nuestros hospitales. Junto con este incremento de la demanda, la Neonatología experimentó un gran desarrollo científico y tecnológico.

Gracias a la biotecnología introducida en las unidades neonatales se ha podido llevar a cabo una monitorización no invasiva de parámetros tales como: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión parcial de oxígeno, gases sanguíneos, medición de la tensión arterial, de la presión intracraneal, del flujo sanguíneo cerebral por espectroscopia cercana al infrarrojo...etc, todo lo cual permite una valoración continuada del estado vital del RN minimizando su manipulación. La biotecnología ha colaborado también en la aparición de nuevos respiradores que mediante la medición de diversos parámetros de la mecánica

## INTRODUCCIÓN

pulmonar están permitiendo la optimización de la ventilación asistida, pudiendo proporcionar una ventilación sincronizada, volúmenes garantizados o una presión proporcional al esfuerzo respiratorio del niño, lo cual facilita el “destete” precoz del respirador con una disminución de la incidencia de la enfermedad pulmonar crónica del recién nacido.

El RN se ha beneficiado también de avances en el campo de la tecnología como el desarrollo de diversas técnicas de imagen, de técnicas de laboratorio y biología molecular o de los avances experimentados en los campos de la informática o la farmacología (5).

Todos estos avances tecnológicos diagnósticos y/o terapéuticos acaecidos han posibilitado un aumento de la supervivencia de estos RN y una progresiva disminución de la edad gestacional que se considera límite de la viabilidad. El precio de esta mayor supervivencia en los límites de la viabilidad y de un mayor soporte tecnológico para tratar distintas patologías antes no tratables ha sido, entre otros, el aumento del riesgo de infección nosocomial. Además, unido a esta alta tasa de supervivencia, está otro de los desafíos de la neonatología moderna que es optimizar el potencial neurológico y de desarrollo de los recién nacidos prematuros para así mejorar su calidad de vida. Punto importante dentro de esta mejora de la calidad de vida es el control de las infecciones nosocomiales y dentro de ellas, de los brotes.

### **1.1.1- Crecimiento y desarrollo de la Neonatología: evolución histórica**

La neonatología surge, como ya se ha comentado, a finales del siglo XIX a partir del interés que la mortalidad del RN que nacía antes de tiempo despertó en algunos médicos obstetras.

En sus comienzos se asoció la mortalidad con el enfriamiento, de ahí la importancia que tuvo el diseño de la primera incubadora (6) en París por el obstetra francés, Dr. Stéphane Tarnier (1828-1897). A partir del año 1881 las primeras incubadoras se empezaron a utilizar de forma regular en la Maternité Port Royal de París. Con la introducción de la incubadora se dobló rápidamente la supervivencia de los recién nacidos de menos de 2000 gr.

Los problemas a los que se enfrentaban los recién nacidos prematuros eran básicamente cuatro:

- Regulación de la temperatura
- Alimentación
- Problemas respiratorios
- Infecciones

La optimización de los recursos, el desarrollo de nuevas técnicas con el fin de solucionar estos problemas, es lo que originó el desarrollo de la Neonatología, que ha sido exponencial durante la segunda mitad del siglo XX hasta alcanzar los altos niveles actuales de tecnología y supervivencia (7).

### **1.1.2- Medidas introducidas**

*Década de los 50:*

-En el área perinatal se desarrolla el control de las infecciones en las unidades así como el uso generalizado de antibióticos. Uso de la exanguinotransfusión como tratamiento de la enfermedad por isoimmunización Rh. Tratamiento quirúrgico de patologías como: ductus

## INTRODUCCIÓN

arterioso persistente, ano imperforado y fístula traqueo-esofágica. Conocimiento de la toxicidad de fármacos como el cloranfenicol, sulfamidas y del oxígeno.

-En el campo de la Obstetricia:

Control de la endometriosis. Se elimina casi por completo la mortalidad materna intraparto. En relación al diagnóstico de la enfermedad por isoinmunización Rh se estudian los anticuerpos en suero y en el líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis los pigmentos de bilirrubina. En la asistencia a los partos se rechaza el parto mediante fórceps alto y se mejora la anestesia materna. También se pone de manifiesto la toxicidad de fármacos como la talidomida y el dietilestilbestrol.

*Década de los 60:*

-En la Neonatología se introduce la fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se tiende a la regionalización con la creación de unidades de cuidados intensivos neonatales y unidades de cuidados intermedios. Se consigue la monitorización de los gases arteriales, de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y respiratoria.

-En el campo de la Obstetricia se trabaja en la prevención de la isoinmunización. La regionalización lleva a un mejor control de las embarazadas de alto riesgo siendo atendidas en centros perinatales. Se monitorizan la excreción de los niveles maternos de estrógenos. La monitorización del feto se amplia con la determinación del pH en el cuero cabelludo fetal y la frecuencia cardíaca fetal. Se avanza en la detección de enfermedades genéticas fetales y se mejora el consejo genético con la puesta en marcha de pruebas en el líquido amniótico.

*Década de los 70:*

-En Neonatología: se introduce la realización de serologías en sangre de cordón para detectar infecciones fetales crónicas. Se producen avances en el tratamiento y seguimiento de la enfermedad respiratoria con la introducción de la ventilación con presión continua de la vía aérea así como la detección de muestras sanguíneas por micrométodo y la monitorización transcutánea de oxígeno y dióxido de carbono. Se introduce el cribado neonatal de enfermedades como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo y otras enfermedades metabólicas. Pruebas como la tomografía axial computarizada (TAC) y la ecografía están al alcance de los recién nacidos. Se inicia la alimentación parenteral en prematuros. El apoyo psicológico a los padres se incorpora en las UCINS.

-En Obstetricia: se generaliza la vacunación antirrubéolica. Estudios del líquido amniótico se llevan a cabo para valorar el riesgo de síndrome de distrés respiratorio. Se inicia el uso de glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal. Se mejoran las técnicas de aspiración para eliminar el líquido meconial de la vía aérea superior. Se lleva a cabo el diagnóstico fetal de las hemoglobinopatías. En las técnicas de imagen: se inicia el control gestacional mediante la ecografía fetal. Y en la asistencia a los partos: la detención del parto prematuro.

### *Década de los 80:*

-En la Neonatología se empieza a usar el surfactante para el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina y en algunos centros se usa también en los síndromes de aspiración de meconio. Se introduce el uso selectivo del oxigenador con membrana extracorpórea para la insuficiencia cardiopulmonar grave. Se generaliza el uso de indometacina/ibuprofeno en el tratamiento médico del ductus arterioso persistente. Es posible la corrección total de un

## INTRODUCCIÓN

gran número de malformaciones cardíacas en el primer año de la vida. La crioterapia se empieza a usar como tratamiento de la retinopatía de la prematuridad (ROP).

-En el campo de la Obstetricia se avanza en la genética: se amplia el diagnóstico molecular, se toman muestras percutáneas de sangre fetal, se amplia el uso de la ecografía fetal y se mejora el acceso a los cuidados prenatales.

### *Década de los 90:*

-En Neonatología destacan nuevos avances en el tratamiento de la enfermedad pulmonar: ventilación de alta frecuencia e hipercapnia permisiva. Se introduce la terapia con láser para la ROP. Un nuevo cribado se añade a los ya existentes para los RN: la detección de hipoacusia de transmisión. En el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías se realiza la ligadura transtorácica del ductus arterioso persistente. Uso de óxido nítrico inhalado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

-En la Obstetricia: se llevan a cabo reducciones fetales tras la fecundación in vitro. Se usan sondas moleculares en el diagnóstico prenatal. El tratamiento con zidovudina prenatal para la prevención de la infección fetal por el virus de la inmunodeficiencia humana es una realidad.

### *Primera década del siglo XXI:*

Los avances en el campo de la tecnología han permitido mejorar la monitorización de los RN, optimizar la asistencia respiratoria, conseguir diagnósticos más precisos y rápidos al posibilitar la realización de pruebas de imagen a pie de incubadora. Se introduce la

monitorización cerebral con el monitor de electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa) y se inicia un nuevo tratamiento para la encefalopatía-hipóxico-isquémica (EHI), como es la hipotermia.

En el campo de la Obstetricia se introduce el tratamiento con sulfato de magnesio para la neuroprotección y se amplían las indicaciones del tratamiento con corticoides para la maduración pulmonar fetal, incluyendo a las gestantes con cesárea electiva con una edad gestacional igual o menor de 38 semanas. Mejoras en el diagnóstico prenatal han permitido detectar precozmente posibles alteraciones favoreciendo una mejor atención pre y postnatal así como poder elegir el momento óptimo de finalización de la gestación en aras de favorecer la calidad de vida de los RN.

### **1.1.3- Situación actual de la unidad de neonatología**

En el área obstétrica: la mejora en el control de la embarazada, tanto del parto de bajo como el de alto riesgo, ha supuesto una mejora en el control del bienestar fetal. También ha derivado en un mejor control de aquellas enfermedades infecciosas que pueden transmitirse tanto al feto como al RN.

En el área respiratoria el uso durante la reanimación neonatal y posteriormente en la hospitalización de la ventilación mecánica no invasiva así como las modificaciones en las técnicas de instilación del surfactante (modalidades “insure”:intubación-surfactante-extubación y “mist”:administración de surfactante mínimamente invasiva) han disminuido el número de días de intubación y ventilación mecánica y por tanto la incidencia de

## INTRODUCCIÓN

enfermedad pulmonar crónica. Al disminuirse el tiempo de exposición al oxígeno también se ha disminuido la incidencia de ROP.

En cuanto a la morbilidad cardíaca, el uso de la ecocardiografía ha permitido el diagnóstico y tratamiento precoces del ductus arterioso persistente. Los avances tecnológicos han optimizado la monitorización y seguimiento de determinadas cardiopatías, para que los RN afronten la cirugía en las mejores condiciones.

En cuanto a la neurología, se ha profundizado en el manejo del EEGa y de terapias como la hipotermia activa para el tratamiento para la EHI, patología caracterizada por una alta mortalidad y morbilidad.

Destacan los avances en el uso de los dispositivos intravasculares así como la elaboración y revisión de protocolos de inserción y retirada de los mismos. Respecto a la nutrición, la introducción de nuevas fórmulas estándares y optimización de las existentes ha permitido acercar cada vez más la nutrición del recién nacido a aquella que debería haber recibido en el útero materno.

Los avances en la informática introducidos en la neonatología han supuesto una mejora en la seguridad del paciente por ejemplo a la hora de prescribir los tratamientos: disminución de los errores de prescripción, dosificación ..etc.

La introducción de los cuidados centrados en el desarrollo (8), tomados con recelo por parte de algunos profesionales en sus comienzos, ha demostrado sus beneficios en el

establecimiento del vínculo madre-recién nacido, en una mayor adherencia a la lactancia materna, mayor ganancia ponderal y por tanto, en algunos casos, reducción de la estancia hospitalaria y costes, así como una mejora en los resultados neurológicos de aquellos paciente más vulnerables sin que se haya observado un aumento de la incidencia de infecciones.

### **1.2- Infecciones**

#### **1.2.1- Definición: evolución histórica del concepto de sepsis.**

La sepsis o septicemia (9) (del griego *septos*: “podredumbre”) es la respuesta sistémica del organismo (huésped) ante una infección con una finalidad eminentemente defensiva. Galeno y Celso describieron los signos de la inflamación que siguen a la infección como vasodilatación periférica (rubor), fiebre (calor), dolor (dolor), aumento de la permeabilidad capilar (tumor) y disfunción orgánica (funcio laesa).

La sepsis es un síndrome complejo, difícil de concretar, diagnosticar y tratar. Se podría definir como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección, generalmente grave. Esta reacción del organismo se produce como respuesta a la presencia de microorganismos patógenos y está causada por la acción del propio sistema inmune, que libera sustancias pro-inflamatorias que ponen en marcha el SRIS. El uso de diferentes terminologías (síndrome de sepsis, septicemia, shock séptico) ha generado confusión durante bastante tiempo dando lugar a un conocimiento impreciso de la misma.

El concepto moderno de sepsis se ha centrado en la respuesta humana a los organismos invasores. En 1991, con el auspicio del American College of Chest Physicians (ACCP) y la

## INTRODUCCIÓN

Society of Critical Care Medicine (SCCM), se realizó en Northbrook (EE.UU) una reunión de consenso con el objetivo de definir la sepsis en los adultos así como otros términos relacionados y desarrollar guías para la investigación de terapias nuevas para esta patología (10). Con su publicación al año siguiente, se popularizó el concepto de SRIS, referido a los hallazgos encontrados tras la activación generalizada del sistema inmunitario con independencia de la causa desencadenante. La definición de SRIS incluía criterios clínicos (fiebre, taquicardia, taquipnea) y de laboratorio (leucocitosis o leucopenia) y se acuñó el concepto de sepsis como “SRIS en presencia de infección”

Las definiciones consensuadas por la ACCP/SCCM describen la respuesta secuencial del huésped ante una infección o agresión. Estas definiciones no se refieren a un aumento en la gravedad de la infección, sino a una progresión en la respuesta del organismo a la infección. Según va evolucionando la enfermedad desde una zona de infección localizada, hasta sepsis con síndrome de disfunción multiorgánica (SDM), lo que aumenta la tasa de mortalidad asociada a la infección (11). Si se pierde el control de la respuesta positiva localizada a la infección, se producirá una respuesta sistémica. En sus primeras fases, puede observarse fiebre, taquipnea (ritmo respiratorio acelerado) y taquicardia (ritmo cardiaco acelerado). Estos síntomas clínicos proceden de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Además, pueden aparecer indicios de activación de la cascada de la coagulación. La respuesta sistémica puede acabar provocando una trombosis microvascular sistémica, fallo multiorgánico y, en última instancia, la muerte.

A pesar de que no faltaron las críticas (12) a las definiciones originadas en Northbrook (EE.UU), lo cierto es que éstas se fueron incorporando a los nuevos trabajos de investigación

sobre sepsis en adultos. En 2001, una nueva conferencia internacional celebrada en Washington (EE.UU), con mayor representación europea, ratificó las definiciones originales (13). Esta conferencia introdujo algunas novedades, como un listado flexible de signos y síntomas de SRIS. También profundizó sobre el uso de escalas de gravedad para sepsis, proponiendo un sistema de estadiaje denominado PIRO (*p*redisposición, *i*nfección, *r*espuesta y disfunción *o*rgánica).

Aunque la conferencia de 2001 introdujo algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal. En 2002 una nueva conferencia con sede en San Antonio (EE.UU) se encargó de amoldarlas a los distintos grupos de edad pediátrica, entre los que se encontraban recién nacidos (RN) y neonatos, aunque el documento final no se publicó hasta 2005 (14). El consenso pediátrico definía el SRIS con los mismos criterios clínicos y de laboratorio que en los adultos, aunque proporcionando valores de normalidad específicos para cada grupo de edad. También se tenían en cuenta algunas peculiaridades de la edad pediátrica, por lo que además de la taquicardia se incluyó la bradicardia para los menores de un año y, de los 4 criterios de SRIS, se consideró obligatoria la presencia de alteraciones de la temperatura corporal o del recuento leucocitario. Sin embargo este consenso excluía de manera explícita a los prematuros, dado que su atención tiene lugar fundamentalmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas o mixtas (14).

### **1.2.2- Infección neonatal**

Con una visión histórica amplia sobre la septicemia neonatal, Harris y Polin (15) en 1983

## INTRODUCCIÓN

expresaban: "Pese a la rareza de la sepsis bacteriana comprobada, las infecciones con diseminación bacteriana durante el primer mes de vida siguen siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad neonatal". A causa de la alta mortalidad general que existía, la frecuencia de infecciones era baja comparándola con las cifras actuales. Con el tiempo se han modificado definiciones, conceptos, epidemiología y manejo terapéutico (16-21). El término de "sepsis de origen desconocido" fue empleado por Schaffer (22) para referirse a las infecciones generalizadas y producidas por bacterias dentro del primer mes de vida. En 1974 (16) la palabra "sepsis" en RN denotaba una enfermedad bacteriana que aparecía en los primeros 30 días de vida y que afectaba principalmente a la corriente sanguínea y a menudo a las meninges; Dashefsky en 1981 la define como un "síndrome clínico" caracterizado por signos generales de infección y acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida (23). Se pasó de pensar que el microorganismo invasor lesionaba directamente al huésped al secretar toxinas a que es precisamente el sistema inmunitario del huésped el que, al reaccionar ante estas toxinas microbianas, produce el daño tisular y otros efectos nocivos de la sepsis (24). Las infecciones del periodo neonatal pasaron a ser consideradas como un síndrome clínico con muy diversas manifestaciones.

### **1.2.2.1- Peculiaridades de las definiciones de infección para los neonatos**

Antes de poder plantear definiciones de consenso para SRIS, sepsis, disfunción orgánica o shock séptico asumibles en las unidades neonatales y aplicables a prematuros es necesario tener en cuenta algunas limitaciones de los modelos actuales. Aunque hasta ahora se han intentado aplicar prácticamente los mismos criterios clínicos y de laboratorio a adultos, niños y RN, con apenas algunas adaptaciones según la edad (14), hay que analizar si esa es la mejor opción para poder incluir también a los recién nacidos prematuros. Por desgracia,

aunque se conocen diversos signos clínicos, marcadores biológicos y factores de riesgo relacionados con la infección neonatal, apenas se han realizado estudios con técnicas multivariantes que permitan cuantificar la importancia de cada uno de ellos a través de sus cocientes de probabilidades (25), algo que permitiría seleccionar cuales serían los parámetros más adecuados como predictores de sepsis. Se han realizado trabajos para estudiar el comportamiento de los marcadores biológicos de SRIS y sepsis en recién nacidos sanos (26), pero son precisos estudios poblacionales más amplios para poder establecer valores de normalidad, dado que recientemente se ha podido constatar que algunos reactantes como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) o algunas interleucinas (IL) se elevan durante las primeras horas de vida de forma fisiológica (27-30).

### **1.2.2.2- Definición de infección neonatal**

Para poder comparar entre unidades neonatales se han realizado numerosos estudios clínicos se han realizado utilizando definiciones heterogéneas de sepsis neonatal de difícil aplicación a la hora de establecer comparaciones con otras unidades neonatales. En un intento por paliar este problema y para evitar interpretaciones diferentes que pudieran dar lugar a resultados no comparables, en nuestro país, en 1995, una serie de responsables de los servicios de neonatología de 37 hospitales de segundo y tercer nivel formaron el “**Grupo Castrillo**”. Desde la fecha de su constitución, este grupo viene realizando reuniones anuales en torno a temas relacionados con las infecciones neonatales. Ha publicado diversos trabajos y sus resultados han sido comunicados en distintos congresos nacionales e internacionales, lo que hace de este grupo un referente en patología infecciosa neonatal en nuestro país (31).

## INTRODUCCIÓN

En el año de su formación, con vistas a realizar estudios epidemiológicos de ámbito nacional, este grupo llegó a un consenso para definir:

- *Infeción comprobada*: basado en la constatación de síntomas o signos clínicos de infección, marcadores biológicos de SRIS (alteración de recuento leucocitario (32), PCR mayor de 12 mg./L) y hemocultivo positivo.
- *Infeción clínica*: en caso de presencia de datos clínicos, marcadores biológicos de SRIS pero hemocultivo negativo.
- *Bacteriemia asintomática*: por la ausencia de síntomas o signos de infección, normalidad en los marcadores biológicos y hemocultivo positivo.
- *Ausencia de infección* en caso de falta de síntomas o signos clínicos, marcadores biológicos normales y hemocultivo negativo.

No obstante es evidente que, después de los años transcurridos desde la elaboración de estas definiciones (1995), tras la aparición de los consensos internacionales de sepsis antes mencionados, estas definiciones son mejorables. Además fueron desarrolladas pensando en estudios de tipo epidemiológico, asignando los pacientes a los distintos grupos de forma retrospectiva, que no es lo ideal para trabajos que precisan una selección inmediata de los pacientes como es el caso de los ensayos clínicos.

Posteriormente, a partir del año 2002, la información proporcionada por el Grupo Castrillo se ha visto complementada por el grupo **SEN1500**. La Sociedad Española de Neonatología (SENeo) consciente de la importancia que tienen las bases de datos para conferir mayores niveles de evidencia científica a la práctica médica elaboró un proyecto de “Red Española de Unidades Neonatales”. Dentro de este proyecto de redes se encuentra la denominada “Base de datos de recién nacidos menores de 1,500 gr. SEN 1500”. Esta base de datos participan 62 unidades neonatales españolas. Nuestra unidad comenzó a formar parte de ella en el año 2005. Se compone de 3 partes:

- 1-Estudio prospectivo de morbi-mortalidad.
- 2-Recogida de datos sobre factores socioeconómicos.
- 3-Recogida de datos sobre el desarrollo neuropsicológico a los 2 años.

Uno de los ítems analizados en esta base de datos, en concreto en el apartado primero, es la presencia de infecciones precoces o tardías en el grupo de RN menores de 1,500 gr.

Finalmente, la sepsis neonatal se podría definir actualmente como aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del RN (33) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida y/o las 46 semanas de edad postconcepcional.

### **1.2.2.3- Tipos de infecciones neonatales**

## INTRODUCCIÓN

Se han utilizado en la literatura médica (34) diversos criterios de clasificación de las infecciones que hacen referencia fundamentalmente a: el agente etiológico de la infección, la vía de adquisición, el momento en el que se produce el contagio y la edad, pre o postnatal, en que se manifiesta la enfermedad. Según este último aspecto, las infecciones se pueden clasificar en **precoces**, aquellas que debutan en las primeras 48-72 horas de vida y en **tardías**, las que lo hacen pasado ese período. En esta última definición entrarían las producidas por microorganismos localizados en los servicios de Neonatología (preferentemente en las UCI-neonatales) y que colonizan al niño a través del personal sanitario (manos contaminadas) y/o por el material de diagnóstico y/o tratamiento contaminados (termómetros, fonendoscopios, sondas, catéteres, electrodos, etc...), llamadas **infecciones nosocomiales** (IN), y las **infecciones adquiridas** fuera del hospital o sepsis comunitarias, que son muy infrecuentes. Las infecciones precoces suelen ser de transmisión vertical, mientras que las tardías de transmisión horizontal.

Vamos a pasar ahora a ver con mas detalle las infecciones precoces y las tardías. Dentro de este último grupo, abordaremos las infecciones nosocomiales preferentemente, al representar una de las partes fundamentales del estudio que aquí se presenta. Con frecuencia a lo largo del texto y dado que, las infecciones precoces suelen ser de transmisión vertical normalmente y las tardías de adquisición hospitalaria, hablaremos indistintamente de infecciones precoces o de transmisión vertical y de infecciones nosocomiales o tardías.

### 1.2.2.4- Infección precoz

Las **infecciones precoces**, normalmente de transmisión vertical, se producen como consecuencia de la colonización del feto, antes (vía ascendente) o durante el parto, por microorganismos procedentes del tracto genital materno, siendo por tanto la presencia de estos patógenos en el canal genital materno el principal factor de riesgo relacionado con estas infecciones (35). En mujeres gestantes la detección de bacterias patógenas como *Streptococcus agalactiae* (SGB) y *E. coli* en vagina tiene una prevalencia variable debido a motivos geográficos, toma correcta de cultivo en el tercio superior de vagina, cultivo simultáneo de recto, medio de cultivo utilizado, etc. (36-39). En general, en Estados Unidos se refiere una prevalencia de colonización en las gestantes por SGB del 10-30% (30) y en España del 10-17% (38-39). La trascendencia de la colonización vagino-rectal no estriba solo en la capacidad de transmisión vertical de estos gérmenes, sino en que también son capaces de provocar complicaciones infecciosas en la madre (endometriosis y sepsis postparto) y complicaciones evolutivas durante el embarazo: corioamnionitis (40), rotura de membranas ovulares y amenaza de parto prematuro (41,42). Otros factores de riesgo materno de transmisión de infección vertical por contacto directo y/o vía ascendente serían la rotura prolongada de membranas y la infección urinaria materna (43,44) sobre todo en el tercer trimestre de la gestación, cuando ésta no ha sido tratada o el tratamiento ha sido incorrecto.

Dentro de este punto merece consideración especial la colonización materna por SGB como factor de riesgo de transmisión de sepsis vertical:

SGB tiene su reservorio en el tracto gastrointestinal y a partir de aquí coloniza de forma intermitente el tracto genital inferior. La tasa de portadoras vaginales varía de unos estudios

## INTRODUCCIÓN

a otros en relación con factores sociales, raciales, etc. En nuestro medio se sitúa alrededor del 12% cuando la toma de muestra es exclusivamente vaginal y del 15% con toma recto-vaginal (45-47). De cada 100 gestantes colonizadas nacerán colonizados un 42-72% de los RN (cultivos superficiales positivos), pero únicamente un 1-2% desarrollarán la enfermedad invasiva. Cuando existen además otros factores de riesgo (parto prematuro, sospecha de corioamnionitis, rotura de bolsa prolongada (más de 18 horas antes del expulsivo en a término y antes de 12 horas en pretérminos) la tasa de enfermedad invasiva alcanza un 10-15% de los neonatos de madres colonizadas. Parece que uno de los factores determinantes en el desarrollo de la infección neonatal es la existencia de bajos niveles en el suero materno de anticuerpos específicos frente a SGB (48). El feto/RN por tanto no dispondrá de suficiente inmunidad específica adquirida por el paso transplacentario de anticuerpos y ello facilitará el desarrollo de la infección.

Debido a la importancia creciente del SGB en la etiología de las infecciones precoces, en 1996 en Estados Unidos (49) se establecieron una serie de criterios para recomendar el tratamiento antibiótico materno intraparto con el fin de evitar esta infección. En el año 1998 en España (50) se propuso un consenso similar. Posteriormente, bajo el auspicio de distintas sociedades científicas como: la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Neonatología (SENeo), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) se revisó dicho consenso (51) y se añadieron las novedades introducidas por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) tanto en el año 2003 como posteriormente en el año 2010. Para ello las sociedades científicas mencionadas arriba formaron en el año 2011 un grupo de trabajo

multidisciplinar que, en 2012, dio como fruto un nuevo documento de consenso sobre la prevención de la infección perinatal por EGB. En estas nuevas recomendaciones se actualizaron los métodos microbiológicos, se revisaron los antibióticos, se clarificó el significado de la presencia de EGB en orina, se definió el uso de profilaxis antibiótica intraparto (PAI) en la amenaza de parto prematuro y en la rotura prolongada de membranas y se revisó el manejo del RN en relación con el estado de portador de EGB de la madre (52). Este protocolo de actuación frente al EGB en nuestro país está incluido en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, en el proceso asistencial de Embarazo, parto y puerperio, formando parte de los controles sistemáticos que se realizan a todas las gestantes durante el embarazo. Una vez que la gestante llega al Hospital, según sea el resultado de este cultivo, se pondrá en marcha o no el protocolo. En aquellos casos de amenaza de parto prematuro, si no se ha realizado el cribado, se hace durante el ingreso hospitalario, siempre que el parto se prevea en las siguientes 5 semanas.

Entre los factores de riesgo de infección precoz dependientes del RN destacan (43,44): reanimación en paritorio por hipoxia fetal y/o depresión al nacimiento, inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de linfocitos T...) y traumatismos de piel, vasos, etc. durante el parto.

### **1.2.2.5- Infección nosocomial**

Los progresos técnicos y la mejora en la atención obstétrica y neonatal acaecidos en las últimas décadas han originado un aumento de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Como consecuencia, ha tomado relevancia un nuevo espectro de infecciones que afectan preferentemente a este grupo particular de pacientes. Además, estos avances han

## INTRODUCCIÓN

permitido la supervivencia de muchos RN, con determinadas patologías (cardiopatías, malformaciones gastro-intestinales, renales..) que en otras décadas no lo hubieran hecho. Esto último a expensas de prolongar su estancia hospitalaria y de ser sometidos a numerosas técnicas y procedimientos aumentando así su susceptibilidad a las infecciones nosocomiales.

Habitualmente las infecciones nosocomiales están causadas por microorganismos presentes en los servicios de neonatología (especialmente en las UCI-neonatales), que colonizan la piel y mucosas de los RN ingresados. Los principales factores de riesgo implicados en la aparición de sepsis nosocomial son: (35,53):

- 1- El lavado y desinfección insuficiente de las manos como vehículo de contaminación de la piel/mucosas del RN y por tanto principal causa de colonización del neonato junto con el uso de material insuficientemente desinfectado/limpiado: termómetros, fonendoscopios, sondas, tetinas, incubadoras, tubos endotraqueales, etc.
- 2- La insuficiente dotación de personal sanitario que hace difícil seguir los protocolos de limpieza y de prevención de infecciones.
- 3- Procedimientos invasivos realizados en UCI-neonatal:
  - a) La intubación endotraqueal prolongada, las aspiraciones intratraqueales y la utilización de respiradores son los factores de riesgo más importantes en la contaminación de la mucosa respiratoria

b) La colocación de catéteres intravasculares: importante factor de riesgo que se ve aumentado con:

- Edad del RN: a mayor edad, mayor posibilidad de colonización, ya que el RN estará parcialmente colonizado al 5º día y sobre el 7º día de vida la colonización es generalizada

- Tiempo de permanencia del catéter

- Condiciones de la técnica para la inserción del catéter: la dificultad en la canalización o la falta de asepsia durante la misma aumentan la posibilidad de infección.

c) La alimentación intravenosa: la nutrición parenteral y los lípidos constituyen un caldo de cultivo bacteriano y fúngico. Además, las emulsiones lipídicas posiblemente impiden la función normal de los neutrófilos y macrófagos y facilitan la invasión bacteriana.

d) La existencia de drenajes pleurales y shunts de líquido cefalorraquídeo.

4- La sobreutilización de antibióticos.

5- La piel fina y fácilmente erosionable del prematuro, que no está completamente queratinizada.

6- El paso transplacentario reducido de inmunoglobulinas materna en aquellos nacimientos pretérmino, reservas disminuidas de granulocitos y disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos.

## INTRODUCCIÓN

7- Algunos fármacos (corticoides, antagonistas H<sub>2</sub> etc), procedimientos como la exanguinotransfusión, actos quirúrgicos etc, son factores evidentes y demostrados de infección nosocomial.

8- El incremento de exposición neonatal: presencia de otros neonatos colonizados, hospitalización prolongada.

### **1.2.2.6- Manifestaciones clínicas**

La pluralidad de signos y síntomas (54), habitualmente inespecíficos, que puede tener el RN infectado, obligan a incluir la infección en el diagnóstico diferencial de casi la totalidad de la patología neonatal. Esto también obliga a utilizar parámetros analíticos que orienten hacia la presencia o no de infección (55) y apoyen el inicio del tratamiento antibiótico empírico.

La clínica inicial de la infección precoz se podría definir como una apreciación por parte del clínico de que “el recién nacido no va bien”: mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia), dificultades para la alimentación, apatía, taquicardia inexplicable. Le sigue una “fase de estado”, donde todo lo referido anteriormente se hace más evidente, apareciendo con más intensidad (56) síntomas digestivos, respiratorios y neurológicos. Si la enfermedad sigue avanzando llegamos a una “fase tardía” en la que se acentúa todo lo anterior junto con signos de fallo multiorgánico que pueden llevar al exitus del RN.

Las manifestaciones clínicas de la infección nosocomial son muy similares a las descritas para la infección precoz, si bien suele evolucionar de forma más solapada (sobre todo las debidas a *S.epidermidis* y *Candida* sp.). Son signos orientadores: la presencia de taquicardia

inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de introducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente.

Debido a esta dificultad diagnóstica y en un intento por identificar los signos clínicos predictivos de infección (definida como presencia de hemocultivo positivo), Ohlin et al (57) recogieron de forma prospectiva los datos clínicos de 401 neonatos menores de 28 días con sospecha de sepsis entre 1997 y 2005 en un hospital de tercer nivel de Suecia. Presentaron infección precoz un 68% y tardía un 32%. Los signos clínicos que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de un hemocultivo positivo fueron: bradicardia, apnea, inestabilidad hemodinámica (hipotensión o mala perfusión periférica), intolerancia digestiva y distensión abdominal. Sin embargo, no encontraron esta asociación con la taquipnea, el aumento de las necesidades de oxígeno, la irritabilidad y la presencia del conducto arterioso persistente. No obstante, cuando estos datos se estratificaron por edad gestacional, la taquipnea en mayores de 37 semanas (no en prematuros), la bradicardia en menores de 37 semanas (no en nacidos a término) y la irritabilidad en recién nacidos extremadamente prematuros (menores de 31 semanas) se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de hemocultivo positivo. Teniendo en cuenta otros factores además de la edad gestacional, concluyeron que hipotensión arterial y apnea eran los signos más consistentes con la presencia de infección, independientemente de la edad gestacional. La presencia de intolerancia digestiva, distensión abdominal y bradicardia están fuertemente asociados a la presencia de un hemocultivo positivo pero son dependientes de otros factores. Además es importante recordar que la edad gestacional puede influir en las manifestaciones clínicas de la infección.

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.2.7- Etiología

Vamos a revisar a continuación la etiología según el momento de presentación de las infecciones.

#### **Infecciones precoces:**

La etiología de las infecciones precoces, fundamentalmente bacteriana, pues las sepsis por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos, ha ido cambiando a través de los años y dependiendo, a veces, del área geográfica. Antes de la aparición de los antibióticos, las bacterias Gram positivas eran las principales responsables de estas infecciones, destacando los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. En los años 40, con el inicio del uso de antibióticos, se observó un predominio de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina. Con el uso posterior de antibióticos de amplio espectro (58) se constató una disminución de ellos y una aparición de bacterias Gram negativas, siendo *E. coli* el microorganismo más representativo de los años 50.

Durante los años 60-70 se mantuvo *E. coli* como máximo responsable de las infecciones neonatales y aparecieron otras bacterias Gram negativas como causantes de ellas, el llamado grupo KES (*Klesiella*, *Enterobacter*, *Serratia*). Así mismo, durante esta época, se aísla con cierta frecuencia un microorganismo Gram positivo, *Listeria monocytogenes*, que posteriormente sufre un descenso importante, probablemente por los cambios en los hábitos alimentarios e higiénicos y por el tratamiento antibiótico intraparto que puede inhibir la transmisión vertical de este patógeno.

A partir de final de los años 70 se evidencia un aumento progresivo de las infecciones por SGB, microorganismo excepcional en épocas anteriores como indicó Freedman (59) en 1981, quién revisó la etiología de las infecciones en el RN durante un período de 50 años (1928-1978). Posteriormente, Gladstone (60) amplió la revisión anterior hasta 1988 y ya encuentra al SGB como máximo responsable de estas infecciones seguido por *E. coli*. Esta situación se mantiene durante unos años (61), con disminución del número de infecciones por SBG en años posteriores. Este descenso ha sido en parte debido de la implementación del protocolo de actuación frente a la colonización materna por SGB, comentado anteriormente.

La infección es sin duda una de los grandes problemas en el ejercicio de la Neonatología. Los estudios del **Grupo Castrillo** situaban en España la *incidencia de infección total* en 2,5 por 1000 recién nacidos vivos y la de infección nosocomial en 2,9% de los ingresos en unidades neonatales, siendo de 15,6% en menores de 1,500 gr. (33,62,63). Los últimos datos referidos a 2013 señalan una incidencia de sepsis vertical de 1,05 por mil RN vivos (descenso importante en relación con la profilaxis materna frente a la infección por *Streptococcus agalactie*) y una densidad de incidencia de IN del 13,4% por 1000 días de estancia en UCIN (64). En realidad esto es solo la punta del iceberg, puesto que son muchos más los neonatos que son sometidos a controles analíticos y/o tratados con antibióticos. Se estima que por cada neonato infectado, entre 11 y 30 RN no infectados reciben tratamiento antibiótico probablemente innecesario.

La *incidencia de las infecciones precoces* en el conjunto del **Grupo de Hospitales Castrillo** (37) se ha mantenido durante los años 1996-2000 con una tasa algo superior al 2‰. A partir del año 2000 se observa un descenso llegando a unas cifras de incidencia de infección precoz

## INTRODUCCIÓN

del 1,1‰ en el año 2013. En cuanto a la incidencia de los factores de riesgo obstétrico para estas infecciones controladas por este grupo, es elevado el porcentaje en las que no existe ningún factor de riesgo identificable, incluso incluyendo entre ellos factores inespecíficos como la hipoxia grave.

En la evolución etiológica de las infecciones precoces durante los años 1996-2011 en las series del **Grupo Castrillo**, se observa un predominio de las bacterias Gram negativas en los menores de 1,500 gr., siendo el protagonista principal *E. coli*. y de los Gram positivos en los mayores de 1,500 gr. Dentro de las bacterias Gram positivas destaca SGB, probablemente al incluirse datos de los años previos a la elaboración del protocolo de profilaxis frente a este germen y de los años en los que todavía no se alcanzaba una cobertura del 100% mismo.

Durante los últimos años se han producido profundos cambios en los hábitos de actuación en el ámbito de la perinatología. El conocimiento del papel que puede desempeñar la infección en el contexto de muchas de las complicaciones obstétricas que acaban en un parto prematuro (etiología infecciosa de la rotura prolongada de membranas, corioamnionitis...etc), ha condicionado que los obstetras indiquen, con una frecuencia cada vez mayor, la administración de tratamiento antibiótico intraparto para intentar atajar el posible proceso infeccioso y mejorar el pronóstico tanto de la madre como del RN. Prueba de ello es la generalización de la implementación del protocolo de actuación frente a la colonización materna por SGB (52).

**Infecciones nosocomiales:**

La etiología de la sepsis nosocomiales en las series del Grupo Castrillo es superponible a la referida en otras series (65,66), destacando los estafilococos coagulasa negativos, especialmente *S. epidermidis*. Le siguen en frecuencia: *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. y *E.coli*. Dentro de las infecciones fúngicas, *Candida* sp. representa un número no despreciable de casos, si bien su incidencia ha ido en descenso en el transcurso de los años estudiados. Los RN de peso mayor de 1,500 gr. tienen mayor frecuencia de sepsis causadas por *E.coli* y *Enterobacter* sp. y los RN menores o igual a 1,500 gr. por *Candida* sp. (62)

En el conjunto de las infecciones nosocomiales deberíamos destacar dos aspectos: la multiresistencia y los brotes. El término “microorganismo multiresistente” se ha utilizado sobre todo para bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado resistencia a múltiples antimicrobianos y que son capaces de ocasionar brotes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* sp. resistente a glucopéptidos, enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro expandido (BLEE) y *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos (67). Hablamos de brote cuando las infecciones por un determinado microorganismo aumentan en un número superior al esperado durante un tiempo determinado.

Los brotes epidémicos por bacterias multiresistentes llevan asociada una alta morbimortalidad en áreas de riesgo, debido a que el perfil de multiresistencia no se cubre el tratamiento antibiótico empírico protocolizadas tras consenso con las sociedades científicas y según la epidemiología infecciosa histórica de cada unidad. Su fácil transmisibilidad al ser su reservorio los propios pacientes colonizados, como es el caso de *K.pneumoniae*

## INTRODUCCIÓN

productora de beta-lactamasa (KPBLEE) que tiene como reservorio el tracto gastrointestinal, dificulta su manejo. Por otra parte hay que tener en cuenta que los recién nacidos son incontinentes, colonizando permanentemente su piel y su medio ambiente. Una pequeña contaminación con material fecal puede inocular miles de bacterias resistentes en las manos del personal sanitario, constituyendo la principal vía de contaminación y propagación de estas infecciones. Otro aspecto importante es la contaminación ambiental: estos microorganismos son capaces de sobrevivir por tiempo prolongado en las manos de los profesionales sanitarios, en productos médicos, suministros hospitalarios de agua y fregaderos y en las superficies inanimadas, llegando a ser considerados endémicos en algunos centros. Situaciones de incremento de la carga de trabajo y la existencia de personal no cualificado suponen un factor de riesgo aumentado para el inicio de brotes de infección nosocomial por gérmenes multiresistentes.

Debido a que en ocasiones se prolongan en el tiempo estos brotes, puede ser necesario el cierre temporal de las unidades para poder controlarlo, con el impacto substancial sobre la calidad asistencial que eso supone. Se sabe que en algunos centros se “convive” con una situación de epidemia mantenida en el tiempo. Otras veces existe una situación de endemia debida al aislamiento paulatino de microorganismos nosocomiales.

En situaciones de brote, los microorganismos más prevalentes son los Gram negativos. Según algunos estudios, destacan: *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp. y *Pseudomona aeruginosa*. En una encuesta realizada en Inglaterra, durante los años 2010-2011, aparecen como microorganismos más frecuentes en situación de brote: *S. aureus*,

bacterias Gram negativas: *Klebsiella* sp., *E. coli*, *Enterobacteria* sp. y *Pseudomona* sp.

Recogen también algunos episodios por *S. marcescens* y un brote por Influenzae (68).

### 1.2.2.8- Diagnóstico

A pesar de la gran variedad de pruebas que se pueden realizar ante la sospecha de infección en un recién nacido y dado los resultados tan variables en cuanto a su sensibilidad y especificidad (69-72), ninguna de ellas permite un diagnóstico definitivo de infección salvo la presencia de un **hemocultivo positivo**. Sin embargo, éste tiene una sensibilidad baja en el recién nacido. Por ello el diagnóstico se debe establecer mediante la combinación de factores tanto clínicos como analíticos (73-79) (**Tabla 1**) y microbiológicos.

El diagnóstico inicial es clínico, sabiendo que las manifestaciones clínicas suelen ser inaparentes, inespecíficas, más o menos sutiles y, a veces, de aparición tardía; otras veces, las menos, el inicio de la clínica es fulminante, con shock séptico, sin que exista tiempo para realizar el diagnóstico. La realización de pruebas complementarias debe plantearse ante la más mínima sospecha.

**Tabla 1.** Marcadores analíticos de probable infección.

Fórmula y recuento leucocitario	-Leucocitos: >20000 o < de 5000 x 10 <sup>3</sup> /microL.  -Neutrófilos: >15000 o < de 1500 x 10 <sup>3</sup> /microL.
Índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos	-En < 72 horas de vida: > 0,2

totales	-En > de 72 horas de vida: > 0,12
Recuento plaquetario	Plaquetas < 100000 ( $\times 10^3/\text{micrL}^7$ )
Proteína C reactiva (PCR) (69,71,72)	1ª semana de vida > 15 mg./dl Posteriormente > 10 mg./dl
Procalcitonina (PCT)(70,74)	-Nacimiento > 0,7 ng./ml -24 horas de vida > 20 ng./ml -48 horas de vida > 2 ng./ml
Otros: amiloide A sérico, antígenos de superficie celular (CD64), interleucinas 6,8 y 10, marcadores moleculares. (71)	

En general las alteraciones hematológicas proporcionan poca información diagnóstica en la valoración infecciosa de los neonatos. Así, valores normales con datos clínicos indicativos no apoyan la decisión de retrasar el tratamiento antibiótico. Es decir, que los recién nacidos sintomáticos deben tratarse hasta que pueda descartarse infección por otros métodos (73).

En relación a los reactantes de fase aguda su concentración en plasma se modifica en un 25% o más de su concentración normal por acción de las citocinas. El reactante de fase aguda ideal es aquel que responde de manera precoz y con gran variación con respecto a sus valores de normalidad al inicio del proceso inflamatorio y su concentración en plasma puede medirse de manera rápida y precisa. La determinación de la PCR es especialmente útil si se realizan determinaciones seriadas cada 12-24 horas, pues permite monitorizar la evolución de la infección y la eficacia y duración del tratamiento empírico: la presencia de niveles de PCR en rango normal separados al menos de 24 horas en ausencia de sintomatología u otros

datos indicativos de infección permitirían suspender dicho tratamiento empírico. De la misma manera, la presencia de niveles elevados de PCR en ausencia de otros datos que indiquen infección no justifica el mantenimiento de dicho tratamiento (73). Respecto a los niveles de PCT, en un estudio realizado por Stocker et al (76,78) en RN sanos se obtuvo una curva de elevación fisiológica de este reactante con un pico fisiológico entre 18-36 horas de vida de hasta 10 ng./ml.

Ante una infección se ha observado un primer aumento de los valores de PCT pasadas 2-4 horas de la exposición a endotoxinas bacterianas seguido de un pico a las 6-8 horas que se mantiene elevado 24 horas (74). Por todo ello, la PCT en sepsis precoz tiene una utilidad limitada debido a su rápida elevación postnatal fisiológica (74,79). En el caso de una sepsis nosocomial, la PCT no es suficiente como marcador aislado, pero puede ser útil como parte de la evaluación de sepsis (74). La administración de antibióticos disminuye los valores de PCT más rápido que los de PCR.

Como ya se ha comentado, el diagnóstico definitivo se basa en la presencia de un microorganismo patógeno en un líquido corporal habitualmente estéril como la sangre, orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). La importancia de la toma de muestras radica en que su resultado nos apoyará en la filiación del cuadro clínico (infección u otra patología), el pronóstico, posibilidad de dirigir el tratamiento..., por lo que desde el punto de vista microbiológico se obtendrá (63,73,75,80):

a-Hemocultivo (prueba de referencia).

## INTRODUCCIÓN

b-Líquido cefalorraquídeo: es importante valorar esta participación meníngea porque su presencia puede modificar la dosis, tiempo y duración del tratamiento antibiótico.

c-Urocultivo: esencial en las sepsis de presentación tardía.

d-Cultivo de aspirado traqueal: cuando son positivos indican colonización de la vía aérea.

e-Cultivos de muestras de la madre: la toma de muestras vaginales, rectales, de placenta, líquido amniótico o de orina son importantes sobre todo en las sospechas de sepsis vertical.

### **1.2.2.9- Tratamiento**

En los pacientes con sospecha de infección la decisión de iniciar tratamiento antibiótico, generalmente, hay que tomarla antes de conocer el resultado del hemocultivo, es decir, de forma empírica. Un retraso en el diagnóstico y, por tanto, en el tratamiento (64) puede ocasionar resultados muy graves. La necesidad del tratamiento empírico justifica la importancia de conocer la epidemiología infecciosa de cada unidad neonatal, es decir, los gérmenes más prevalentes y en base a ello elaborar protocolos para un adecuado uso de antibioterapia empírica, encaminado a optimizar los tratamientos y su duración, apoyado en las pruebas de laboratorio, minimizando así los riesgos antes comentados. En los niños en los que no se confirma la sepsis y están recibiendo antibioterapia empírica, se recomienda retirarla en 48-72 horas si los reactantes son normales y los cultivos negativos. En RN de muy bajo peso, por cada día adicional de antibioterapia empírica por sospecha de sepsis vertical, se aumenta 1,27 veces el riesgo de infección nosocomial o enterocolitis y 1,24 veces el riesgo de muerte.

**Infección precoz:**

El tratamiento empírico se iniciaría con ampicilina y gentamicina, (33) cubriéndose así los principales gérmenes implicados en estas infecciones precoces. Si se sospecha la existencia de meningitis asociada, se iniciará el tratamiento con ampicilina y cefotaxima. Una vez confirmada la sepsis con el hemocultivo, el tratamiento antibiótico se debe fundamentar en el antibiograma, pasando a monoterapia. Además del tratamiento con antibióticos se realizará una terapéutica de soporte que con frecuencia es compleja (dieta absoluta, nutrición parenteral, ventilación mecánica en caso de apneas, drogas vasoactivas si hipotensión o shock, diuréticos y/o hemofiltración si insuficiencia renal, etc.).

**Infección nosocomial:**

A diferencia de la sepsis vertical, no existe un tratamiento antibiótico empírico (64) consensuado para la sepsis nosocomial y los regímenes de antibioterapia difieren mucho entre hospitales. Generalmente se recomienda la asociación de un antibiótico frente a estafilococo coagulasa negativo y otro frente a Gram negativos, siendo la combinación más empleada, vancomicina o teicoplanina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina). A la hora de elegir una u otra combinación se debe tener en cuenta la flora predominante en cada momento en la unidad, de ahí la importancia de conocer la ecología infecciosa de cada unidad neonatal y su evolución. Se cambiará a monoterapia en cuanto se disponga del antibiograma.

Como en las sepsis verticales, el tratamiento de soporte puede ser complejo (drogas vasoactivas, ventilación mecánica, hemofiltración, etc). Entre otras medidas terapéuticas la utilización de inmunoglobulinas por vía endovenosa no ha demostrado ser de utilidad como

## INTRODUCCIÓN

se refleja en un reciente metaanálisis (81). La terapéutica con G-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos) o GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos) aunque ha mostrado disminución de la mortalidad en RN con sepsis y leucopenia requiere de la realización de más ensayos clínicos antes de generalizar su utilización (82).

### 1.2.2.10- Prevención

En las sepsis verticales la prevención comprende medidas encaminadas a eliminar la infección materna y el contagio prenatal:

- Control de la gestación, incluyendo el cribado serológico materno y la detección del estado de colonización vagino-rectal por SGB de la embarazada.
- Cumplimiento del protocolo de profilaxis de la transmisión vertical del SGB.
- Asistencia correcta a las distocias.
- Administración sistemática de antibióticos a la madre en caso de rotura prolongada de membranas, según protocolo de las sociedades científicas.
- Cumplimiento de las pautas de vacunación requeridas en las gestantes (tétanos y otras) así como su seguimiento.

Entre las medidas a llevar a cabo para la prevención de Las infecciones nosocomiales estarían:

- Una adecuada higiene de manos en la asistencia de los RN (5 momentos del lavado de manos) es la medida más eficaz (83-85).
- La implantación y seguimiento de protocolos de limpieza y esterilización del material de diagnóstico y/o de tratamiento (83,84).
- Técnicas de inserción y manejo cuidadoso de las vías centrales, siguiendo todas las recomendaciones sobre asepsia. Existencia de protocolos sobre su manejo.
- El inicio precoz de la alimentación enteral disminuye (83,84) el número de días de alimentación parenteral y por tanto la necesidad de colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones y llaves (86). Si, además de precoz, esta alimentación enteral es con leche de madre, se disminuyen las posibilidades de infección, dado su efecto protector, sobre todo en los RN prematuros.
- La disposición en las unidades neonatales de protocolos diagnósticos actualizados que faciliten la toma de decisiones a la hora de iniciar o no un tratamiento antibiótico en los casos dudosos (83,84).
- La existencia de un número adecuado y capacitado de personal sanitario junto con una infraestructura suficiente (85).

## INTRODUCCIÓN

- El uso de la profilaxis con Fluconazol vía oral en aquellos pacientes de peso menor o igual a 1000 gr. cuando en la unidad neonatal en la que se encuentren ingresados la incidencia de sepsis por *Candida* sp. sea mayor del 5%.
- Comunicar los datos de prevalencia y formación continuada del personal sanitario. Para fomentar la consecución de este objetivo, deben realizarse sesiones periódicas sobre lo que son las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué medios disponemos para evitarlas. También se deben analizar retrospectivamente, en sesiones conjuntas con todo el personal sanitario, las infecciones nosocomiales ocurridas en los últimos 3-6 meses y discutir (35) los posibles factores epidemiológicos que han podido contribuir a su aparición así como realizar estudios comparativos con otras UCINS de complejidad similar para conocer en que situación se está y así poder aplicar medidas de mejora (87). Aplicando estos criterios en un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Kilbride et al, los autores consiguieron disminuir la incidencia de sepsis nosocomiales por *Estafilococo* coagulasa negativo desde el 24,6% al 16,4% (84).
- Otras medidas que todavía están en fase de ensayo, que no son de uso generalizado, serían la administración a los RN de probióticos (88,89) para evitar las enterocolitis asociadas a la sepsis o la utilización de inmunoglobulinas frente a los estafilococos, como el Altastaph, que es una inmunoglobulina humana policlonal con altos niveles de opsonización frente a *S. aureus* o el Pagibaximab, un anticuerpo monoclonal frente a *Estafilococo* coagulasa negativo (56).

- En fase de investigación está también el uso de la lactoferrina (glicoproteína presente en la leche de mamíferos) que por su acción bifidógena, de maduración intestinal y fungicida, ha demostrado en un reciente estudio clínico reducir la incidencia de sepsis nosocomial y enterocolitis hasta en un 60% (90).

### **1.3- Importancia de las bacterias productoras de betalactamasas (BLEE) como agentes causales de brotes de infección nosocomial**

En la etiología de estas infecciones nosocomiales, sobre todo asociadas a brotes, juegan un papel muy importante los microorganismos multiresistentes. Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana destaca el de las betalactamasas de espectro expandido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de enzimas producidas por bacilos Gram negativos que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Estas enzimas confieren a las bacterias que las producen resistencia frente a beta-lactámicos y también aminoglucósidos. Esto es debido a que los plásmidos que contienen genes de BLEESS, también vehiculizan genes de resistencia. De ahí la importancia de identificar qué factores predicen la presencia de una cepa portadora de BLEE para optimizar el tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible. Con frecuencia los pacientes que presentan infecciones en una unidad neonatal van a recibir un tratamiento empírico ajustado a la epidemiología infecciosa de esa unidad y que, la mayoría de las veces, no va a cubrir a este tipo de microorganismos.

## INTRODUCCIÓN

### 1.3.1- Definición de $\beta$ -lactamasas y tipos

Las betalactamasas ( $\beta$ -lactamasas) son enzimas de naturaleza proteica, con una masa molecular de aproximadamente 29 kDa que producen algunas bacterias. Estas enzimas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico de las penicilinas y otros betalactámicos dando lugar a compuestos sin actividad microbiana. Las betalactamasas por lo general son producidas por bacterias Gram negativas en forma secretada y pueden ser cromosómicas o plasmídicas (91).

Desde que Abraham y Chain describieron la primera  $\beta$ -lactamasa en 1940 (92), estas enzimas han aumentado en número y se han diversificado de forma alarmante. El mecanismo de acción de las betalactamasas depende de la presencia en su sitio activo de un residuo de serina o de zinc, dependiendo del tipo de enzima. Estos residuos son necesarios para atacar al anillo betalactámico, produciéndose la hidrólisis del mismo mediante la formación de un complejo acil-enzima y posterior rotura del enlace amídico.

Desde el punto de vista clínico es muy importante conocer no solo el tipo de betalactamasa que produce un determinado microorganismo sino también el fenotipo de resistencia que genera, la localización cromosómica o plasmídica y el carácter inducible o constitutivo de su expresión. La primera clasificación la realizaron Richmond y Sykes en 1973 (93) e incluía todas las betalactamasas de microorganismos Gram negativos estudiadas hasta ese momento. En 1976 Sykes y Matthew revisaron esta clasificación, que se basaba principalmente en el comportamiento de estas enzimas frente a inhibidores y sustratos (94). Cuatro años más tarde, Ambler y Jaurin establecieron, según las secuencias de aminoácidos de estas enzimas, la clasificación molecular (95) según la cual existen 4 clases de

betalactamasas: A, B, C y D. Las de los grupos A, C y D poseen serina en su centro activo y las pertenecientes al grupo B poseen zinc (metalobetalactamasas).

A partir del año 1983 aparecieron en Europa bacterias que producían betalactamasas que no cumplían los criterios de estas clasificaciones y se hizo necesario reagrupar los nuevos datos que iban surgiendo. En 1989, Bush publicó el esquema que, con las subsiguientes revisiones, constituye la que es la clasificación más utilizada en la actualidad. El esquema de Bush, Jacoby y Medeiros divide a las betalactamasas en 4 grupos funcionales, integrando propiedades bioquímicas, de estructura molecular y la secuencia nucleotídica (96-98). A pesar de todo esto se siguen describiendo betalactamasas cuya inclusión en algún grupo es todavía difícil. En la **Tabla 2** se clasifican los distintos tipos de BLEE más frecuente (99, 100).

**Tabla 2**-Clasificación de los tipos de BLEE más comunes.

Tipos	Clase	Especie 1ª en la que se aisló	Especie más habitual	Nº de variantes
TEM	A	<i>E.coli</i>	-Familia <i>Enterobacteriaceae</i> <i>-P. aeruginosa</i> <i>-H. influenzae</i> <i>-N. gonorrhoeae</i>	Múltiples TEM-1 TEM-2 TEM-3 TEM-24
SHV	A	<i>K. pneumoniae</i>	<i>-K. pneumoniae</i> <i>-E. coli</i> <i>-P. aeruginosa</i>	Más de 60 SHV-1 SHV-2 SHV-5 SHV-12

## INTRODUCCIÓN

CTX-M	A	- <i>Salmonella</i> entérica serovar <i>Typhimurium</i> - <i>E. coli</i>	-Familia <i>Enterobacteriaceae</i>	Más de 80 CTX-M-2 CTX-M-3 CTX-M-9 CTX-M-14 CTX-M-15
OXA	D  (grupo funcional 2d)	<i>P. aeruginosa</i>	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Acinetobacter baumani</i>	Múltiples OXA-10 OXA-13 OXA-14 OXA-17

### 1.3.2- Historia de la emergencia de las BLEE. Irrupción de la resistencia a betalactámicos

En 1983 en Alemania se detectó un nuevo grupo de enzimas a las que se llamó betalactamasas de espectro expandido (BLEE), que podían hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro, entre las que se incluyeron cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, así como algunos monobactámicos como el aztreonam (101). Clásicamente estas BLEE derivaban de genes TEM-1, TEM-2 o SHV-1 por mutaciones que alteraban la configuración aminoacídica alrededor del sitio activo de estas betalactamasas, lo cual les otorgaba la capacidad de ampliar su espectro de acción sobre los betalactámicos. Actualmente un creciente número de BLEE que no proviene ni de TEM ni de SHV, están empezando a ser descritas, en familias CTX-M. Además, estos enzimas están codificadas por plásmidos lo que les concede la capacidad de transmitir horizontalmente los genes de resistencia y vehiculizar resistencia a

aminoglucósidos (102). Por todo ello, las opciones de tratamiento en casos de patologías causadas por BLEE son cada vez más limitadas, siendo el carbapenem el tratamiento de elección en estos casos, lo que deriva en la selección de bacterias (103).

En España, los primeros microorganismos productores de BLEE se describieron en 1988 aunque, en estudios retrospectivos, se identificaron microorganismos con perfiles de sensibilidad compatibles con la producción de BLEE en cepas aisladas en Madrid en 1985 y 1987 (104). La primera epidemia por aislados productores de BLEE conocida en nuestro país (1988-1990) (105) incluyó aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (61%), *Serratia marcescens* (31%), *Klebsiella oxytoca* (5%) y *Escherichia coli* (3%). Estos aislados también eran resistentes a aminoglucósidos, cloranfenicol, sulfamidas y tetraciclinas. De entre los estudios posteriores sobre cepas BLEE en nuestro país, cabe destacar los realizados sobre el brote ocurrido en el hospital Bellvitge (Barcelona) entre 1993 y 1995. En este brote las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE supusieron el 35% del total de aislamientos de esta especie.

También fue realizado en Barcelona (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) un estudio con cepas clínicas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación aisladas entre 1994 y 1996, en el que se encontró solamente expresión de BLEE en el 0,14% de *E. coli* y en el 0,17% de *K. pneumoniae*. Las BLEES se identificaron como TEM-12, SHV-2 y CTX-M-9. En un período posterior al de este estudio (1997-1999) los porcentajes de aislamiento de aislados productores de BLEES aumentaron ligeramente (*E. coli*, 0,5%; *K. pneumoniae*, 1,6%), siendo en este período más del 70% de las BLEES observadas del tipo CTX-M-9 (106).

## INTRODUCCIÓN

En otro estudio del hospital Ramón y Cajal (Madrid), sobre cepas de *K. pneumoniae* aisladas entre 1998 y 2000, los aislados productores de BLEE representaron el 4,8% del total de *K. pneumoniae*. La mayoría de los aislamientos procedían de pacientes ingresados en la UCI y en unidades quirúrgicas. En este estudio se observó una gran variabilidad genética (31 clones en 62 cepas evaluadas) y se reconocieron 6 BLEES diferentes (107). Uno de los clones produjo una epidemia en una UCI-neonatal entre 1997 y 1998 (108).

Hace 2 décadas, la mayoría de los microorganismos productores de BLEE eran *K. pneumoniae*, poseían enzimas de las familias SHV y TEM y se asociaban a brotes nosocomiales epidémicos. Se aislaban con más frecuencia en las UCI y como factores de riesgo asociados a infecciones por estas cepas estaban el ingreso en UCI, la cirugía reciente, el cateterismo, el sondaje urinario, la hospitalización prolongada y la utilización previa de cefalosporinas y aminoglucósidos (101,109).

Sin embargo este panorama ha ido cambiando y la mayoría de los aislados actuales con BLEE expresan enzimas de tipo CTX-M; éstas se reconocen con mayor frecuencia en *E. coli* que en el resto de las enterobacterias, incluida *K. pneumoniae* (110,111). En general los aislados que expresan las enzimas CTX-M no suelen agruparse clonalmente aunque se ha reconocido una clara asociación a determinados tipos de plásmidos y elementos genéticos de transmisión (109).

A esta realidad cambiante se suma la emergencia de infecciones comunitarias por *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido, fenómeno nuevo y generalizado coincidente con la irrupción de enzimas CTX-M que, en nuestro país, comienza en el año

2000. Estos aislados están implicados principalmente en infecciones urinarias y se asocian a factores de riesgo como el uso de sonda urinaria y de antibióticos previamente. Su epidemiología es compleja ya que, además de haberse descritos clones epidémicos que afectan a pacientes extra e intrahospitalarios, también se han detectado aislados no agrupados clonalmente y diseminación horizontal entre diferentes clones y especies de enterobacterias de los genes *bla*<sub>CTX-M</sub> mediante elementos móviles como plásmidos (112) o diferentes integrones (108,113). Existen portadores fecales en la comunidad pero se desconoce actualmente el reservorio y las formas de transmisión, lo que hace difícil establecer medidas de control eficaces.

A pesar de que diversos centros españoles colaboraban en estudios multicéntricos nacionales o supranacionales de los que se podían extraer datos microbiológicos sobre patógenos multirresistentes, incluyendo enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, se carecía de datos que permitiesen conocer la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en España. Por este motivo se inició a través del Grupo de Estudios de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) un estudio prospectivo multicéntrico para conocer la prevalencia real de los dos principales patógenos productores de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, en diferentes áreas geográficas de nuestro país. Fruto de este estudio surgieron el proyecto GEIH-BLEE 2000 y el GEIH-BLEE 2006.

Los datos extraídos del proyecto GEIH-BLEE 2000 indicaron, durante el período de estudio, una prevalencia global en España de *E.coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE del 0,5 y 2,7%. Probablemente este hecho se debiese al aumento del número de aislamientos de *E.*

## INTRODUCCIÓN

*coli* BLEE en muestras de pacientes no hospitalizados. Antes se consideraba que los microorganismos productores de BLEE causantes de infecciones eran un problema casi exclusivamente nosocomial, que afectaba a pacientes ingresados con enfermedades debilitantes, tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y estancia hospitalaria prolongada, especialmente en UCI y cirugía (107). En el caso de *E. coli* BLEE los datos obtenidos en este estudio del año 2000 indicaron que, en España, este microorganismo se aislaba principalmente en muestras de orina (66%), procedentes de personas con un amplio espectro de edad (0-93 años) y, en el 51% de los casos, en pacientes no hospitalizados. Por el contrario, los datos obtenidos demostraron que, en el caso de *K. pneumoniae*, el 93% de los aislamientos procedían de muestras intrahospitalarias, indicando que este microorganismo seguía siendo un problema principalmente nosocomial y que los servicios donde se aislaba principalmente eran las UCI, tanto de adultos como pediátricas y neonatales (114,115).

En el proyecto GEIH-BLEE 2006, la frecuencia global de producción de BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04% y del 5,04% respectivamente, lo que supone que los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* se multiplicaron por 8 y por 2 respectivamente en 6 años. Este aumento se ha constatado en diferentes estudios multicéntricos europeos. En todos los hospitales que participaron se observó en mayor o menor grado el aumento de la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE con respecto a los datos observados en el año 2000. En el caso de *K. pneumoniae* productora de BLEE se observaron diferencias más variables de unos hospitales a otros. Estos resultados probablemente fueron debidos a que *K. pneumoniae* presenta un comportamiento epidémico por la presencia habitual de uno o de escasos clones que se diseminan en un mismo hospital, entre hospitales o áreas

sanitarias (116) y que, por el contrario, *E. coli* presenta una distribución más uniforme que responde más bien a un comportamiento epidémico policlonal o alodémico (117).

### 1.3.3- Reservorios y vías de transmisión

El tubo digestivo es un importante reservorio de estos microorganismos productores de BLEE, constituyendo un nicho ecológico ideal para la transmisión de resistencia interespecie. De hecho en un brote, más del 40% de los pacientes ingresados en la unidad afectada pueden sufrir colonización. Gran parte de los pacientes ingresados en las UCI en los que se detecta colonización por aislados productores de BLEE son portadores de otros microorganismos multirresistentes, como cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (118). Otros reservorios endógenos de interés son: la orofaringe y las heridas colonizadas.

Los principales vectores de la infección son las manos de los propios profesionales sanitarios (119). Hay muchos otros elementos implicados como: los termómetros, los geles empleados en ecografía, las sondas de oxigenoterapia, el jabón líquido y las uñas postizas del personal (120).

Entre los factores clásicamente predisponentes para la aparición de brotes destacan los ecológicos, en concreto el uso de antimicrobianos, fundamentalmente cefalosporinas de 3ª generación, aunque también se ha implicado el uso de aztreonam, fluorquinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol y metronidazol. Los principales determinantes para la selección y diseminación de cepas productoras de BLEE parecen ser la duración y el espectro de la antibioterapia recibida previamente por los pacientes. Las UCIS (121) son la principal diana tanto de la colonización como de los brotes epidémicos nosocomiales, siendo

## INTRODUCCIÓN

especialmente relevante el problema en las unidades pediátricas y neonatales. En la UCIN de un hospital de segundo nivel de Tarragona (122) se produjeron dos brotes de infección nosocomial por KPBLEE en dos años consecutivos. Una vez detectado el caso índice, se activaron las medidas de control. A pesar de la investigación tanto del ambiente como de los profesionales y padres de los RN ingresados en la unidad, los resultados de todas las muestras tomadas fueron negativos en las dos ocasiones. Los aislados de KPBLEE causantes de los dos brotes fueron distintos, con una posible transmisión horizontal desde reservorios humanos. En ambos, el número de colonizados fue mayor que el de infectados y la evolución de los RN infectados fue satisfactoria. Los autores recalcan la importancia del trabajo multidisciplinar y de unas estrictas medidas de aislamiento e higiene en el control de los brotes, dado su transmisión por las manos del personal de la unidad.

En otra UCIN de Granada (123) se produjo un brote de infección nosocomial por KPBLE. Esta vez el caso índice fue un RN con conjuntivitis. De los RN infectados, uno falleció, aunque el exitus se atribuyó principalmente a la importante gravedad intrínseca del paciente. En este trabajo también se insiste en la importancia del trabajo en equipo así como de unas estrictas medidas de limpieza y aislamiento por la transmisión del patógeno a través de las manos del personal sanitario.



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2.1- HIPÓTESIS DE TRABAJO

En una unidad neonatal de tercer nivel: ¿es posible determinar el espectro bacteriano causante de infecciones nosocomiales?.

## 2.2- OBJETIVOS

### PRINCIPAL:

-Estudiar la etiología de las infecciones en una unidad neonatal de 3º nivel durante los años 2003-2013, determinar la influencia del protocolo de profilaxis frente a la infección por *Streptococcus agalactie* y los brotes en el espectro etiológico.

### SECUNDARIOS:

-Comparar estos datos con años anteriores (1980-2002) analizando las posibles diferencias que se puedan encontrar debido al uso de nuevas tecnologías y terapias que han aumentado la supervivencia de los grandes prematuros.

-Determinar el tratamiento antibiótico empírico más eficaz en los episodios de infecciones precoces y tardías en base al espectro de microorganismos más prevalente en nuestra unidad neonatal.

-Determinar la influencia de los brotes de infección nosocomial en la etiología e incidencia de las infecciones nosocomiales en nuestra unidad neonatal.



# MATERIAL Y MÉTODOS

### 3-MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1- Unidad de Neonatología

##### 3.1.1- Características

La Unidad de Neonatología presta atención integral al niño, desde el nacimiento hasta los 28 días de vida y/o 46 semanas de edad postconcepcional, ofertando servicios sanitarios especializados del máximo nivel hospitalario en el marco que proporciona el **Sistema Sanitario Público de Andalucía**. Se orienta a la prevención, al diagnóstico y al tratamiento de los problemas de salud de los neonatos del **Área Hospitalaria Virgen Macarena (AHVM)**, siendo uno de los dos hospitales de nivel III (ver punto 3.1.2) de la provincia de Sevilla. El Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) tiene asignada la cobertura asistencial de más de 560.000 ciudadanos del área norte de la provincia de Sevilla, distribuidos geográficamente en los Distritos Sevilla y Sevilla Norte. En el área perinatal se atienden unos 3500-3900 partos al año.

La nueva unidad de Neonatología fue inaugurada en el año 2002. Desde ese año hasta ahora se han producido algunos cambios estructurales y organizativos pero, en esencia, se ha mantenido tal cual. Dentro de las unidades de tercer nivel, es una unidad III B. Está situada en la 6ª planta, ala Norte del HUVVM y cuenta con una **dotación** de:

- 6 puestos de **Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)**, 2 de ellos son boxes de aislamiento, donde se asisten neonatos que precisan nivel III de atención. Estos 6 puestos de UCIN son ampliables a 9 cuando la carga de trabajo lo requiere.
- 9 puestos de **Cuidados Intermedios**, 2 de ellos como boxes de aislamiento, donde se presta asistencia a neonatos que precisan niveles II y III de atención.

- Tras la renovación de la Unidad en el año 2002, se construyó también una tercera sala, con 6 puestos, llamada de **Cuidados de Continuación**, ocupada por aquellos pacientes que, en breve iban a ser dados de alta o solo requerían asistencia de nivel II. Este área dejó de funcionar como tal a finales del año 2013, quedando en la actualidad como zona de almacén.

Las zonas de cuidados intensivos e intermedios mantienen una estructura similar: una estancia diáfana, con las incubadoras situadas en los laterales, al lado de cada una hay una torre metálica donde se dispone la historia del recién nacido (RN) así como los monitores y las bombas de infusión que precise. En el centro, un mostrador al que se accede por una sola abertura central, situada en la cara opuesta al sitio donde están las incubadoras. En cada uno de los laterales de este mostrador existe un fregadero.

En cuanto a los **recursos humanos** de la Unidad Neonatal:

- 1 Facultativo/a Director/a de la Unidad (Jefe/a de Sección)
- 6 Facultativos/as Especialistas de Área (FEA) con dedicación al 100% en jornada laboral
- 18 Diplomados/as Universitarios/as en Enfermería (DUE) más un supervisor/a de enfermería. Este número de profesionales es el que conforma la unidad a partir de 2009, antes eran 24 DUE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- 19 Técnicos/as de Cuidados Auxiliares de Enfermería (TCAE), uno de ellos en turno fijo de mañana. Este número de profesionales es el que conforma la unidad a partir de 2009, antes eran 25 TCAE.

### **Turnicidad actual:**

- 18 DUE y 18 TCAE en turnos de 12 horas
- 1 TCAE en turno fijo de mañana
- Un/a celador/a: con dedicación al 100%, en turno fijo de mañana
- Un/a auxiliar administrativo/a: con dedicación al 100%, en turno fijo de mañana

En cuanto a la dotación de **material** durante los últimos años (2007-2013):

- Se han renovado los respiradores de ventilación invasiva así como también se han adquirido más y modernos sistemas de ventilación no invasiva.
- El sistema de monitorización de los pacientes, tanto en la zona de cuidados intensivos como en la de cuidados intermedios y de continuación, se sustituyó por otro más preciso y moderno.

- Las incubadoras, por quedar obsoletas las que había, se han ido cambiando y sustituyendo por modelos más actuales con prestaciones de cuidados intensivos.
- Se han adquirido 3 bilirrubinómetros, un monitor de función cerebral y una manta para hipotermia activa.
- Se dotó a la unidad con un equipo portátil de ecografía, un glucómetro y un gasómetro.
- Potenciando aspectos del plan de la humanización de la atención perinatal, se compró un nuevo frigorífico y un congelador, para el almacenamiento y conservación de la leche de madre, cobertores, tres sonómetros, nidos de contención y chupetes para los RN prematuros.

La unidad, en un afán constante por minimizar la presencia de infecciones nosocomiales, mantiene de manera continua actividades encaminadas a la elaboración, revisión y actualización de **protocolos**, tanto diagnósticos-terapéuticos como preventivos-profilácticos que respondan a las necesidades surgidas en estos años, así como también se han creado otros nuevos. Ejemplo de ellos son:

- “Tratamiento de las Infecciones Fúngicas Invasoras”.
- “Procalcitonina: procedimientos e indicaciones para su solicitud”, protocolo de actuación frente al RN con factores de riesgo y/o síntomas sospechosos de infección.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- “Obtención de sangre para Hemocultivo en Neonatología”, para así optimizar la toma de los mismos y minimizar la existencia de falsos negativos, problema muy frecuente en la población neonatal.
- Constitución de un grupo de trabajo junto con la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Enfermedades Infecciosas.

### **3.1.2- Niveles asistenciales**

La red perinatal regional de unidades de cuidados neonatales y obstétricos se clasifica, según su capacidad asistencial, en 3 niveles jerarquizados incluidos en la red hospitalaria general nacional: nivel I, localizado en hospitales comarcales con maternidad; nivel II, en hospitales generales o de área y nivel III, en hospitales de referencia.

#### **1-Unidad de Nivel I**

Ubicada en un hospital con maternidad. Toda maternidad deberá contar con al menos una unidad neonatal. Sus funciones generales abarcarán:

- Asistencia a gestaciones de bajo riesgo, RN sanos a término y aquellos nacidos entre las 35 y 37 semanas de edad gestacional, fisiológicamente estables.
- Reanimación en sala de partos y quirófanos.
- Existencia de un sistema de triaje establecido para la identificación de pacientes que pudieran requerir traslado a un nivel asistencial superior.
- Estabilización de problemas neonatales no esperados, incluyendo habilidad para poder estabilizar, previamente a su traslado, a neonatos pequeños para la edad gestacional y/o prematuros gravemente enfermos.

- Asistencia, exploración e identificación de los distintos problemas que puedan surgir en RN sanos.
- Sistema de seguimiento en Atención Primaria para los RN dados de alta.

## **2-Unidad de nivel II:**

Ubicada en un hospital general o de área. Todo hospital con al menos 1000 partos al año en su área de referencia deberá disponer de una unidad de estas características. Se distinguen dos subniveles:

- **Nivel II-A:** además de las funciones del nivel I, incluirá:

- Asistencia a gestaciones complicadas seleccionadas y RN mayores de 32 semanas de gestación y mayores de 1,500 gr. de peso.
- Cuidados de neonatos con enfermedad leve y problemas que puedan resolverse de forma rápida y sin necesidad de ventilación asistida o canalización umbilical (valorable la disponibilidad de CPAP-nasal para procesos de breve duración).
- Asistencia a neonatos procedentes del centro de referencia que hayan superado la gravedad (transporte de retorno).
- Programas de seguimiento del desarrollo de neonatos de alto riesgo.

- **Nivel II-B** o área de cuidados con alta dependencia.

El número de partos deberá ser al menos de 1.500 al año en su área de referencia para poder disponer de una unidad de estas características. Además de las funciones del nivel II-A incluirá:

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Cuidados de neonatos con enfermedad moderada incluyendo aquellos que pudieran requerir ventilación mecánica convencional de breve duración (menos de 24 horas) o asistencia respiratoria no invasiva.

### **3-Unidad de nivel III:**

Las unidades de nivel III deben estar integradas en un hospital de referencia con maternidad propia o concertada y un servicio de Pediatría donde se desarrollen todas o la mayor parte de las áreas específicas pediátricas. Es esencial para cumplir con las recomendaciones propias de una unidad de neonatología de nivel III disponer de, al menos, 2000 partos al año en su área de referencia.

Los hospitales de nivel III deben coordinarse con los de nivel I y II para:

- Asegurar la recepción de enfermos.
- Transporte de retorno, una vez resuelto el proceso que motivó el ingreso.
- Formación continuada del personal del propio hospital y de referencia.
- Promoción de la salud.
- Promoción de la investigación, dedicándole un porcentaje sustancial de la jornada laboral anual del personal de plantilla.

Dentro del nivel III se distinguen 3 subniveles:

- **Nivel III-A:** además de las funciones del nivel II-B incluirá:

- Asistencia a gestaciones complicadas seleccionadas y RN de más de 28 semanas de gestación y más de 1000 gr. de peso.

- Asistencia al neonato gravemente enfermo incluyendo aquellos que requieren ventilación mecánica convencional.

- Procedimientos quirúrgicos menores.

- **Nivel IIIB:** además de las funciones del nivel III-A incluirá:

- Asistencia de todas las gestaciones complicadas y de RN de cualquier edad gestacional.

- Posibilidad de soporte respiratorio avanzado (ventilación oscilatoria de alta frecuencia y administración de óxido nítrico inhalado).

- Cirugía pediátrica para intervención quirúrgica mayor con disponibilidad inmediata.

- **Nivel IIIC:** además de las funciones del nivel III-B incluirá:

- Neonatos que requieran un espectro completo de cuidados médico quirúrgicos pediátricos subespecializados, como cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, ECMO neonatal y trasplante pediátrico de órganos.

Las unidades de nivel III-B y III-C serán unidades de Neonatología de referencia regional y/o nacional.

### **3.1.3- Terapia antibiótica empírica en la unidad neonatal**

Las recomendaciones de las sociedades científicas y las guías de práctica clínica, el tratamiento antibiótico empírico administrado en la unidad ante la sospecha de infección en un RN, durante el período de estudio (2003-2013) es el siguiente:

- *Infección precoz:* asociación de ampicilina más gentamicina hasta la obtención del resultado de los cultivos. una vez obtenido el antibiograma, se cambia a monoterapia con el antibiótico más adecuado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- *Infección tardía nosocomial*: asociación de cefotaxima más vancomicina, añadiendo gentamicina en los casos de sospecha de meningitis. una vez conocido el antibiograma, se pasa a usar el tratamiento antibiótico más adecuado en cada caso, normalmente en monoterapia.
- *Infección tardía de la comunidad*: asociación de ampicilina y cefotaxima, cambiando a monoterapia una vez conocido el antibiograma.

La duración del tratamiento dependerá del microorganismo aislado y de la localización de la infección, siendo de 7 días para las infecciones por gram positivos y de 10 días para las causadas por gram negativos. En casos de afectación meníngea, el tratamiento puede llegar a durar hasta 3 semanas. las dosis de los antibióticos se ajustan siguiendo las recomendaciones del medimecum neonatal: neofax.

Esta política antibiótica es la que se ha venido aplicando durante todos estos años estudiados, cambiando el tipo de tratamiento antibiótico empírico utilizado solo en aquellas infecciones nosocomiales producidas durante los brotes de infección nosocomial por *klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa (kpblee): en esos casos el antibiótico de elección fue meropenem.

### **3.2- Técnicas microbiológicas de diagnóstico de bacteriemia**

#### **3.2.1- Indicaciones para la obtención de hemocultivos en Neonatología**

La obtención de hemocultivos se realiza en todos los neonatos en los que se sospecha clínicamente infección. Se consideran signos y síntomas sospechosos de infección los

siguientes: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, elevación de los parámetros de infección, deterioro uni o multiorgánico de etiología no aclarada, shock, compromiso hemodinámico de causa desconocida y/o combinaciones de algunos de ellos.

En los RN prematuros, además, se obtienen hemocultivos (a criterio del clínico) siempre que presentan un aumento del número de desaturaciones, rechazo de la alimentación y/o cambio brusco del estado general.

En ausencia de signos y síntomas de infección se extraen hemocultivos a todos los RN de madres con indicación de profilaxis antibiótica frente al *Streptococcus agalactiae* (SGB) donde no se ha realizado.

### **3.2.2- Técnica de extracción del hemocultivo. Técnica en Neonatología**

La técnica de extracción de sangre para hemocultivo se realizó siguiendo el protocolo consensuado entre las unidades de microbiología y neonatología, aprobado por la comisión de infecciones y política de antibióticos del hospital (**Anexo 1**).

En este protocolo se establece la necesidad de realizar dos extracciones de sangre para hemocultivo con un volumen mínimo por extracción de 1 ml e idealmente de 2 ml.

#### **3.2.2.1- Sitio y momento de obtención de la muestra de sangre**

A todos los RN con sospecha clínica de infección se les solicitó muestra de sangre para hemocultivo. Siempre que fue posible, la muestra se obtuvo antes del inicio del tratamiento antibiótico, inmediatamente después del comienzo de la fiebre y/o de la clínica que motivó su realización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvo muestra de sangre por venopunción. Sin embargo, en RN con dificultad para obtener sangre por punción venosa, la sangre para hemocultivo se obtuvo a través de catéteres. En estos casos, se siguió con el catéter las mismas normas de asepsia que se indican para la desinfección de la piel.

### **3.2.2.2- Asepsia de la piel**

Para evitar la contaminación de la muestra de sangre con microorganismos de la flora cutánea, antes de la extracción se realizó una desinfección meticulosa de la piel de la zona, después de la palpación de la vena elegida para la punción se limpió la misma con solución hidroalcohólica de clorhexidina (2%), dejándola secar durante 30 segundos.

### **3.2.2.3- Extracción de la muestra de sangre (venopunción)**

La sangre se extrajo en todos los casos con jeringa y aguja (jeringa marca BD Discardit™® de 2-5 ml y aguja alada marca Vygon®, de calibre 25-21 según el peso del RN). El empleo de sistemas de extracción (vacutainer o similar) no se recomiendan en neonatología además, tampoco existen sistemas que se puedan adaptar al tamaño de los tubos de extracción de muestras (microtainer) usados en la unidad.

Se extrajo un volumen mínimo de 0.5 ml de sangre por extracción. Los frascos de hemocultivo se inocularon inmediatamente para evitar la coagulación de la sangre en la jeringa, atravesándolos con la aguja en posición vertical.

### **3.2.2.4- Número de extracciones**

Se realizó una extracción de sangre, tanto en RN a término como en pretérminos. A partir de la revisión del protocolo de hemocultivo (año 2013) siempre que fue posible, se obtuvieron dos tomas (extracciones) de sangre, en un frasco cada una, salvo en los neonatos de  $\leq 1$ Kgr. de peso donde se realizó una única extracción.

### 3.2.2.5- Volumen de sangre

Se calculó el volumen de sangre en función del peso del RN, calculando un volumen por hemocultivo entre el 1 y el 1,5% del volumen total de sangre del paciente. El volumen total de sangre se dividió en 2 extracciones de un frasco de cultivo cada una. En general, en neonatos de más de 1 Kgr. de peso ,el volumen de sangre por extracción fue de 1ml a 2ml.

### 3.2.3- Técnicas de diagnóstico microbiológico

En los últimos años se han introducido en los laboratorios **sistemas automatizados** de incubación y seguimiento de hemocultivo en los que se procesa la muestra:

- Realizando lecturas sin manipulación del vial, no invasoras.
- Agitando los viales de forma continua, aumentando con ello la velocidad de crecimiento.
- Con monitorización continua y notificación inmediata de la positividad.

Todos estos sistemas se basan en la detección de la producción de CO<sub>2</sub> debida a la multiplicación bacteriana. Varían entre ellos en el medio de cultivo empleado, método de detección del CO<sub>2</sub> y en la frecuencia de la lectura. A continuación se detallan los sistemas empleados en el periodo de estudio:

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo de estudio los hemocultivos se han procesado en dos sistemas automáticos. Hasta julio de 2013 se empleo el sistema **Bactec 9240** (Becton – Dickinson) y a partir de julio 2013 se ha utilizado el sistema **Bactec Fx** (Becton – Dickinson). Se trata de dos sistemas automáticos de monitorización continua de hemocultivos que permiten el diagnóstico de bacteriemia mediante la detección del dióxido de carbono producido por los microorganismos presentes en la sangre. Los datos obtenidos en cada lectura se transmiten a un ordenador donde se analizan según un algoritmo que determina cuándo se produce crecimiento bacteriano. Una vez que el hemocultivo es detectado como positivo, el frasco se descarga del sistema y se procesa siguiendo pautas estandarizadas de diagnóstico microbiológico. En ambos sistemas se utilizaron frascos pediátricos (BD-Bactec Peds-plus).

A todos los frascos detectados como positivos se les realizó tinción de Gram y subcultivo en medios sólidos. A partir de la observación de la tinción de Gram, se emitió un informe preliminar de la etiología de la bacteriemia que, permitió establecer un tratamiento antibiótico adecuado o ajustarlo si ya se estaba administrando.

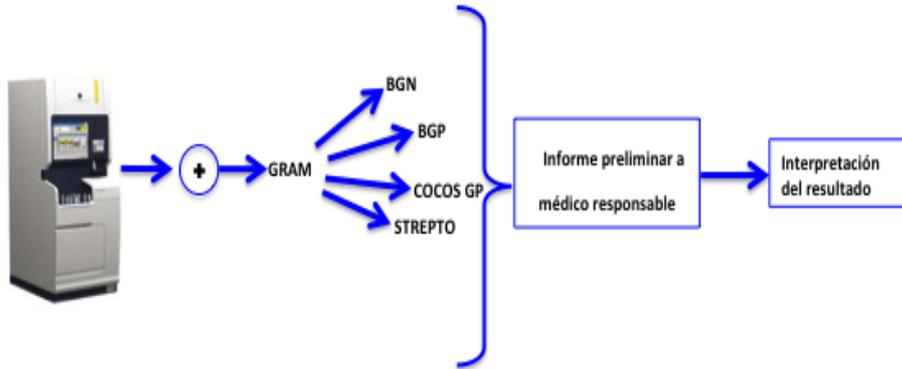
Los medios de cultivo se incubaron durante 18–24 horas en atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub> y a partir de las colonias aisladas en estos medios se realizaron las pruebas de identificación y estudio de sensibilidad a antibióticos.

### **3.2.4- Procesamiento del hemocultivo**

Una vez detectado crecimiento bacteriano, se procedió a procesar el vial según el siguiente esquema:

**Figura 1.** Secuencia de actuación en el laboratorio de microbiología.

(BGN: bacilo Gram negativo; BGP: bacilo Gram positivo; GP: Gram positivo; Strepto: *Streptococcus sp.*)



### 3.2.5- Interpretación del resultado del hemocultivo

Es importante distinguir entre bacteriemia falsa y bacteriemia verdadera. La primera está causada por una contaminación accidental del cultivo (durante la toma de muestra, bien de la piel del paciente o de las soluciones desinfectantes) y la segunda es la producida por microorganismos realmente presentes en la sangre de los pacientes. Una vez el resultado es positivo, el Servicio de Microbiología lo comunica a la Unidad Neonatal. Se hace una evaluación conjunta por parte de los profesionales de ambos servicios, valorando los datos clínicos del paciente, parámetros analíticos de infección y resultado del hemocultivo. El resultado positivo de esta valoración dará lugar en algunos casos, a la instauración de un tratamiento antibiótico y en otros, a reajustar el tratamiento antibiótico ya existente, pasando a monoterapia con el fármaco más sensible para el microorganismo a tratar.

Los criterios que se han empleado para discernir entre bacteriemia verdadera y contaminación son:

- Características del cuadro clínico del paciente.
- Identificación del microorganismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Repetición del mismo microorganismo en más de una extracción.

### **3.3- Análisis de la demografía**

#### **3.3.1- Descripción**

El estudio a realizar es un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo, mediante la revisión de historias clínicas. El lugar de realización es la Unidad de Neonatología del HUVM de Sevilla, unidad neonatal de nivel IIIB. Se estudiará el período que comprende desde el 1 de Enero de 2003 al 31 de Diciembre de 2013. Este período se comparará con los datos disponibles desde 1980 al 2002. Se carecen de datos correspondientes al período 1985-1991. Los períodos se han dividido en dos:

#### **PRIMER PERIODO:**

Un primer período desde al año 1980 al 2002, (con excepción de los años indicados por carecer de datos); en este período, en el año 2002 en concreto, es cuando se produce el primer brote de infección nosocomial por KPBLEE y también cuando se lleva a cabo la remodelación de la unidad neonatal. En estos años se produce la implementación en el AHVM del protocolo de prevención frente a la infección por SGB materna y se observa un cumplimiento cada vez mayor del tratamiento para la maduración pulmonar fetal mediante la administración de corticoides a la gestante. En la unidad se continua con la misma terapia antibiótica empírica ante la sospecha de infección y todavía predomina la ventilación mecánica invasiva sobre la no invasiva, con escasos dispositivos que den este tipo de asistencia no invasiva tanto en el área de paritorios como en la propia unidad neonatal.

#### **SEGUNDO PERIODO:**

Un segundo período desde el año 2003 al 2013, período central de estudio, donde se produce el segundo brote de infección nosocomial. En un primer lugar se pensó que este segundo periodo abarcara los años 2004-2103. Una vez iniciada la recogida de datos, se decidió que incluyera también el año 2003, puesto que en el año 2002 se produce el primer brote de infección nosocomial y la obra de la unidad, marcándose así la diferencia entre estos periodos. Durante estos años, protocolos como el de la “Profilaxis materna frente a la infección por SBG” y el del “Uso de corticoides prenatales para la maduración pulmonar fetal” cuentan con una cobertura casi del 100%. En la unidad ya existen boxes de aislamiento en la zona de cuidados intensivos y en la de cuidados intermedios y de continuación; se han adquirido más y modernos dispositivos para ventilación no invasiva, tanto en paritorios como en la unidad. Es en este período cuando se dispone de cardiólogo infantil diariamente en la unidad y de un equipo de ecocardiografía portátil, lo que permite el despistaje/seguimiento del ductus arterioso persistente del RN prematuro a pie de incubadora, iniciándose su tratamiento lo antes posible. Se favorece así la probabilidad de cierre exitoso del mismo, disminuyendo una de las causas de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.

Se han incluido en el estudio a aquellos recién nacidos ingresados en la unidad neonatal procedentes de paritorios, sala de maternidad o área de urgencias, durante el período de estudio, con los diagnósticos de infección precoz y tardía, con hemocultivo positivo o infección clínica. Se han excluido a aquellos recién nacidos con malformaciones así como aquellos con infecciones de origen vírico. Dentro de la etiología de las infecciones, se incluyen las producidas por hongos. Los **datos recogidos** han sido:

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Número de historia clínica
- Peso al nacimiento
- Edad gestacional
- Diagnóstico de salida
- Resultado del hemocultivo: identificación del microorganismo
- Exitus por el proceso infeccioso

### 3.3.2- Definiciones

- *Definición de bacteriemia:*

Se define como bacteriemia la presencia de bacterias en la sangre que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los hemocultivos.

- *Definición de infección:*

Término empleado para denominar el síndrome clínico con el que habitualmente se manifiestan las bacteriemias, independientemente del resultado de los hemocultivos. La infección es un síndrome complejo, difícil de concretar, diagnosticar y tratar. Se podría definir como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) provocado por una infección, generalmente grave. Esta reacción del organismo se produce como respuesta a la presencia de microorganismos patógenos y está causada por la acción del propio sistema inmune, que libera sustancias pro-inflamatorias que ponen en marcha el SRIS.

### 3.3.3- Análisis estadístico de los datos

Los datos se han obtenido de las bases de datos disponibles en la unidad, tanto en formato papel como digital. También se han revisado las historias clínicas de los recién nacidos ingresado en la unidad neonatal, que, durante el período de estudio, cumplieran los

criterios de inclusión antes mencionados. Se han analizado con el programa SPSS v.22 y su análisis ha consistido en lo siguiente:

1-*Análisis descriptivo*: tabulando las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se han tabulado mediante sus porcentajes.

2- Las comparaciones entre las variables cualitativas se ha hecho mediante el *test Chi<sup>2</sup>* para el estudio del grado de dependencia de las variables cualitativas (dicotómicas o categóricas) y en el caso de 2X2, se ha calculado el *test exacto de Fisher con la OR*. Intervalo de confianza aceptado del 95%.

### **Variables recogidas:**

#### A) *Variables cuantitativas:*

- Peso al nacimiento
- Edad gestacional

#### B) *Variables cualitativas:*

- *Dicotómicas:*
  - Presencia de clínica de infección: si/no
  - Resultado del hemocultivo: positivo/negativo
  - Exitus por el proceso infeccioso: si/no
  - Tipo de infección: precoz/tardía
  - Tipo de infección según el resultado del hemocultivo: comprobada/no comprobada

## MATERIAL Y MÉTODOS

- *Nominales:*
  - Microorganismo aislado en el hemocultivo
  - Diagnóstico al alta

### 3.4- Análisis de los brotes

#### 3.4.1- Definiciones

- *Brote:*

Se entiende como «brote» o «epidemia» cuando existe un aumento inusual del número de casos de una determinada enfermedad en una población específica en un periodo de tiempo determinado. Los casos de un brote están epidemiológicamente relacionados. En el caso de las infecciones nosocomiales los brotes están muy relacionados con 2 elementos: uno es la aparición o el aumento de un microorganismo no habitual en un área del hospital o de un mecanismo de resistencia antimicrobiana, y el otro, es el aumento de la incidencia o aparición de infecciones relacionadas con dispositivos o material protésico empleados en el cuidado y la asistencia de los pacientes.

- *Caso índice:*

Primer paciente en el que es aislado o identificado el agente etiológico y/u otras evidencias clínicas, epidemiológicas o de laboratorio que siguen los criterios y definiciones de la enfermedad en cuestión.

- *Caso secundario:*

Nuevo paciente de una enfermedad transmisible, surgido a partir del contacto con un caso índice.

#### 3.4.2- Procedimiento para el control de brotes en el Hospital

En la Unidad Neonatal existe un programa de vigilancia y control de la infección nosocomial llamado: **Programa de Vigilancia y Control de Infección Nosocomial por KPBLEE en la Unidad Neonatal**. Este programa se inició a raíz del primer brote de infección nosocomial por KPBLEE ocurrido en la unidad en el año 2002, siendo perfeccionado posteriormente. Entre sus características destaca, como objetivo principal, el controlar los brotes de infección nosocomial en la unidad; como objetivos secundarios estarían: el desarrollo, la actualización periódica y la implementación del programa; el análisis epidemiológico de los brotes; el desarrollo, la actualización periódica y la implementación del protocolo de control de la contaminación ambiental, del protocolo de cuidados de catéteres y del protocolo de precauciones de contacto así como mejorar la calidad y seguridad.

Este programa de **Vigilancia y Control de la Infección Nosocomial de la UCIN** cuenta con tres pilares fundamentales:

- 1-Hoja de registro de casos de infección nosocomial (**Anexo2**).
- 2-Estudio de vigilancia de la infección nosocomial.
- 3-Protocolo de control de infección nosocomial por KBBLEE en la UCIN.

Como responsable directo de llevar a cabo estas tareas está el **Grupo de Control de Infección Neonatal (GCIN) para la UCIN**: se trata de un grupo multidisciplinar que está compuesto por una serie de miembros de la UGC de Microbiología, la UGC de Enfermedades Infecciosas y la UGC Neonatal. Entre estos tres estamentos existe un mecanismo de retroalimentación o feed-back. Entre las **actividades** de rutina de este GCIN se encuentran:

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Competencia de la *UGC de Microbiología*: realizar los procedimientos identificativos así como la detección diaria de casos y la conservación de los aislamientos.
- Competencia de la *UGC de Enfermedades Infecciosas*: la coordinación, el asesoramiento y el seguimiento clínico. También será responsabilidad de esta Unidad la descolonización cuando sea factible así como la toma de medidas de refuerzo de control. Es competencia de la *Enfermera de Control de Infecciones (ECI)* la recogida de los datos epidemiológicos, las precauciones de contacto, la limpieza ambiental y la toma de medidas de refuerzo de control.
- Competencia de la *UGC de Neonatología*: cumplimiento de los protocolos establecidos en la unidad neonatal, extremar las medidas de asepsia. Vigilancia clínica de los recién nacidos infectados y/o colonizados, aislando aquellos casos que así lo requieran y siempre que su estado de salud lo permita. Información a los otros estamentos de la evolución clínica de los pacientes.

El primero de sus pilares “**La hoja de registro de casos de infección nosocomial**” cuenta con los siguientes apartados a recoger:

-Filiación

-Datos epidemiológicos:

\*Infección de localización quirúrgica

\*Factores de riesgo quirúrgico

\*Infección urinaria

\*Neumonía

- \*Bacteriemia primaria
- \*Otras infecciones
- Pronóstico y alta

El segundo de sus pilares es la realización del **“Estudio de vigilancia de la infección nosocomial”**. Se trata de un estudio de incidencias, en el que se incluyen todos los pacientes que están ingresados más de 24 horas. Como criterios de definición de infección se usa el del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Los indicadores recogidos, estratificados por el peso al nacimiento (<1,000 gr.; 1,001-1,500 gr.; 1,501 y 2,500 gr. y > 2,500 gr.), son los siguientes:

- \*Incidencia de infección
- \*Incidencia de infección quirúrgica
- \*Incidencia de infección urinaria
- \*Incidencia de neumonía
- \*Incidencia de bacteriemia primaria y asociada a catéter
- \*Incidencia de sepsis

Se remiten informes semestrales a la Comisión de Infecciones, a la Dirección y a la UGC de Neonatología.

El tercero y último de sus pilares sería el **“Protocolo de control de infección nosocomial por KBBLEE en la UCIN”**:

Este protocolo cuenta con documentos tanto de investigación epidemiológica como de medidas de control. Las medidas de control hacen referencia a las actuaciones a tomar en ausencia de casos, ante un primer caso de infección/colonización así como las medidas a llevar a cabo ante una situación de brote por KBBLEE, detalladas en los puntos siguientes.

### 3.4.2.1- Medidas a llevar a cabo en ausencia de casos

- Precauciones universales.
- Limpiezas rutinarias y terminales de la unidad según protocolo.
- Toma de muestras de vigilancia (frotis rectal).
- Pacientes externos: en las primeras 24 horas del ingreso.
- Pacientes ingresados: periodicidad bimensual.
- Medidas de limpieza:
  - Diariamente: limpieza de la superficie de las incubadoras, columnas, monitores, tensiómetro y glucómetro.
  - Bisemanalmente: limpieza de aparatos móviles comunes: ecógrafo, peso...etc.
  - Semanalmente: limpieza de incubadoras (filtro según protocolo), desmontaje y limpieza a fondo de bombas de infusión, superficie de carpetas y vitrinas por dentro.
  - Limpieza del hueco y aparataje al alta o traslado del paciente.
  - Limpiezas terminales:
    - Mensualmente de las áreas asistenciales: lactario y aseo de padres.
    - Trimestralmente de las zonas comunes y de trabajo.

### 3.4.2.2- Medidas a tomar ante el primer caso de infección/colonización

Se tendrá un contacto diario con la UGC de Enfermedades Infecciosas. La ECI se dedicará a la visita y recogida de los datos epidemiológicos de los pacientes y de los aislamientos de contacto. Informará a la dirección de la UCIN, supervisor/a y a los profesionales

responsables de la evolución. Se convocará al GCIN para informar de la situación y programar las actividades de control.

Entre las actividades de control a realizar estarán:

- Revisión de las prácticas higiénicas rutinarias y de los protocolos específicos.
- Cultivos semanales de vigilancia (frotis rectal).
- Precauciones de contacto de paciente/es colonizado/s y/o infectado/s desde su detección o sospecha (protocolo específico).
- Traslado a un puesto de aislamiento si es posible. Si no lo es: separar al paciente, protocolo de aislamiento de contacto modificado y limpieza terminal semanal.
- Profesionales de cuidados específicos (a criterio del facultativo responsable).
- Limpieza terminal de todo el box en el que estuviera el paciente.
- Dinámica habitual en la UCIN: no medidas extraordinarias, extremar el cumplimiento de las medidas habituales.
- Si no aparecen casos nuevos: se mantendrán las medidas adoptadas y la toma de muestras de vigilancia semanales hasta nueva decisión del GCIN.
- Análisis de la disponibilidad y de la experiencia de responsables de cuidados:
  - \*Notificación a la supervisión de enfermería.
  - \*Calendario de formación.
- Si las muestras de vigilancia son positivas: plantear control de un brote.

#### **3.4.2.3- Medidas a adoptar ante un brote por KPBLEE**

El coordinador del GCIN lo comunicará a las direcciones Médica y de Enfermería y se constituirá el **Equipo de Mejora (EM)**, del cual formarán parte:

## MATERIAL Y MÉTODOS

- GCIN.
- Director/a de la UGC Neonatal.
- Supervisor/a de la UGC Neonatal.
- Dirección Médica y de Enfermería.
- Otros profesionales.

Los objetivos del EM serán:

- Analizar la situación y las medidas puestas en marcha.
- Revisar la dotación de medios materiales y humanos.
- Aumentar la ratio DUE/paciente (si es necesario y/o posible).
- Analizar la experiencia y formación de los profesionales responsables de los cuidados.
- Desarrollar un calendario de formación.
- Acordar las modificaciones necesarias del protocolo.
- Programar un calendario de reuniones hasta la resolución del brote.
- Informar a los profesionales de la UCIN de las medidas acordadas y de la evolución de la situación (GCIN).

Será responsabilidad del EM:

La implementación, seguimiento y evaluación de las actividades de control. Así mismo tendrá que revisar los protocolos relacionados con la infección nosocomial, por si fuera necesario modificarlos o reforzarlos en algún aspecto. Cuando no se detecte ningún nuevo caso en 3 semanas se considerará por resuelto el brote. Una vez resuelto, se pasará a la disolución del equipo de mejora. Será el GCIN quién decida el procedimiento de vigilancia a

seguir una vez superado el brote, este será el señalado anteriormente en el punto 3.4.2.1. Puede que, si durante el brote se detectan incidencias nuevas no presentes en anteriores brotes, se lleven a cabo modificaciones en estas “Medidas a tomar en ausencia de casos” para minimizar en un futuro la nueva presencia de brotes de infección nosocomial.

### **3.4.3- Actuaciones tras el 2º brote de infección nosocomial por KPBLEE**

Desde la implantación del protocolo indicado en el punto 3.4.2, elaborado tras el primer brote de infección nosocomial, con cambios y mejoras realizados posteriormente a raíz del segundo brote de infección nosocomial, se han tomado frotis rectales cada mes a los pacientes ingresados en la unidad neonatal así como también a aquellos que han ingresado desde urgencias o bien trasladados desde otros hospitales. También se han llevado a cabo las limpiezas rutinarias y terminales marcadas por dicho protocolo. Una vez que se ha detectado un caso de colonización por KPBLEE, se han activado las medidas desarrolladas en el punto 3.4.2.2. Esto ha sucedido en varios periodos de tiempo, indicados a continuación:

- Periodo desde abril 2006 a diciembre 2009
- Periodo 2010-2011
- Periodo 2012-2013

#### **3.4.3.1- Procesamiento de las muestra ambientales**

La evolución del brote así como los resultados obtenidos en los años posteriores, llevó a realizar una nueva investigación exhaustiva de la contaminación ambiental, tomándose muestras ambientales de la unidad. Las muestras se procesaron siguiendo el siguiente protocolo:

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las torundas se incubaron en caldo peptonado a 35°C durante 24 horas y posteriormente se cultivó 100 microL de este caldo en agar Mac Conkey 4 mg./l. Todos los aislados fueron analizados mediante TSI y oxidasa. En los aislados fermentadores de lactosa se llevó a cabo la identificación a nivel de especie y se realizó el despistaje de la producción de BLEE mediante la técnica de doble disco en agar Mueller Hinton y agar Mueller Hinton con 200 mg./l de cloxacilina. De los aislados no fermentadores de lactosa se seleccionaron 10 para realizar el despistaje de la producción de BLEE. El análisis de los resultados obtenidos llevó a la conclusión de que la colonización por enterobacterias productoras de BLEE se encontraba localizada únicamente en la zona común de la unidad de cuidados intensivos relacionada con el lavado de las manos. Esto condujo a la toma de muestras consecutivas de agua de ambos grifos, una vez por semana, durante 3 semanas, para descartar la posible presencia de enterobacterias productoras de BLEE.

Se recomendó cambiar el sistema de grifería de la zona de la UCI, cambiando los actuales, de apertura manual, por otros que se pudieran accionar con el codo o de pulsado. Otra indicación fue reforzar el procedimiento de limpieza de las superficies del área de la UCIN. Junto con los cambios en la grifería, se realizó un lavado diario con lejía y agua caliente de los lavabos, se introdujeron sistemas de válvula tras el desagüe, se sustituyeron los sifones por otros nuevos, más largos y se cambiaron los drenajes desde los desagües hasta las conducciones bajantes.

### **3.5- Comparación molecular de los aislados de KPBLEE**

Los aislados de *Klebsiella* sp. productor de BLEE se compararon mediante electroforesis en campo pulsante (PFGE) utilizando el enzima de restricción *Xba*I. El procedimiento de extracción de ADN, lisis celular y pulsado se realizó empleando las condiciones descritas en

el protocolo internacional de Pulsenet ([www.pulsenetinternational.org/protocols/](http://www.pulsenetinternational.org/protocols/)) para *E.coli*, *Salmonella* y *Shigella*.

*Interpretación de los resultados de PFGE:*

Para compensar las diferencias o las distorsiones que se pudieran haber generado durante la electroforesis de los distintos geles realizados en experimentos diferentes, estos se alinearon y normalizaron mediante un patrón de referencia externo (H9812 *Salmonella* serotipo Braenderup). El software utilizado fue Fingerprinting 3.0 (BioRad, Hercules, CA, USA). Los dendogramas se generaron utilizando el método de grupos de pares no ponderados (UPGMA) con una tolerancia del 1% y aplicando un índice de Dice del 85%. Se consideró el diferente pulsotipo cuando se observaron diferencias de más de 2 bandas.

### **3.6- Análisis de plásmidos: transformación**

#### **3.6.1- Extracción del ADN plasmídico : método KADO**

La extracción de plásmidos se llevó a cabo mediante el método descrito por Kado y Liu en 1981 (124).

#### **3.6.2- Inducción de electrocompetencia en células receptoras (125) .**

#### **3.6.3- Transformación por electroporación (125).**

#### **3.6.4- Digestión de plásmidos con *Hpa1***

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para comparar los plásmidos entre sí se utilizó el patrón de bandas generado por la restricción plasmídica de los mismos con la enzima *Hpa1*. El protocolo seguido para la digestión de plásmidos con *Hpa1* fue el siguiente:

Se encendió un baño a 37° C y se preparó un tubo eppendorf por cada plásmido que se iba a digerir. Se añadió a cada tubo una mezcla con 4 µl de buffer de la enzima a una concentración 10X, 4 µl de la enzima y una cantidad de plásmido estimada a partir de los resultados de la extracción plasmídica. Se completó con agua destilada hasta un volumen final de 40 µl. Se incubó en el baño sin agitar a 37°C durante 2 horas. Previamente se preparó la sonda para hibridación.

### **3.6.5- Extracción de ADN plasmídico mediante el método de Kieser**

Se realizó extracción de ADN plasmídico mediante el método Kieser (126) para estimar/comparar el tamaño de los plásmidos de un grupo de cepas productoras de BLEE.



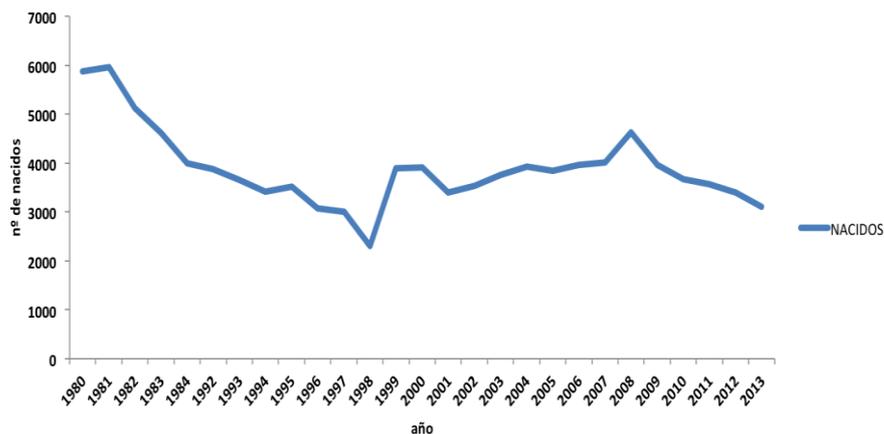
# RESULTADOS

## 4-RESULTADOS

### 4.1- Descripción de la evolución demográfica

En la evolución demográfica del número (nº) de nacimientos en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) en el periodo comprendido desde el año 1980 al año 2013, se observa un descenso progresivo de la natalidad (**Figura 2**), desde 1980 hasta 1984. Posteriormente existe un periodo de 7 años, en los que cesó la recogida de datos, retomándose en 1992. En este año se continua con ese descenso en el número de recién nacidos (RN), con un mínimo en el año 1998, cuando se registran 2306 nacidos en el HUVVM. A partir de 1998 se produce un ascenso, manteniéndose las nacimientos en torno a los 3400-3500, con un pico en el año 2008, con 4628 nacidos. Posteriormente al año 2008 se objetiva un disminución paulatina del número de nacimientos llegando a la cifra de 3107 nacidos en el año 2013. Cifras de nacimientos como las registradas en los años 80 no se han vuelto a observar en los años siguientes.

**Figura 2.** Recién nacidos/año en el periodo 1980-2013.

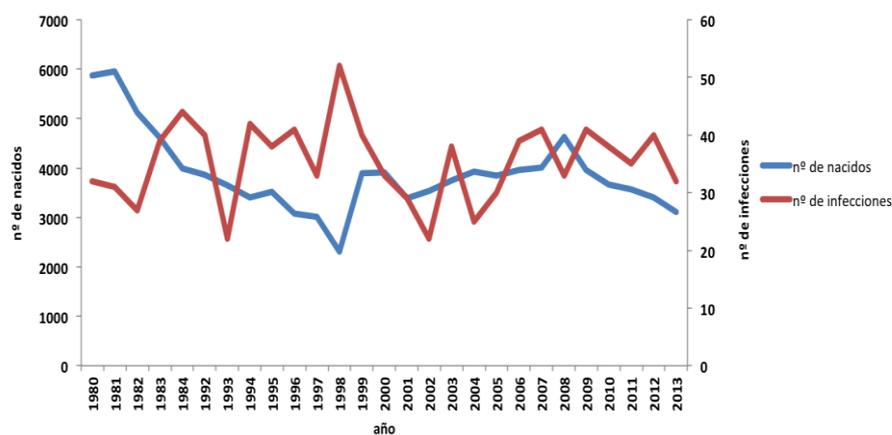


En cuanto a la relación entre los nacimientos y el número de infecciones, recogida en la **Figura 3**, se observa una presencia constante de las infecciones a lo largo de los años, con una media del número de infecciones de 36,6 (IC 33,56- 39,64). En los años 1984, 1998, 2003, 2007 y

## RESULTADOS

2009 se observan cifras superiores a la media, con un máximo en el año 1998, donde se registraron 52 episodios infecciosos. A partir del año 2002, año en el que se produce el primer brote de infección nosocomial, se observa un ascenso de las infecciones. Estas cifras elevadas se mantienen hasta el año 2013, año donde se registraron 29 infecciones, una de las cifras más bajas de todo el periodo 1980-2013.

**Figura 3.** Relación entre el número de nacimientos y el nº de infecciones en el periodo 1980-2013.



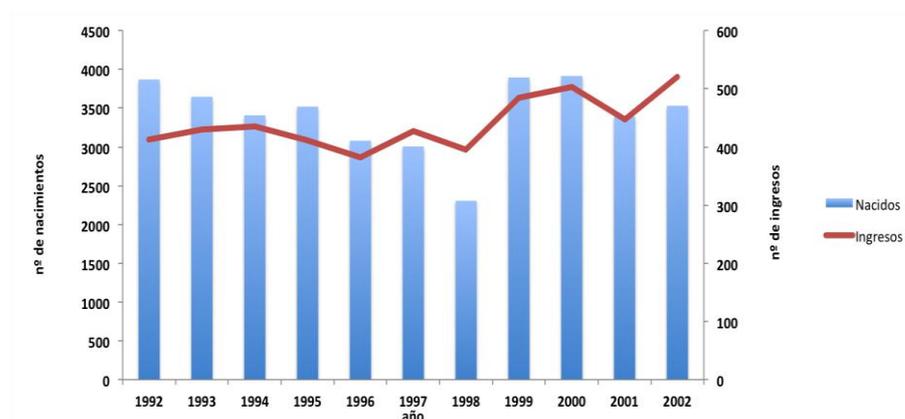
### 4.1.1- Periodo 1980-2002

Durante el periodo 1980-2002 destaca una media de nacidos de 3.947,18 (3457-4437) con un descenso progresivo de los mismos, siendo el número de nacidos en el año 1980 de 5.878 y en el año 2002 de 3.531. Durante el periodo que comprende los años 1985-1991 no hay recogidos datos demográficos ni en relación a las infecciones, por lo que se carece de información de esos 7 años.

El número de ingresos registrados durante el periodo 1980-2002 oscila entre un máximo en el año 1998, con un 17% de ingresos (395 ingresos de 2.306 nacimientos) y un mínimo de 11% en el año 1992 (413 ingresos de 3.870 nacimientos). Es en ese año 1998 donde también hay un marcado descenso de los nacidos. Posteriormente ascenso paulatino de los nacimientos, llegando a los 3531 en el año 2002 con una media de porcentaje de ingresos del 13% (11,97-14,03) desde el año 1992 al 2002 (**Figura 4**).

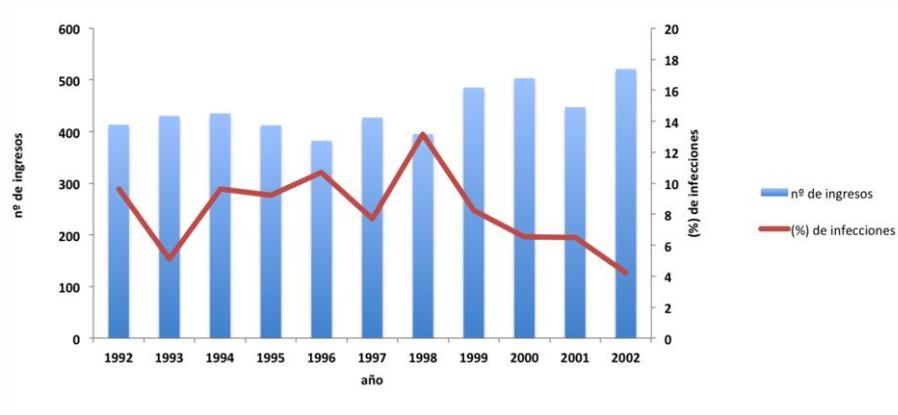
En relación a los RN con infección, se observa un pico de incidencia de infecciones en el año 1998 (**Figura 5**), año en el que, como indicamos antes, había descendido el número de nacimientos, con un elevado porcentaje de ingresos: 17%. Posteriormente descenso de la incidencia de infecciones.

**Figura 4.** Nº de nacimientos y nº de ingresos en el periodo 1992-2002



**Figura 5.** Nº de ingresos y porcentaje de infecciones en el periodo 1992-2002.

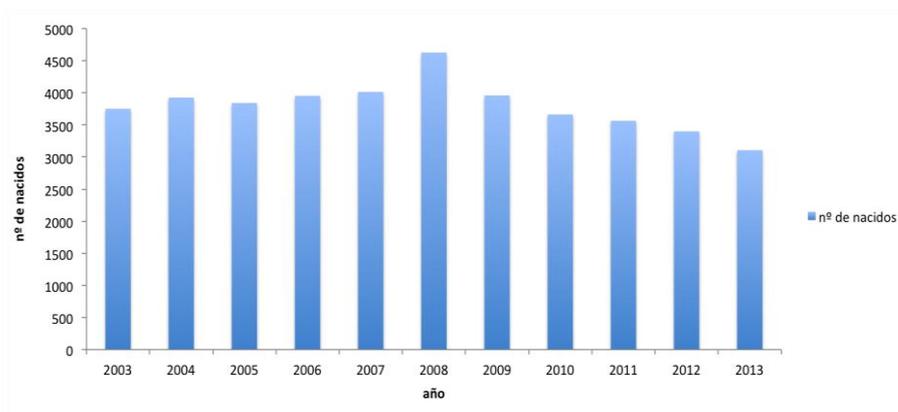
## RESULTADOS



### 4.1.2- Periodo 2003-2013

En este segundo periodo de estudio, hubo unos 41.812 nacimientos en el HUVM, con una media de 3.801 (3570-4031) nacidos por año, distribuidos como se muestra en la **Figura 6**. Se observa un aumento progresivo de los nacimientos hasta el año 2008, con un máximo de 4.628, seguido de un descenso paulatino, con un mínimo en el año 2013, con 3.107 nacidos en el HUVM.

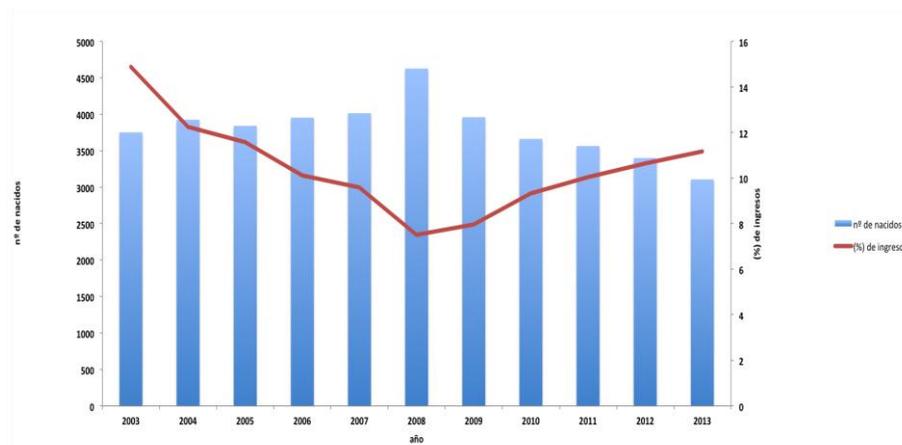
**Figura 6.** Nº de RN durante el periodo 2003-2013.



En cuanto a los ingresos, la evolución se muestra en la **Figura 7**: se objetiva un descenso progresivo de los ingresos durante los años 2005 (12%), 2006 (10%), 2007 (10%) con un mínimo de 348 ingresos en el año 2008 (8%), año en el que se registran más nacimientos en el HVM. Esta disminución en el número de ingresos, pese a registrarse la cifra máxima de

nacimientos, se debe en gran parte a las modificaciones en los criterios de ingreso en la unidad, dejando a los RN con patología de nivel I y II-A en la maternidad junto a sus padres. A partir del año 2009, se observa un incremento constante de los ingresos, llegando a un 11% en el año 2013 debido a una nueva modificación de los criterios de ingreso: aunque el periodo neonatal comprendiese desde el nacimiento hasta los 28 días de vida y/o 46 semanas de edad postconcepcional, eran los 10 días de vida la edad límite de ingreso en la Unidad Neonatal, pasado este periodo ingresaban en otra planta de Pediatría; a partir del año 2009, se amplía el criterio de ingreso hasta los 28 días de vida.

**Figura 7.** Porcentaje de ingresos con respecto al nº de nacimientos en el periodo 2003-2013.

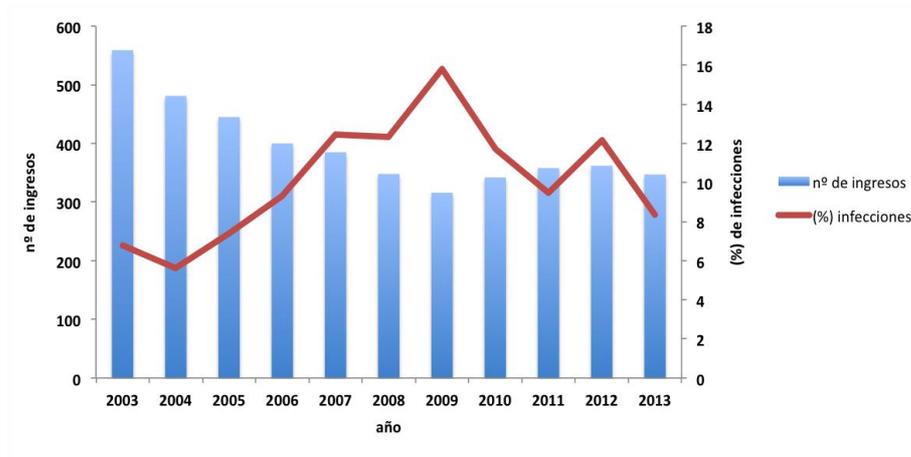


En este periodo 2003-2013 se continúa observando, en los dos primeros años (2003-2004), un descenso del número de infecciones, ya visto en el periodo 1992-2002, con porcentajes de infección del 7% y 6% en los años 2003 y 2004 respectivamente. Posteriormente destaca un ascenso progresivo del número de infecciones, con porcentajes de infecciones del 7%, 9%, 12% y 12% en los años 2005, 2006, 2007 y 2008 respectivamente. En el año 2009 se alcanza la cifra máxima de infecciones, con un porcentaje de infecciones

## RESULTADOS

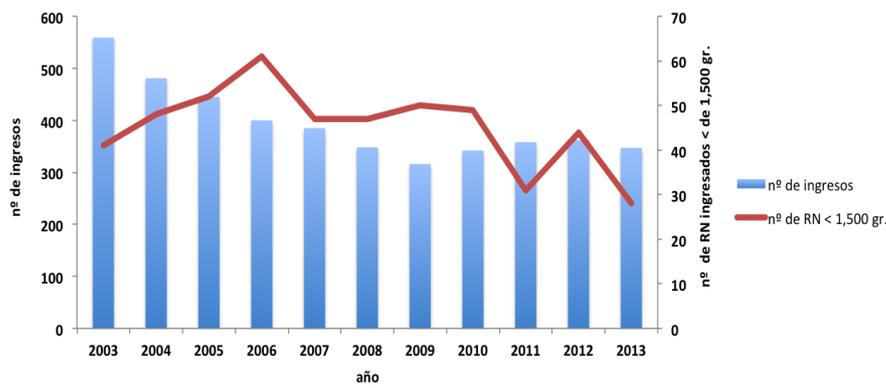
sobre los ingresos del 16%, que coincide con el menor número de ingresos. Este ascenso se sigue de una disminución posterior de las infecciones en los años siguientes, alcanzándose al final del periodo (año 2013) una cifra del 8%, no obstante, esta cifra es superior a los porcentajes marcados al inicio del periodo (2003-2004) (**Figura 8**).

**Figura 8.** N.º de ingresos y porcentaje de infecciones en el periodo 2003-2013



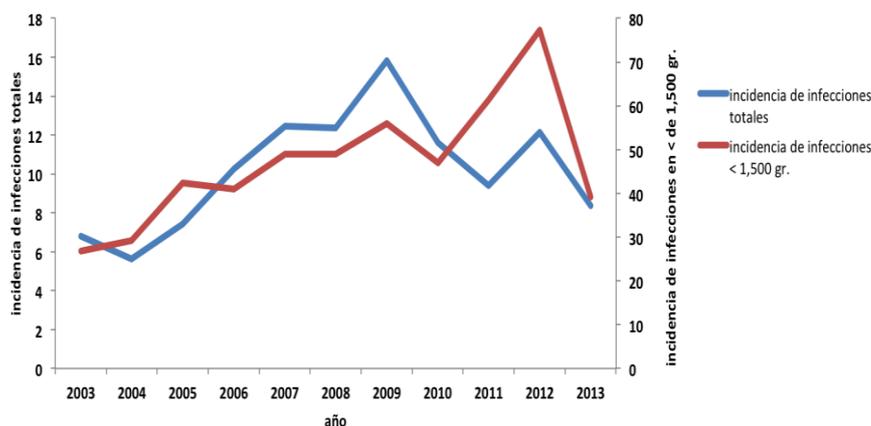
El número de ingresos de los RN con peso menor de 1,500 gr., grupo especialmente vulnerable a las infecciones nosocomiales, se recoge en la **Figura 9**: un máximo de ingresos en el año 2006, seguido de unos 4 años en los que se mantiene constante el número de RN menores de 1,500 gr. de peso, con un marcado descenso en los años 2011 y 2013, con 31 y 28 ingresos respectivamente de RN menores de 1,500 gr.

**Figura 9.** Relación de ingresos totales e ingresos de RN menores de 1,500 gr. de peso en el periodo 2003-2013.



La evolución de la incidencia de infecciones en este grupo de peso en relación con la incidencia de infección total se muestra en la **Figura 10**: destaca un pico en el año 2012, con una incidencia de sepsis en menores de 1,500 gr. del 77% y otro en el año 2011, con un 61%, a pesar de no registrarse en esos años las cifras más altas de incidencia de infección total: 12,15% y 9,40 % respectivamente. En el año 2009 se observa un aumento en la incidencia de infecciones totales, la mayor del periodo, con un 15,82%, aumento a expensas principalmente de las infecciones en el grupo de RN < de 1,500 gr. de peso.

**Figura 10.** Incidencia de infecciones totales y en menores de 1,500 gr. en el periodo 2003-2013.



En la evolución del número de infecciones en el periodo 2003-2013, (**Tabla 3**) se mantiene el número de infecciones con una media de 38,81 (34,42-43,20). Destaca un predominio de

## RESULTADOS

las infecciones con hemocultivo positivo (infecciones comprobadas), con una media de 27,45 (21,97-32,93) sobre las infecciones no comprobadas, con una media de 11,36 (6,78-15,94).

En el año 2005 se recogen 33 sepsis, de un total de 445 ingresos, con un número de nacimientos de 3842, lo que supone una incidencia de sepsis neonatal del 7%. Es en agosto de 2005 cuando se produce el segundo brote (ver punto 4.2.2.2) de infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa (KPBLEE).

**Tabla 3.** Evolución de la prevalencia de las infecciones en el periodo 2003-2013.

Año	Nº de Nacidos	Nº de Ingresos	Sexo (M/H)	Nº de infecciones	Nº de infecciones/ nº ingresos(%)	Nº de infecciones no comprobadas	Nº de infecciones no comprobadas /nº ingresos(%)	Nº de infecciones comprobadas	Nº de infecciones comprobadas /nº de ingresos(%)
2003	3752	559	250/309	38	7	17	3	21	4
2004	3926	481	227/254	27	6	6	1	21	4
2005	3842	445	204/241	33	7	11	2	22	5
2006	3954	400	127/273	41	9	10	3	31	8
2007	4015	385	163/222	48	12	20	5	28	7
2008	4628	348	126/222	43	12	15	4	28	8
2009	3960	316	89/227	50	16	12	4	38	12
2010	3663	342	140/202	40	12	12	4	28	8
2011	3565	358	156/202	34	9	6	2	28	8
2012	3400	362	173/189	44	12	10	3	34	9
2013	3107	347	159/188	29	8	6	2	23	7

En la **Tabla 4** se observa la evolución conjunta de los datos demográficos y de las infecciones a lo largo del periodo 2003-2013, tanto de infecciones precoces como tardías así como también se recogen datos respecto a las infecciones no comprobadas y las comprobadas, distinguiéndose entre los RN menores de 1,500 gr. de peso y los de mayor peso.

La incidencia de sepsis se mantiene con una media de 10% (10,17-10,23) en las sepsis totales y de 47% (46,94-47,22) en los RN con peso menor de 1,500 gr. Hay un claro predominio durante todo el periodo de las infecciones tardías, media de incidencias de 8,70% (8,68-8,72) sobre las precoces, con una media de incidencias de 1,51% (1,50-1,52),

tanto en el total de niños como en los de menor peso. Cuando analizamos el grupo de niños con >1500 gr, lo que se observa es un predominio de infecciones precoces en este periodo, que ya se veía en el periodo anterior (1980-2002).

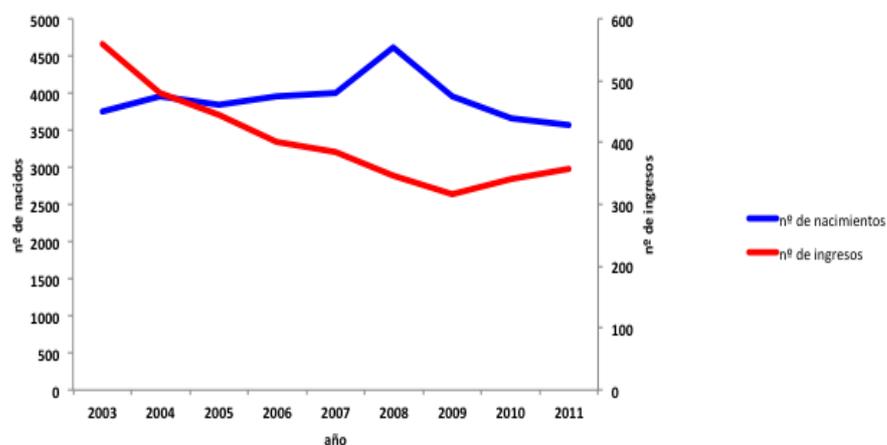
**Tabla 4.** Evolución en el periodo 2003-2013 de los datos demográficos y de los distintos tipos de infecciones en el total de RN ingresados, RN con peso < 1500 gr. y RN con peso > de 1,500 gr.

# RESULTADOS

	AÑO										
Datos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Nº de ingresos</b>	559	481	445	400	385	348	316	342	358	362	347
< 1,500 gr.	41	48	52	61	47	47	50	49	31	44	28
> 1,500 gr.	518	433	393	339	338	301	266	293	327	318	319
<b>Nº de exitus</b>	21	23	16	17	19	14	16	9	13	13	4
< 1,500 gr.	13	15	10	11	13	8	9	2	6	9	0
> 1,500 gr.	8	8	6	6	6	6	7	7	7	4	4
<b>Nº de estancias totales</b>	7467	7042	7604	6743	6454	5315	4692	4841	3997	5068	4457
< 1,500 gr.	1770	2185	2572	3139	2581	2065	1998	1852	1138	2216	1120
> 1,500 gr.	5697	4857	5032	3604	3873	3250	2694	2989	2859	2852	3337
<b>Nº de infecciones totales</b>	38	27	33	41	48	43	50	40	34	44	29
(nº de infecciones totales/nº de ingresos) *100(%)	(7)	(6)	(7)	(10)	(12)	(12)	(16)	(12)	(9)	(12)	(8)
(nº infecciones totales/nº de estancias totales)*1000 (o/oo)	(5)	(4)	(4)	(6)	(7)	(8)	(11)	(8)	(9)	(9)	(7)
<b>Nº de infecciones totales &lt;1,500 gr.</b>	11	14	22	25	23	23	28	23	19	34	11
(nº de infecciones < 1,500 gr./nº de ingresos < 1,500 gr.) *100 (%)	(27)	(29)	(42)	(41)	(49)	(49)	(56)	(47)	(61)	(77)	(39)
(nº infecciones < 1,500 gr./nº de estancias totales en < 1,500 gr.)*1000 (o/oo)	(6)	(6)	(9)	(8)	(9)	(11)	(14)	(12)	(17)	(15)	(10)
<b>Nº de infecciones totales &gt;1,500 gr.</b>	27	13	11	16	25	20	22	17	15	10	18
(nº de infecciones > 1,500 gr./nº de ingresos > 1,500 gr.) *100 (%)	(5)	(3)	(3)	(5)	(7)	(7)	(8)	(6)	(5)	(3)	(6)
(nº infecciones > 1,500 gr./nº de estancias totales en > 1,500 gr.)*1000 (o/oo)	(5)	(3)	(2)	(4)	(6)	(6)	(8)	(6)	(5)	(4)	(5)
<b>Nº de infecciones no comprobadas</b>	17	6	11	10	20	15	12	12	6	10	6
(nº de infecciones no comprobadas/nº de ingresos) *100(%)	(3)	(1)	(2)	(3)	(5)	(4)	(4)	(4)	(2)	(3)	(2)
(nº de infecciones no comprobadas en < 1,500 gr.)	(5)	(4)	(6)	(5)	(8)	(5)	(8)	(4)	(4)	(8)	(2)
(nº de infecciones no comprobadas en < 1,500 gr./nº de ingresos < de 1,500gr.) *100(%)	(12)	(8)	(12)	(8)	(17)	(11)	(16)	(8)	(13)	(18)	(7)
(nº de infecciones no comprobadas en > 1,500 gr.)	(2)	(2)	(5)	(5)	(12)	(10)	(4)	(8)	(2)	(2)	(4)
(nº de infecciones no comprobadas en > 1,500 gr./nº de ingresos > de 1,500gr.) *100(%)	(2)	(0)	(1)	(1)	(4)	(3)	(2)	(3)	(1)	(1)	(1)
<b>Nº de infecciones comprobadas</b>	21	21	22	31	28	28	38	28	28	34	23
(nº de infecciones comprobadas/nº de ingresos) *100(%)	(4)	(4)	(5)	(8)	(7)	(8)	(12)	(8)	(8)	(9)	(7)
(nº de infecciones comprobadas en < 1,500 gr.)	(6)	(10)	(16)	(20)	(15)	(18)	(20)	(19)	(15)	(26)	(9)
(nº de infecciones comprobadas en < 1,500 gr./nº de ingresos < de 1,500gr.) *100(%)	(15)	(21)	(31)	(32)	(32)	(38)	(40)	(39)	(48)	(59)	(32)
(nº de infecciones comprobadas en > 1,500 gr.)	(15)	(11)	(6)	(11)	(13)	(10)	(18)	(9)	(13)	(8)	(14)
(nº de infecciones comprobadas en > 1,500 gr./nº de ingresos > de 1,500gr.) *100(%)	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(3)	(7)	(3)	(4)	(3)	(4)
<b>Nº de infecciones precoces</b>	13	3	1	7	8	5	10	3	5	6	4
(nº de infecciones precoces /nº de ingresos) *100(%)	(2)	(1)	(0)	(2)	(2)	(1)	(3)	(1)	(1)	(2)	(1)
(nº de infecciones precoces en < de 1,500 gr.)	(1)	(2)	(1)	(1)	(0)	(1)	(4)	(0)	(2)	(2)	(0)
(nº de infecciones precoces en < de 1,500 gr./nº de ingresos < de 1,500 gr.) *100(%)	(2)	(4)	(2)	(2)	(0)	(2)	(8)	(0)	(6)	(5)	(0)
(nº de infecciones precoces en > de 1,500 gr.)	(12)	(1)	(0)	(6)	(8)	(4)	(6)	(3)	(3)	(4)	(4)
(nº de infecciones precoces en > de 1,500 gr./nº de ingresos > de 1,500 gr.) *100(%)	(2)	(0)	(0)	(2)	(2)	(1)	(2)	(1)	(1)	(1)	(1)
<b>Nº de infecciones tardías</b>	25	24	32	34	40	38	40	37	29	38	25
(nº de infecciones tardías /nº de ingresos) *100(%)	(4)	(5)	(7)	(9)	(10)	(11)	(13)	(11)	(8)	(10)	(7)
(nº de infecciones tardías en < de 1,500 gr.)	(10)	(12)	(21)	(24)	(23)	(22)	(24)	(23)	(17)	(32)	(11)
(nº de infecciones tardías en < de 1,500 gr./nº de ingresos < de 1,500 gr.) *100(%)	(24)	(25)	(40)	(41)	(49)	(47)	(48)	(47)	(55)	(73)	(39)
(nº de infecciones tardías en > de 1,500 gr.)	(15)	(12)	(11)	(10)	(17)	(16)	(16)	(14)	(12)	(6)	(14)
(nº de infecciones tardías en > 1,500 gr./nº de ingresos > de 1,500 gr.) *100(%)	(3)	(3)	(3)	(3)	(5)	(5)	(6)	(5)	(4)	(2)	(4)

Observamos en la **Figura 11** una tendencia a la baja de los nacimientos con un leve ascenso durante los años 2003-2008, con un máximo en el año 2008, con 4628 nacidos en el HUVVM. Posteriormente se produce una disminución llegando a 3107 nacidos en el año 2013. En este periodo hay un descenso progresivo de los ingresos durante los años 2005 (12%), 2006 (10%), 2007 (10%) con un mínimo de 348 ingresos (8%) en el año 2008. A pesar de la disminución de los nacimientos en los sucesivos años, de 2009 a 2013, se mantiene el número de ingresos debido a la modificaciones en los criterios de ingreso que se realizan en el año 2009 como ya se ha comentado anteriormente.

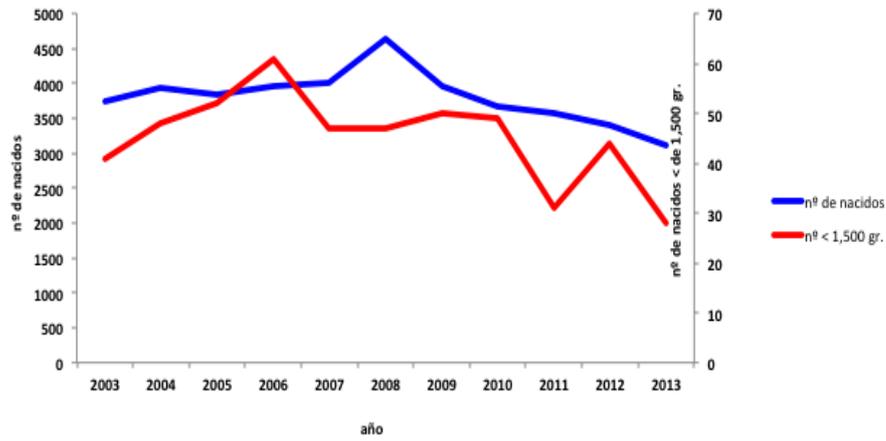
**Figura 11.** Relación entre el nº de nacimientos y el nº de ingresos en el periodo 2003-2013.



En cuanto a los ingresos de niños con peso menor de 1,500 gr., se observa un paulatino descenso llegando a 28 RN menores de 1,500 gr. de peso en el año 2013. (**Figura 12**).

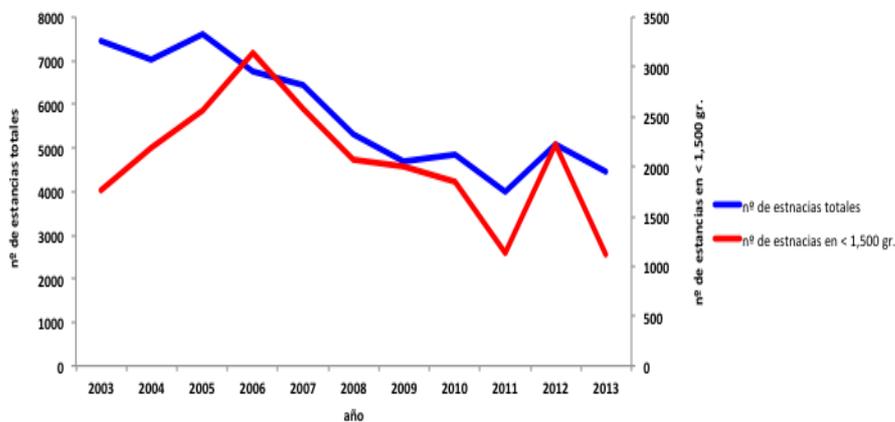
**Figura 12.** Relación entre el nº de nacimientos y el nº de RN menores de 1,500 gr. en el periodo 2003-2013.

## RESULTADOS



Junto con ese descenso del número de RN de peso < de 1,500 gr. se observa (**Figura 13**) a partir del año 2009, leve tendencia a la baja en el número de estancias totales así como también un descenso en las estancias de los RN menores de 1,500 gr. de peso, con un pico en el número de las estancias totales en el año 2005 a expensas, fundamentalmente, de las estancias de los RN mayores de 1,500 gr. de peso (5032/2572).

**Figura 13.** Relación del nº de estancias totales y del nº de estancias de RN < de 1,500 gr. en el periodo 2003-2013.



También detectamos un mayor número de sepsis no comprobadas en los mayores de 1,500 gr.: 66/59 (**Tabla 4**). A pesar de ser cada vez en menor número, se siguen diagnosticando RN con infecciones clínicas.

#### 4.1.2.1- Mortalidad total y asociada a infección en el periodo 2003-2013.

En las **Tablas 5-6** se recogen las tasas de mortalidad. El número de exitus totales en los 11 años de este periodo fue de 165. Dentro de estos exitus, 13 fueron por causa infecciosa, lo que representa una media de 1,18 (0,61-1,75). En relación al peso de los RN, la media de exitus total en los menores de 1,500 gr. fue de 8,72 (8,32-9,12) y en los mayores de 1,500 gr. la media fue de 6,27 (6,23-6,31). En cuanto a la mortalidad debida al proceso infeccioso, en los menores de 1,500 gr. la media fue de 0,63 (0,55-0,71) y en los mayores de 1,500 gr. de 0,54 (0,53-0,55). En el año 2013 no se produjo ningún exitus entre los menores de 1,500 gr.

**Tabla 5.** Tasas de mortalidad total y por peso en el periodo 2003-2013.

Tasas (%)	AÑO										
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
(nº de exitus totales/nº de ingresos)*100	(3,75)	(4,78)	(3,59)	(4,25)	(4,93)	(4,02)	(5,06)	(2,63)	(3,63)	(3,59)	(1,15)
(nº de exitus < 1,500 gr./nº de < 1,500 gr.)*100	(31,7)	(31,25)	(19,23)	(18,03)	(27,65)	(17,02)	(18)	(4,08)	(19,35)	(20,45)	(0)
(nº de exitus > 1,500 gr./nº total de > 1,500 gr.)*100	(1,54)	(1,84)	(1,52)	(1,76)	(1,77)	(1,99)	(2,63)	(2,38)	(2,149)	(1,25)	(1,25)

**Tabla 6.** Tasas de mortalidad por infección en relación al peso y al tipo de sepsis: comprobada, no comprobada, precoz o tardía en el periodo 2003-2013.

## RESULTADOS

Tasas (%)	AÑO										
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
(nº de exitus por infección/nº de ingresos)*100	(0,17)	(0,2)	(0,22)	(0,25)	(0,25)	(0,28)	(1,26)	(0,29)	(0,27)	(0)	(0,28)
(nº de exitus < de 1,500 gr. por infección/nº de < de 1500 gr.)*100	(0)	(0)	(0)	(1,63)	(2,12)	(2,12)	(6)	(2,04)	(0)	(0)	(0)
(nº de exitus > de 1,500 gr. por infección/nº de > de 1500 gr.)*100	(0,19)	(0,23)	(0,25)	(0)	(0)	(0)	(0,37)	(0)	(0,30)	(0)	(0,31)
(nº de exitus por infecciones no comprobadas /nº de infecciones no comprobadas totales)*100	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)	(0)	(8,3)	(0)	(0)	(0)	(0)
(nº de exitus por infecciones comprobadas /nº de infecciones comprobadas totales)*100	(4,76)	(4,76)	(2,2)	(3,22)	(0)	(3,57)	(5,2)	(3,5)	(3,5)	(0)	(4,3)
(nº de exitus por infecciones precoces /nº de infecciones precoces totales)*100	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(25)
(nº de exitus por infecciones tardías/nº de infecciones tardías totales)*100	(4)	(4,16)	(3,1)	(2,94)	(2,59)	(2,63)	(7,5)	(2,70)	(3,44)	(0)	(4)

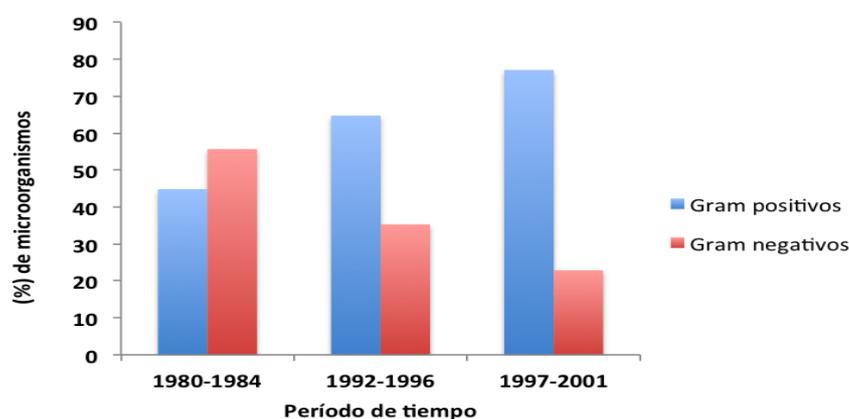
## 4.2- Análisis de la etiología de las infecciones

### 4.2.1- Período 1980-2002

Durante el periodo 1980-1984, al carecer del número de ingresos, no se puede establecer el porcentaje de infecciones con respecto a los recién nacidos ingresados. En números absolutos se puede hablar de una media de infecciones de 34,6 (28,64-40,56), con predominio de las infecciones con hemocultivo positivo, con una media de 17,4 (12,20-22,60), frente a las infecciones no comprobadas, con una media de 14,4 (10,46-18,34). En el periodo comprendido entre 1992 y 2001, se observa un pico de incidencia de infecciones en el año 1998, con una cifra de 13,16% (52 casos) con predominio de las infecciones con hemocultivo positivo 7,48% sobre las infecciones no comprobadas 2,53%.

En cuanto a la etiología de las infecciones durante esos años, lo que observamos al comparar periodos de 5 años (**Figura 14**) es un marcado predominio de los gérmenes Gram positivos sobre los negativos. El microorganismo más frecuente en el grupo de los Gram positivos fue *Staphylococcus* sp. y en el grupo de los Gram negativos destaca, en el primer quinquenio (1980-1984), el predominio de *K. pneumoniae*, para luego descender a favor de *E.coli*. Pasado el año 1984, no se observan infecciones por *Listeria* sp. (**Tabla 7**).

**Figura 14.** Etiología de las infecciones comprobadas: relación Gram positivos-Gram negativos periodo 1980-2001.



**Tabla 7.** Etiología de la infecciones en el periodo 1980-2001

Microorganismos	(Nº de infecciones por cada microorganismo/Nº total de infecciones)		
	1980-84	1992-96	1997-2001
<b>Gram positivos</b>	44,84	64,75	77,12
<i>Staphylococcus</i> sp.	29,89	41,9	50
<i>Streptococcus</i> sp.	5,75	17,14	14,41
<i>Enterococcus</i> sp.	5,75	5,71	12,71
<i>Listeria</i> sp.	3,45	0	0
<b>Gram negativos</b>	55,17	35,31	22,88
<i>Klebsiella</i> sp.	16,09	6,67	3,39
<i>E. coli</i>	8,05	15,24	10,17
<i>Pseudomonas</i> sp.	3,45	2,86	3,39
Otras enterobacterias	13,79	3,87	2,54
Otros gérmenes	13,79	6,67	3,39

#### 4.2.1.1- Descripción del primer brote de infección nosocomial por KBLEE. Impacto en la unidad

## RESULTADOS

El primer brote aparece en los meses de marzo-abril de 2002, recién inaugurada la unidad neonatal, tras una serie de obras llevadas a cabo para su mejora y modernización. Un total de 336 RN fueron ingresados en la Unidad Neonatal durante el periodo que duró este primer brote (hasta noviembre de 2002).

El primer aislamiento, considerado caso índice, fue una bacteriemia primaria en un paciente sometido a cirugía abdominal, con una estancia prolongada y que por su patología de base y complicaciones había requerido ciclos repetidos de antibióticos. Ingresado en enero de 2002, durante su estancia, que duró 73 días, presentó una sepsis precoz por *E. coli*, y 3 sepsis tardías: una por *E. cloacae*, otra por *C. albicans* y una tercera por *K. pneumoniae* BLEE.

Una semana más tarde se aislaba KPBLEE en el hemocultivo de un RN prematuro de 30 semanas de edad gestacional y 780 gr. de peso, con 27 días de vida, que había sido diagnosticado previamente de enterocolitis necrotizante y de sepsis tardía por *S. epidermidis* en tratamiento con cefotaxima y vancomicina.

La sensibilidad antibiótica de los de KPBLEE se limitó a los siguientes antibióticos: amikacina y meropenen, siendo resistentes a cefalosporinas, tobramicina y gentamicina. Se decidió el uso de meropenen a dosis de 20 mg./kg./día, cada 8 horas en RN a término y a 40 mg./kg./día, cada 12 horas en los pretérminos.

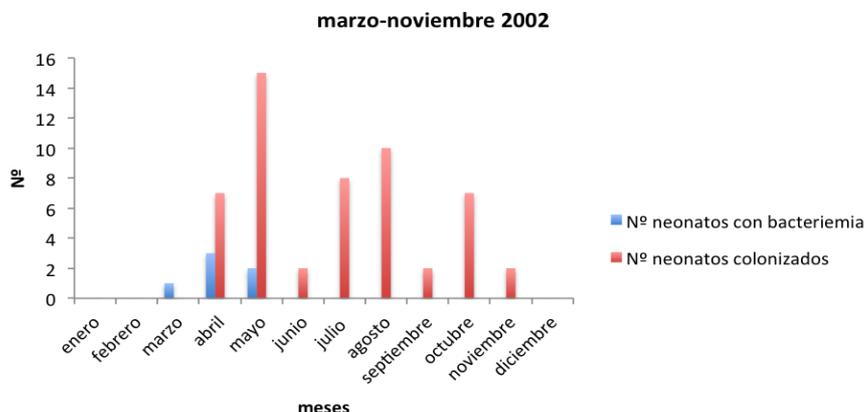
A partir de este momento se decidieron una serie de actuaciones para erradicar y minimizar los posibles efectos del brote de infección nosocomial (IN), así como evitar la aparición de otros nuevos. Éstas fueron:

- La toma de cultivos de vigilancia para la detección activa de pacientes colonizados, mediante la toma de frotis rectales semanales a todos los RN ingresados. Las muestras se procesaron e informaron por la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Microbiología. Las cepas de KPBLEE se congelaron para la realización de estudios de epidemiología molecular.
- Reuniones diarias (formales e informales) con los facultativos y el personal de enfermería de la unidad dirigidas por un facultativo y una enfermera de control de infecciones, para informar de la situación, medidas y resultados obtenidos.
- Aplicación de medidas de precaución de contacto con todos los RN colonizados. Establecimiento de cohortes de los niños colonizados.
- Se revisó el protocolo de limpieza específica de las incubadoras de los niños colonizados y del aparataje que se utilizaba con ellos. Los RN ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fueron trasladados a las otras zonas de la unidad (intermedios y mínimos) durante 24 horas para la realización de una limpieza terminal de dicho box.

## RESULTADOS

- Se cambió de forma consensuada el tratamiento antibiótico empírico para las infecciones tardías.
- Se revisó el protocolo de cuidado de catéteres vasculares, extremando las medidas de asepsia y procurando su retirada lo antes posible.
- Se tomaron aleatoriamente muestras de las manos del personal: 24 muestras (6 turnos de 4 personas cada turno). Todas fueron negativas.
- Se recogieron datos epidemiológicos.

A pesar de las medidas tomadas, éstas no fueron del todo eficaces como se puede observar en la **Figura 15**, por lo que fueron revisadas tanto en su contenido como en su grado de cumplimiento, modificándose y mejorándose algunos aspectos específicos. Se decidió tomar muestras ambientales, un total de 61, incluyendo: incubadoras, cunas, columnas de aparataje, monitores, mobiliario, aparato de radiografía portátil, ecógrafo, aparatos de fototerapia, respiradores, glucómetros, termómetros, carpetas de historias clínicas, paredes y suelo. A pesar de la limpieza terminal, realizada previamente a la toma de muestras, 9/61 muestras, un 15% fueron positivas. A la vista de los resultados, se puso en marcha un protocolo de limpieza terminal completa de toda la unidad, incluyendo todos los boxes una vez al día. Esta limpieza incluía paredes, suelo, mobiliario, controles, salas de estar y despachos, armarios, almacenes, incubadoras, cunas, monitores, bombas de infusión y todo los aparatos de uso en la unidad. Una semana más tarde se repitió la toma de muestras ambientales, de las cuales fueron positivas solo el 2% de las mismas (2/85).

**Figura 15.** Primer brote de infección nosocomial por KPBLEE.

Finalmente, en 336 RN ingresados durante el tiempo que duró el brote hubo una incidencia de colonización de 13,9% por cada 100 ingresos (47 RN) y una incidencia de infección del 1,4% por 100 ingresos (5 niños). De estos últimos, 4 desarrollaron signos clínicos de infección coincidiendo con la bacteriemia. Todos los pacientes infectados fueron tratados con meropenem, con curación del 100%.

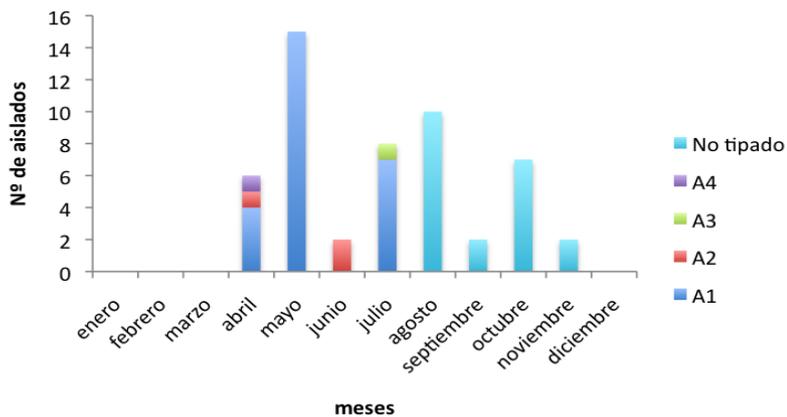
Al analizar las características de los pacientes, el perfil del RN colonizado/infectado fue el de un prematuro que requiere ingreso en la UCIN por un periodo superior a 10 días con ventilación mecánica, catéter intravascular central por un periodo superior a 15 días y tratamiento antibiótico.

En el grupo de aislados (**Figura 16**) que fueron tipados, se observó que los aislados de KPBLEE pertenecían a 4 pulsotipos diferentes, asignados arbitrariamente como A1, A2, A3 y

## RESULTADOS

A4. Había un pulsotipo mayoritario A1, pero el mismo fenotipo de resistencia se observaba en los 4 pulsotipos.

**Figura 16.** Distribución temporal de los pulsotipos de KBLEE en el periodo abril-noviembre de 2002.



El número mucho mayor de colonizados (47 niños) que de infectados (5 niños), su persistencia en el tiempo y el hecho de que aparecieran varios pulsotipos orientó hacia una importante contaminación ambiental, como se demostró en la positividad de las muestras ambientales tomadas: 15% (9/61) que fueron positivas para la misma especie y perfil de antibiograma. Este hallazgo llevó a la implantación de un protocolo de limpieza terminal de la unidad (limpiezas exhaustivas y repetidas de la misma), que facilitó el control del brote. No se detectó KPBLEE en las manos del personal sanitario (24 muestras).

Se consideró controlado el brote la última semana de Noviembre de 2002, no habiendo aparecido cultivos positivos clínicos o de vigilancia en las 4 semanas anteriores.

En este año 2002, el número de nacimientos desciende a 3531. La incidencia de infecciones totales fue una de las más bajas de este primer periodo, en torno al 4%. En números absolutos la cifra de infecciones recogidas fue de 22: 8 (36%) en menores de 1,500 gr. y 14 (63%) en los de mayor peso. De estas 22 infecciones, 3 (16%) fueron de comienzo precoz y 19 (86%) de comienzo tardío. Del total de infecciones, 4 (18%) fueron clínicas, el resto presentaron hemocultivo positivo. En la etiología de estas infecciones destaca un predominio de infecciones por Gram negativos: 6 en los mayores de 1,500 gr. y 4 en los de menor peso, lo que representa el 46%, 10 del total de infecciones, el otro 37 %, 8 infecciones en total, se reparte entre Gram positivos y levaduras. En los años anteriores, 1980-2001, destacó un predominio de los gérmenes Gram positivo sobre los negativos.

#### **4.2.2- Período 2003-2013**

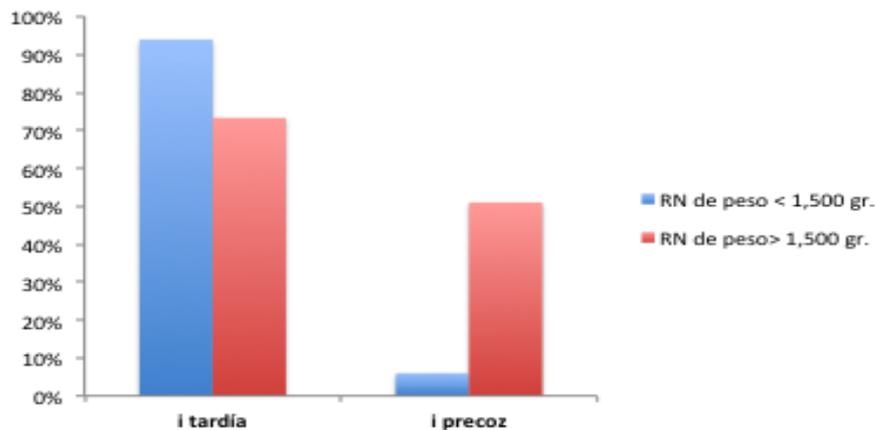
En este periodo observamos una evolución cambiante de la etiología de las infecciones con respecto al periodo anterior, donde habían predominado las infecciones por Gram positivos. A continuación se analizaran las infecciones de forma general, para luego hacerlo según su presentación precoz o tardía, y dentro de cada grupo, según el peso de los RN sea menor o mayor de 1,500 gr.

En el periodo 2003-2013 se producen 427 infecciones, de las cuales un 15% (65) son de presentación precoz y un 85% (362) de presentación tardía. De esas 427 infecciones, 125 (21%) son no comprobadas y 302 (71%) tienen hemocultivo positivo. En cuanto a la distribución del total de infecciones de este periodo con respecto a los dos grupos de peso: < y > de 1,500 gr.: 233 (55%) se producen en RN < de 1,500 gr. y 194 (45%) en los de mayor peso.

## RESULTADOS

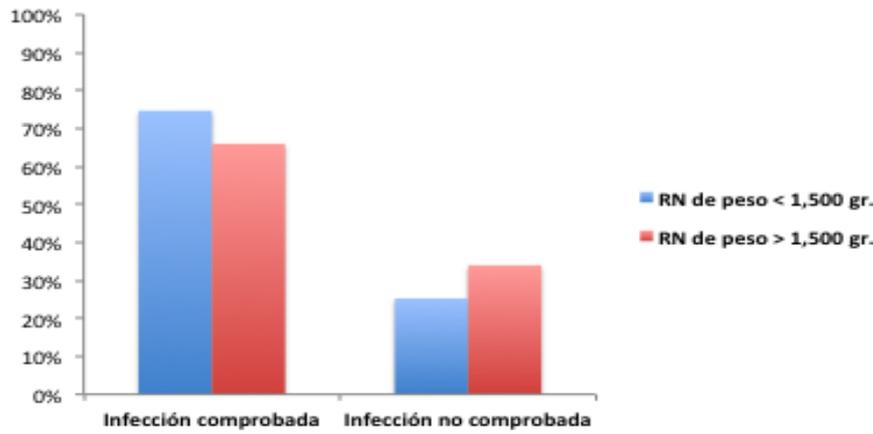
En relación al tiempo de presentación de las infecciones según los dos grupos de peso: < y > de 1,500 gr., se observa que las infecciones precoces (**Figura 17**) son mucho más frecuentes en los RN mayores de 1,500 gr. (26% vs 6%), mientras que las infecciones tardías son más frecuentes en los de menor peso (94% vs 74%).  $p < 0,001$ . OR: 5,57 (2,9-10,4).

**Figura 17.** Relación infecciones tardías y precoces según grupo de peso (RN < y > de 1,500 gr.).



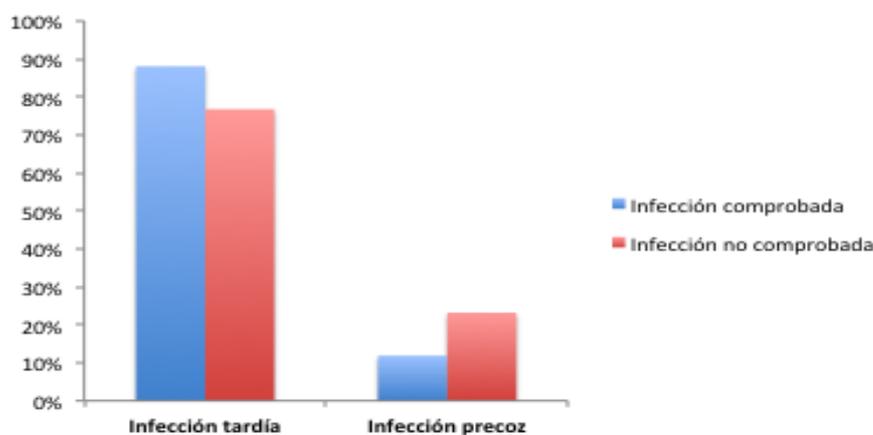
Las infecciones comprobadas (**Figura 18**) se observan con más frecuencia en los RN menores de 1,500 gr. (75% vs 66%). En cuanto a las infecciones no comprobadas son algo más frecuentes en los RN mayores de 1,500 gr. (34% vs 25%).  $p: 0,055$ . OR: 1,5 (1,2-2,3). Por tanto se conoce el agente etiológico con más frecuencia en los RN menores de 1,500 gr.

**Figura 18.** Relación infecciones comprobadas y no comprobadas según grupo de peso (RN < y > de 1,500 gr.)



En relación a la positividad del hemocultivo (**Figura 19**) según la presentación precoz o tardía de las infecciones, tanto las infecciones comprobadas (88% vs 12%) como las no comprobadas (77% vs 23%) tienen con más frecuencia una presentación tardía.  $p: 0,005$ . OR: 2,23 (1,29-3,83). Aunque esta presentación tardía es, en menor proporción, en las no comprobadas.

**Figura 19.** Relación infecciones comprobadas y no comprobadas según su presentación precoz o tardía.

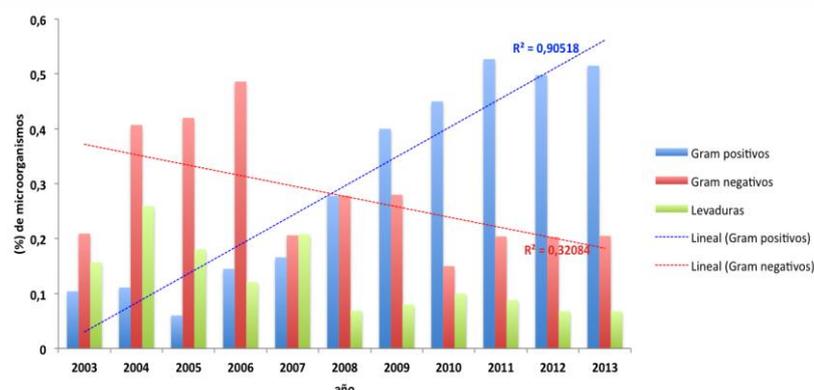


## RESULTADOS

La etiología de las infecciones en el periodo 2003-2013 se recoge a continuación, distinguiendo entre infecciones precoces y tardías y entre RN menores de 1,500 gr. de peso y mayores.

En relación a la etiología de las infecciones comprobadas (**Figura 20**), en los primeros 4 años de este periodo (2003-2006) destaca un descenso de las infecciones por Gram positivos con ascenso de las causadas por Gram negativos (el periodo anterior, 1980-2002, se caracterizó por un aumento de las infecciones por Gram positivos). En el año 2007 se produce un descenso de las infecciones tanto por gérmenes Gram positivos como Gram negativos, con predominio importante de las infecciones por levaduras. En el año 2008 no se observa predominio de ningún grupo de microorganismos, con descenso de las infecciones por levaduras, siendo este año donde se produce un cruce en la prevalencia de ambos grupos Gram positivos y negativos. En los años sucesivos (2009-2013) observamos un ascenso de nuevo, como en el primer periodo 1980-2002, de las infecciones por Gram positivos, con descenso de los Gram negativos y mantenimiento de los episodios causados por levaduras.

**Figura 20.** Etiología de las infecciones comprobadas: (%) de Gram positivos, Gram negativos y levaduras con respecto al total de infecciones en el periodo 2003-2013.

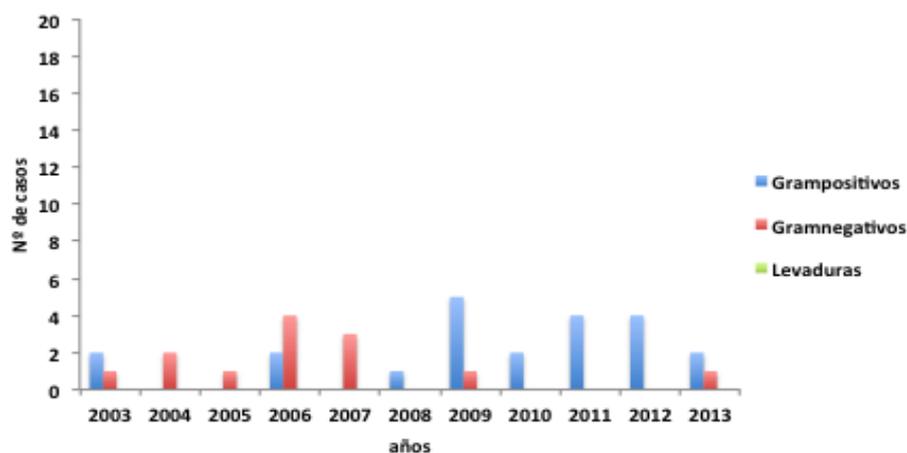


Teniendo en cuenta la presentación temporal del cuadro clínico diferenciamos la etiología según:

#### A) Infecciones precoces:

En el total de infecciones comprobadas precoces (**Figura 21**), se observa un predominio de microorganismos Gram positivos (63%) en todo el periodo, pero sobre todo a partir del año 2009: 31% en 2003-2008 vs 90% en 2009-2013,  $p = 0,001$ . OR: 0,053 (0,009-0,326).

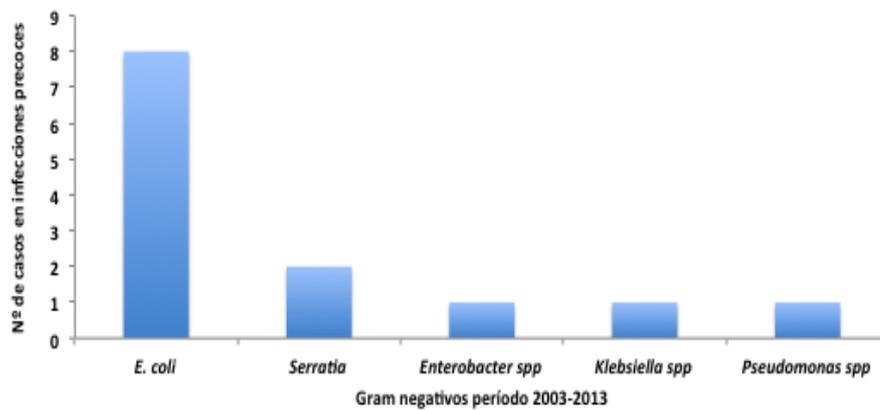
**Figura 21.** Etiología de las infecciones comprobadas precoces en el periodo 2003-2013.



Respecto a la distribución de los gérmenes causantes de las infecciones precoces se observa en el grupo de Gram negativos que *E.coli* predomina, con un total de 8 (58% de las infecciones por Gram negativos y 12% del total de infecciones precoces) en el periodo 2003-2013. (**Figura 22**).

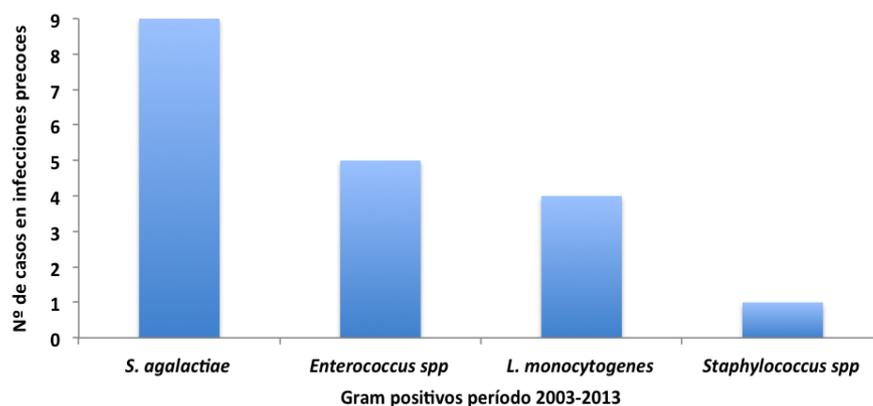
**Figura 22.** Distribución de los gérmenes Gram negativos en la etiología de las infecciones precoces en el periodo 2003-2013.

## RESULTADOS



En la distribución de Gram positivos destaca la presencia de *S. agalactiae* con un total de 10 casos (45% del total de infecciones por Gram positivos y 15% del total de infecciones precoces). En segundo lugar encontramos las especies de *Enterococcus* sp. con 5 casos (23% del total de infecciones por Gram positivos). No se producen infecciones precoces por *S. aureus*. Se observa la presencia de infecciones por *L. monocytogenes* (4 casos), ausente en la etiología de las infecciones tardías (**Figura 23**).

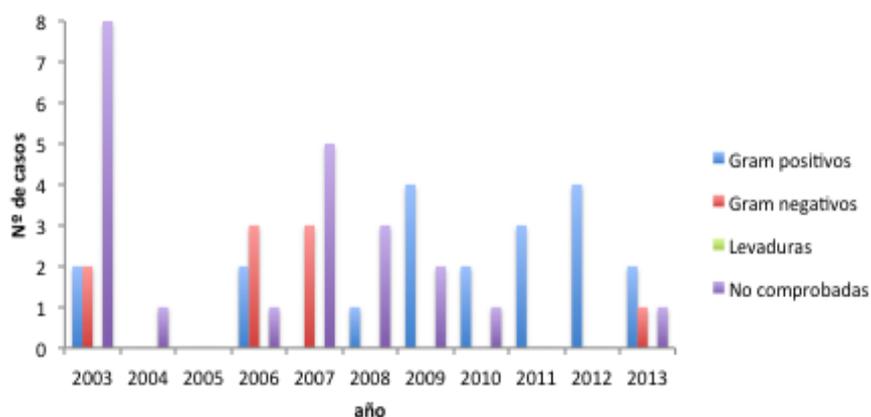
**Figura 23.** Distribución de los gérmenes Gram positivos en la etiología de las infecciones precoces en el periodo 2003-2013.



Dentro de las sepsis precoces podemos diferenciar según peso:

A.1) **En los mayores de 1,500 gr. (Figura 24)** se observa un pico de infecciones precoces por microorganismos Gram negativos en el año 2006 (año del segundo brote de infección nosocomial por KPBLEE) que se continua en el siguiente año, para luego desaparecer hasta el año 2013, cuando encontramos de nuevo infecciones precoces por Gram negativos, aunque en menor número que en los años anteriores. En este grupo de peso destaca un número importante de infecciones precoces no comprobadas (8/12) en el año 2003, cifra que desciende en los años posteriores aunque sin llegar a desaparecer. No se detectan infecciones fúngicas. Como también se observa en la **Figura 21** que recoge las infecciones precoces totales, destaca un ascenso importante de los microorganismos Gram positivos a lo largo de todo el periodo.

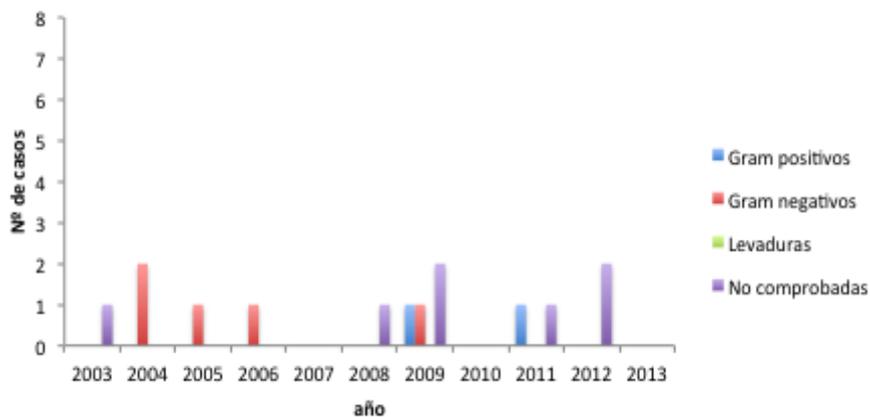
**Figura 24.** Etiología de las infecciones precoces en los mayores de 1,500 gr., periodo 2003-2013.



## RESULTADOS

A.2) En los menores de 1,500 gr. se observa (Figura 25) una baja incidencia de infecciones precoces, con una incidencia máxima en los años 2004 y 2009, años en los que se recogen 2 infecciones precoces por año, lo que representa una incidencia del 7% (2/27) y del 4% (2/50) respectivamente, en relación al total de infecciones precoces de esos 2 años. Los gérmenes implicados son en su mayoría Gram negativos, destacando *E. coli* como agente causal de infección precoz en menores de 1,500 gr, en los años 2004, 2005, 2006 y 2009. Otros microorganismos serían *Enterobacter sp.*, *L. monocytogenes* y *Staphylococcus sp.* En el año 2008 se registró otra infección precoz, con hemocultivo negativo. En este grupo de peso también se recogen infecciones precoces no comprobadas, aunque en menor medida que en los RN mayores de 1,500 gr.(7/22). Destacar la ausencia de infecciones precoces fúngicas en este grupo de recién nacidos.

**Figura 25.** Etiología de las infecciones precoces en los menores de 1,500 gr., periodo 2003-2013.

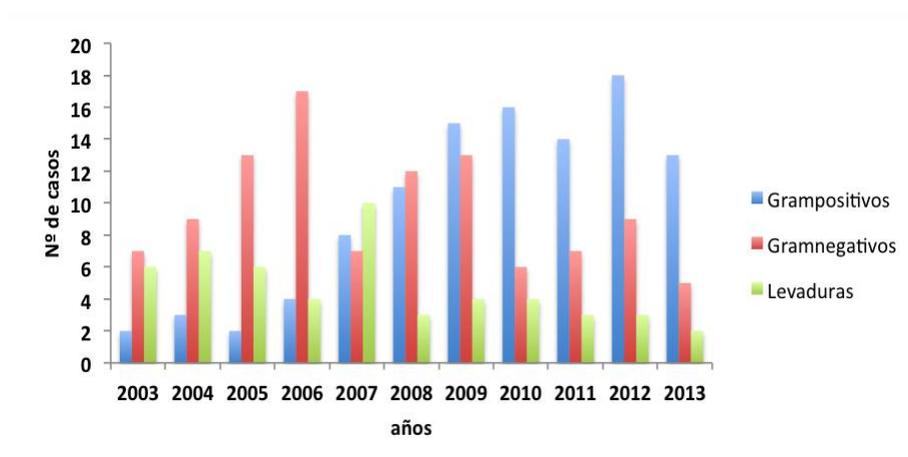


### B) Infecciones tardías:

En el total de infecciones comprobadas tardías (**Figura 26**), no se observan diferencias en conjunto entre los microorganismos Gram positivos y Gram negativos (40%/40%) en todo el periodo 2003-2013. Aunque si destaca el predominio de los gérmenes Gram negativos en los años 2003-2006 (este último año corresponde al año del segundo brote de infección nosocomial por KPBLEE), con un descenso posterior de los mismos, al igual que ocurría en las infecciones precoces, seguido de un predominio significativo de los Gram positivos: 32% en 2005-2008 vs 66% en 2009-2013,  $p < 0,001$ . OR: 0,24 (0,136-0,433).

En este periodo aparecen como agentes etiológicos de las infecciones tardías, las levaduras, a diferencia de lo que ocurre en la etiología de las infecciones precoces. Se observa un protagonismo importante de estos gérmenes en los primeros años del periodo llegando a un máximo en el año 2007, con 10 episodios causados por levaduras (25% del total de infecciones tardías en ese año). Observamos, no obstante, un descenso posterior de estas últimas, aunque sin llegar a desaparecer de la etiología de las infecciones tardías

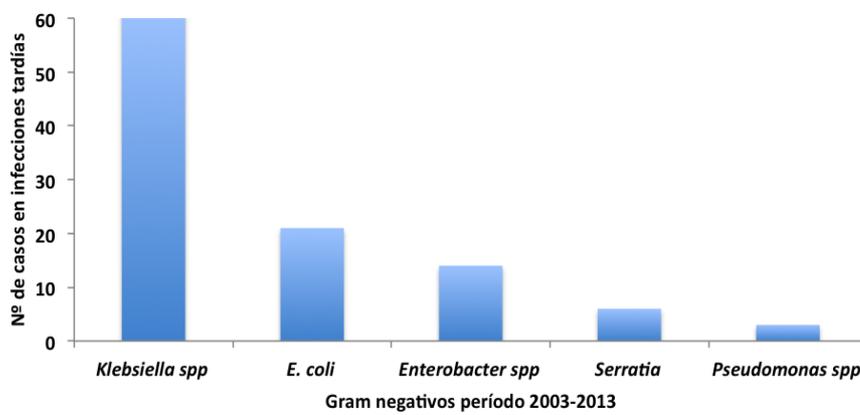
**Figura 26.** Etiología de las infecciones comprobadas tardías en el periodo 2003-2013.



## RESULTADOS

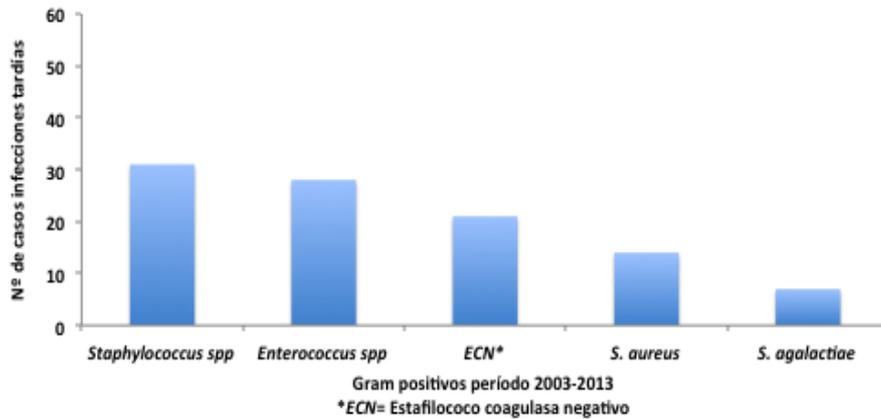
Dentro de los gérmenes Gram negativos como causantes de infecciones tardías, destacan *Klebsiella* sp. con 61 casos (58% del total de infecciones por Gram negativos y 17% del total) y *E. coli* con 21 casos (20% del total de Gram negativos y 6% del total) en todo el periodo 2003-2013 (**Figura 27**).

**Figura 27.** Distribución de los microorganismos Gram negativos en la etiología de las infecciones tardías en el periodo 2003-2013.



En el grupo de los gérmenes Gram positivos como causantes de infecciones tardías es más homogénea la distribución de los distintos gérmenes, aún así destacan *Staphylococcus* sp. con 36 casos (40% de las infecciones por Gram positivos y 10% del total) y las especies de *Enterococcus* con 28 casos (26% de las infecciones por Gram positivos y 8% del total) junto con *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN) con 18 casos (17% de las infecciones por Gram positivos y 5% del total) (**Figura 28**).

**Figura 28.** Distribución de los gérmenes Gram positivos en la etiología de las infecciones tardías en el periodo 2003-2013.

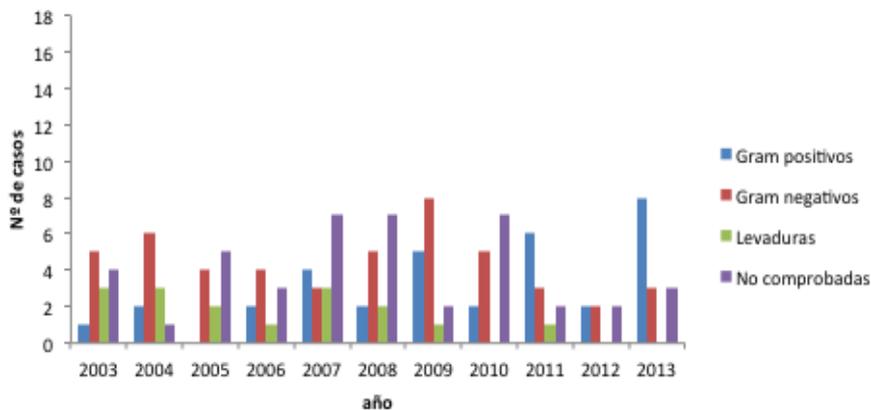


B.2) En los mayores de 1,500 gr. hay en este periodo una presencia constante de los microorganismos Gram negativos, con un pico máximo en el año 2009, con 8 infecciones tardías por Gram negativos (50% del total de infecciones tardías en ese año en este grupo de peso). A partir de ahí, se mantienen las infecciones tardías por Gram negativos aunque con cifras más bajas. Destaca desde el inicio del periodo, año 2003, un ascenso progresivo de las infecciones tardías por Gram positivos, alcanzando su máximo en el año 2013, con 8 infecciones causadas por estos gérmenes (58% del total de infecciones tardías ese año). Llama la atención la ausencia de infecciones tardías por estos microorganismos en el año 2005.

Observamos por primera vez en este grupo de peso la aparición de infecciones fúngicas, con descenso progresivo hasta el año 2012 y a partir de este año hay una ausencia de infecciones tardías por levaduras. Es constante la existencia de infecciones tardías no comprobadas en este grupo de peso, con marcado descenso en los últimos tres años del periodo. En el año 2011 sólo hubo 2 casos, del total de 6 infecciones no comprobadas, en este grupo de peso, seguido de 2 casos de un total de 10 en el año 2012 y 4 casos de un total de 6 en el año 2013 (Figura 29).

## RESULTADOS

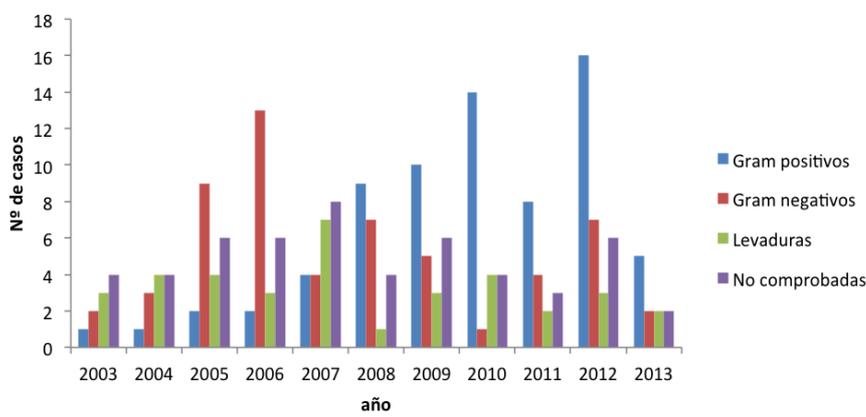
**Figura 29.** Etiología de las infecciones tardías en los mayores de 1,500 gr., periodo 2003-2013.



B.2) **En los menores de 1,500 gr.** hay, en los primeros años del periodo, un claro predominio de las enterobacterias sobre los cocos Gram positivos, alcanzando su máximo en el año 2006 (año del segundo brote de infección nosocomial por KPBLEE) con 13 episodios de infecciones tardías por enterobacterias: 4 por *Klebsiella* sp., 4 por *E. coli*, 4 *Enterobacter* sp. y 1 *Serratia* sp. En el año 2007, se igualan ambos tipos de microorganismos: de un total de 23 infecciones tardías que hay en el año 2007, 4 se producen por Gram negativos y 4 por Gram positivos. A partir del año 2008, se observa un predominio en este grupo de peso de las infecciones por cocos Gram positivos, con disminución de las infecciones por enterobacterias: de 22 infecciones tardías, 9 son causadas por gérmenes Gram positivos y 7 por Gram negativos. También aparecen en este grupo de peso las infecciones fúngicas, no detectadas en la etiología de las infecciones precoces. Durante los años 2003-2007 se observa un incremento de las infecciones por *Candida* sp., con disminución en años

posteriores, aunque sin llegar a desaparecer, como llega a ocurrir en el grupo de RN de peso de más de 1,500 gr. De nuevo es constante la existencia de infecciones tardías no comprobadas, al igual que en el otro grupo de peso (**Figura 30**).

**Figura 30.** Etiología de las infecciones tardías en los menores de 1,500 gr., periodo 2003-2013.



En las siguientes **tablas 8-9** se resume la distribución de la etiología de las infecciones precoces y tardías, tanto en los menores de 1,500 gr. como en los mayores, durante el periodo 2003-2013.

## RESULTADOS

**Tabla 8.** Distribución de la etiología de las infecciones precoces en los RN < de 1,500 gr. y en los > de 1,500 gr. en el periodo 2003-2013.

Nº de infecciones precoces en RN < de 1,500 / > 1,500 gr.											
Microorganismos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Cocos grampositivos	0/2	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1	0/4	0/1	1/2	0/4	0/1
<i>Staphylococcus</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
<i>S. aureus</i>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
SCN*	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Streptococcus</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>S. agalactiae</i>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/4	0/1	0/0	0/3	0/1
otros	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
<i>Enterococcus</i> spp	0/2	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
Enterobacterias	0/2	2/0	1/0	1/3	0/2	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/1
<i>Klebsiella</i> spp	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>E. coli</i>	0/1	1/0	1/0	1/2	0/1	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Enterobacter</i> spp.	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Serratia</i> spp.	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
BGN** no fermentadores	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Pseudomonas</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Bacilos grampositivos	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/1	0/0	0/1
<i>L. monocytogenes</i>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/1	0/0	0/1
<i>Bacillus</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Candida</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Otros	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>TOTAL</b>	<b>0/4</b>	<b>2/0</b>	<b>1/0</b>	<b>1/5</b>	<b>0/3</b>	<b>0/1</b>	<b>2/4</b>	<b>0/2</b>	<b>1/3</b>	<b>0/4</b>	<b>0/3</b>

\* = *Staphylococcus coagulasa* negativa

\*\*= Bacilos gramnegativos

**Tabla 9.** Distribución de la etiología de las infecciones tardías en los RN < de 1,500 gr. y en los > de 1,500 gr. en el periodo 2003-2013.

Nº de infecciones tardías en RN < de 1,500 / > 1,500 gr.

Microorganismos	Año										
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Cocos grampositivos</b>	<b>1/1</b>	<b>1/2</b>	<b>2/0</b>	<b>2/2</b>	<b>4/4</b>	<b>9/2</b>	<b>10/5</b>	<b>13/2</b>	<b>8/6</b>	<b>16/2</b>	<b>5/8</b>
<i>Staphylococcus</i> spp	0/1	0/0	1/0	1/0	1/2	1/0	2/0	4/1	2/3	6/0	3/3
<i>S. aureus</i>	0/0	0/1	0/0	0/1	1/0	1/1	1/1	2/0	2/0	2/1	0/0
SCN*	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	2/0	5/1	4/1	1/0	3/0	1/2
<i>Streptococcus</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>S. agalactiae</i>	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	2/0	0/1	0/0	0/1	0/0	1/1
otros	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/0	0/0	0/0	0/1
<i>Enterococcus</i> spp	1/0	0/0	1/0	1/1	2/2	3/0	2/1	2/0	3/2	5/1	0/1
<b>Enterobacterias</b>	<b>2/5</b>	<b>3/6</b>	<b>9/4</b>	<b>13/4</b>	<b>4/3</b>	<b>7/5</b>	<b>5/7</b>	<b>1/4</b>	<b>4/2</b>	<b>7/2</b>	<b>2/3</b>
<i>Klebsiella</i> spp	1/2	2/4	6/4	4/2	1/2	5/4	4/5	1/1	3/1	4/2	2/1
<i>E. coli</i>	0/3	1/2	0/0	4/1	1/0	2/0	1/1	0/1	1/1	2/0	0/0
<i>Enterobacter</i> spp	1/0	0/0	1/0	4/1	1/0	0/1	0/0	0/2	0/0	1/0	0/2
<i>Serratia</i>	0/0	0/0	2/0	1/0	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>BGN** no fermentadores</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/1</b>	<b>0/1</b>	<b>0/1</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>
<i>Pseudomonas</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0
<b>Bacilos grampositivos</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>1/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>
<i>L. monocytogenes</i>	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Bacillus</i> spp	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
<b>Candida spp</b>	<b>3/3</b>	<b>4/3</b>	<b>4/2</b>	<b>3/1</b>	<b>7/3</b>	<b>1/2</b>	<b>3/1</b>	<b>4/0</b>	<b>2/1</b>	<b>3/0</b>	<b>2/0</b>
<i>Candida</i> spp.	3/0	2/2	4/1	2/1	5/1	0/1	1/0	1/0	0/0	1/0	0/0
<i>C. albicans</i>	0/1	2/1	0/0	0/0	1/2	1/1	1/1	3/0	0/1	0/0	0/0
<i>C. glabrata</i>	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0	0/0
<i>C. Parasilopsis</i>	0/2	0/0	0/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	2/0	1/0	2/0
<b>Otros</b>	<b>0/2</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>1/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>	<b>0/0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>6/11</b>	<b>8/11</b>	<b>15/6</b>	<b>18/7</b>	<b>15/10</b>	<b>18/9</b>	<b>18/14</b>	<b>19/7</b>	<b>14/10</b>	<b>26/4</b>	<b>9/11</b>

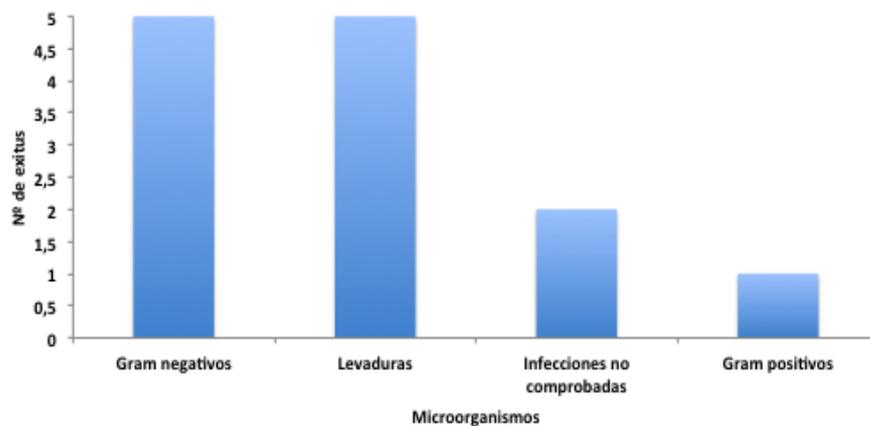
\* = Staphylococcus coagulasa negativa

\*\*= Bacilos gramnegativos

#### 4.2.2.1- Etiología de la mortalidad infecciosa

En total se produjeron 13 exitus relacionados con la sepsis. En estos episodios de exitus de causa infecciosa destacan las levaduras y Gram negativos (**Figura 31**). En relación al peso de los RN que fallecieron por causa infecciosa, 6 RN tuvieron peso mayor de 1,500 gr. y 7 menores de 1,500 gr. Según la clasificación temporal de las infecciones, en un caso el exitus fue por una infección de presentación precoz: un RN de peso mayor de 1,500 gr, con infección por *E.coli*; en los 12 restantes las infecciones causantes del exitus de los RN fueron de presentación tardía.

**Figura 31.** Distribución de la etiología de la mortalidad de causa infecciosa en el periodo 2003-2013.



Entre las levaduras destaca *C. glabrata*, como principal agente etiológico de infecciones causantes de exitus, siendo el resto de hongos igual de frecuentes (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Microorganismos causales de los exitus en el periodo 2003-2013.

MICROORGANISMOS	N	(%)
Levaduras	5	(38)
<i>Candida sp.</i>	1	(8)
<i>C. glabrata</i>	2	(15)
<i>C. parasilopsis</i>	1	(8)
<i>C. albicans</i>	1	(8)
Bacilos Gram negativos	5	(38)
<i>S. marcescens</i>	1	(8)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(8)
<i>E.coli</i>	2	(15)
<i>K.oxytoca</i>	1	(8)
Cocos Gram positivos	1	(8)
<i>S. aureus</i>	1	(8)
Hemocultivo negativo	2	(15)
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>(100)</b>

#### 4.2.2.2- Descripción del segundo brote de infección nosocomial por KBLEE

En agosto de 2005, se detecta un nuevo caso de bacteriemia primaria por KBLEE. El caso índice fue un neonato trasladado desde otro centro después de una estancia prolongada sometido a varios ciclos de antibióticos de amplio espectro.

Las actuaciones iniciales que se llevaron a cabo fueron:

- Se realizaron frotis rectales tanto al ingreso como posteriormente cada semana, a todos los RN ingresados.
- Las medidas de aislamiento consensuadas en el brote anterior se implementaron en todos los pacientes colonizados o infectados y se mantuvieron durante el tiempo que duró su hospitalización.
- Se impartieron sesiones informativas entre los profesionales acerca de las medidas generales sobre el control de infecciones. También se reforzaron los conocimientos

## RESULTADOS

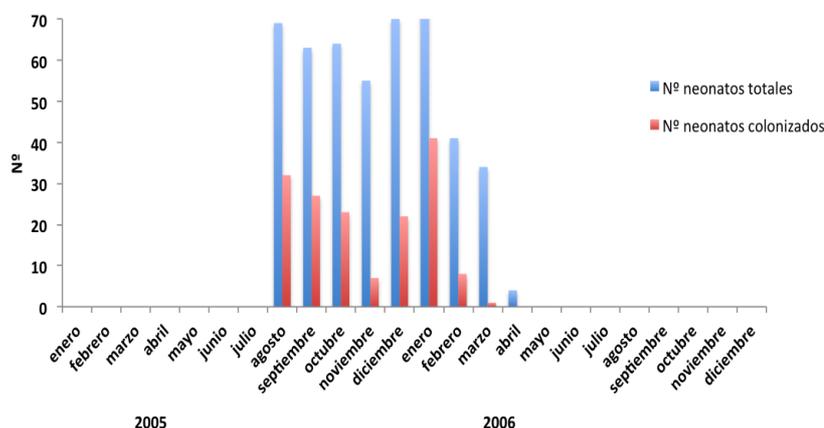
sobre la aplicación de las medidas de aislamiento de contacto y sobre el uso de la solución alcohólica para el lavado de manos.

- El personal que trabajaba en la unidad en el momento del brote recibió información sobre aspectos específicos del mismo.
- Los protocolos para la prevención de las infecciones nosocomiales se revisaron y se reforzó la adherencia a los mismos.
- Se realizaron limpiezas exhaustivas y periódicas de la unidad así como de todas las superficies, objetos y aparatos ubicados en la misma.
- Se constituyó un grupo de trabajo específico, multidisciplinar: Grupo de Control de Infecciones Nosocomiales (GCIN) con representantes de las unidades de Neonatología, de Enfermedades Infecciosas y de Microbiología junto con el equipo directivo médico y de enfermería del hospital. Este grupo de trabajo fue el encargado de fijar reuniones semanales para evaluar la situación.
- El tratamiento recomendado como terapia empírica para la sepsis precoz fue ampicilina junto con un aminoglucósido. El uso de meropenem, con o sin vancomicina, se indicó para las infecciones tardías y para aquellas producidas en RN colonizados por KPBLEE.
- Se realizaron evaluaciones periódicas sobre la adherencia al lavado de manos. El indicador que se elaboró para realizar esta medición objetiva fue el porcentaje de

veces que se lavaron las manos los distintos profesionales de la unidad sobre el total de oportunidades que tuvieron para ello. Este indicador osciló entre el 65-85% en el curso de tres observaciones que se hicieron durante los meses de septiembre, octubre y noviembre de 2005.

El número de pacientes colonizados disminuyó en noviembre de 2005, pero se incrementó de nuevo en diciembre de ese mismo año. (Figura 32).

**Figura 32.** Relación entre los neonatos totales y los neonatos colonizados durante el brote producido en los meses de agosto de 2005 a abril de 2006.



La investigación epidemiológica no demostró ninguna variable asociada con un incremento del riesgo de colonización. Se objetivó que el personal de enfermería contratado esporádicamente, especialmente en épocas de mayor actividad, con frecuencia no tenía un nivel de desarrollo de competencias adecuado. El grupo de trabajo concluyó que el brote se podía haber exacerbado por un aumento en el número de este tipo de profesionales que en esos meses se había contratado en la Unidad para reforzar al personal habitual, debido a un aumento de la carga de trabajo y por las vacaciones de Navidad.

## RESULTADOS

Por ello se implementaron una serie de actuaciones posteriores:

- Una política para garantizar un número suficiente de enfermeros/as cualificados/as en aquellas situaciones que así lo requisieran.
- Los RN colonizados y los no colonizados que precisaban de cuidados intensivos fueron llevados por enfermeros/as distintos/as en uno de los boxes, mientras los otros dos se reservaron para los no colonizados que no precisaban cuidados intensivos.
- Hubo material que fue posible individualizar para cada RN (termómetros, fonendoscopio, manguitos de tensión arterial...). Otro material fue considerado de uso común (ecocardiógrafo, tensiómetro, equipo de radiografía portátil...) y se siguió utilizando siguiendo las recomendaciones de limpieza tras cada uso.
- El aseo diario de los RN se realizaba habitualmente en los senos de los lavabos. Éstos se desinfectaban después del lavado de cada RN. En un intento por disminuir las posibilidades de colonización entre los pacientes evitando zonas comunes, se pasó a hacer este aseo diario de forma individual, en la incubadora de cada paciente.

Una vez que se reforzaron las medidas de control, el número de nuevos casos rápidamente disminuyó y no se detectaron más casos después de marzo de 2006. (**Figura 32**). La evolución del brote fue la siguiente: durante el tiempo que duró el mismo (agosto 2005-marzo 2006) ingresaron en la unidad neonatal 503 pacientes. Se tomaron 473 muestras (94%). Del total de frotis rectales obtenidos, en 161 (34%) el resultado fue positivo

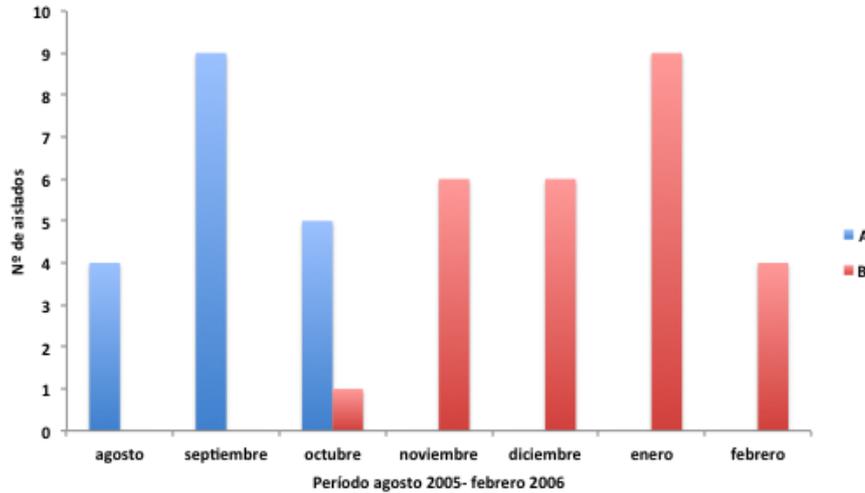
para KPBLEE, lo que equivale a un 32 por 100 ingresos. Diez pacientes desarrollaron sepsis por KPBLEE (6,21% de los pacientes colonizados y 1,98% de los ingresados). Todos menos uno habían recibido tratamiento empírico adecuado con meropenem. El paciente que no recibió terapia empírica fue considerado un posible caso de bacteriemia aislada y se le administró meropenem una vez conocido el resultado del hemocultivo. De los pacientes con bacteriemia solo uno falleció durante su estancia hospitalaria, debido a otras causas, 15 días después de la resolución del proceso infeccioso. También se aisló KPBLEE en los urocultivos extraídos a 6 pacientes febriles. Todos ellos fueron tratados con meropenem, con resolución de las infecciones.

En este brote se detectó la aparición secuencial de 2 clones distintos (**Figura 33**): el primero en los meses de agosto-octubre de 2005 y el segundo entre octubre-2005 y febrero 2006. Ambos clones transportaban los enzimas SHV-11 (no ESBL) y TEM-4. Los plásmidos encontrados en TEM-4 de ambos clones fueron similares y el análisis molecular sugirió la posibilidad de una diseminación horizontal de un plásmido entre los dos clones, lo que habría provocado la prolongación del brote. La susceptibilidad antimicrobiana no pareció ser relevante, dado que la única diferencia entre los dos clones fue la susceptibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol. Ninguno de los aislados pertenecía al clon que causó el brote de infección nosocomial en el año 2002.

**Figura 33.** Distribución de los dos clones (nominados A y B) encontrados durante este brote. (Imagen copiada del artículo: Velasco C, Rodríguez-Baño J, García L, Díaz P, Lupion C, Durán L, et al. Eradication of an extensive outbreak in a neonatal unit caused by two sequential

## RESULTADOS

*Klebsiella pneumoniae* clones harbouring related plasmids encoding an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. J Hosp Infect 2009;73(2):157-163).



### 4.3- Evolución posterior

#### 4.3.1- Periodo abril 2006-2009

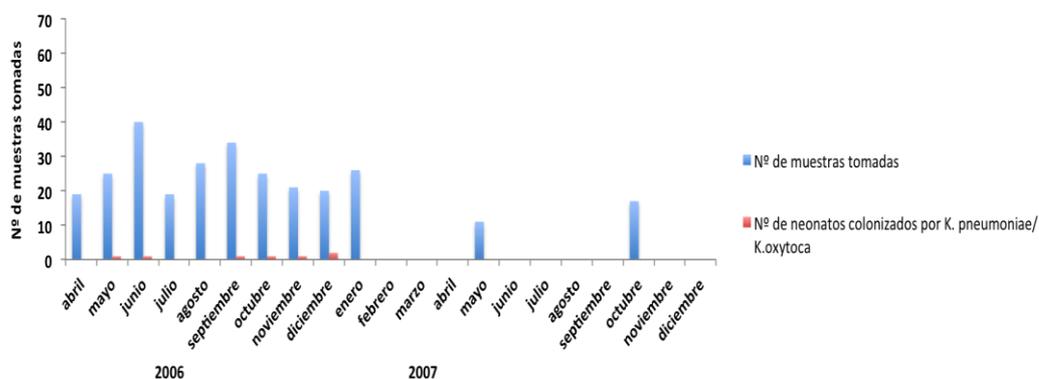
A pesar del éxito obtenido en el control del brote producido entre los meses de agosto de 2005 a abril de 2006 con el programa de Vigilancia y Control, se continuaron detectando pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE en los años posteriores.

En el mes de abril de 2006 se siguieron con los controles de toma de frotis rectales semanales. En ese mes se tomaron 19 muestras, todas ellas negativas para KBLEE. En el mes de mayo se tomaron 25 muestras, con 1 (4%) positiva. Durante los meses de junio, julio y agosto se tomaron un total de 87 muestras, con resultado negativo para todas ellas. En el mes de septiembre, de 34 muestras tomadas, 1 (3%) fue positiva. Al igual que en los meses de octubre y noviembre, que se tomaron 25 y 21 muestras respectivamente con un

resultado positivo cada mes (4% y 5% respectivamente). En el mes de diciembre, de 20 muestras, hubo 2 (10%) positivas.

Tras los resultados obtenidos en los controles semanales del mes de enero, (26 muestras de frotis rectales y ningún resultado positivo), se espaciaron los controles con una periodicidad de 4 meses. En estos 11 meses, se tomaron 28 muestras de frotis rectales todas ellas negativas para KBLEE. (En 9 pacientes se detectó *E. coli* productora de BLEE). (**Figura 34**).

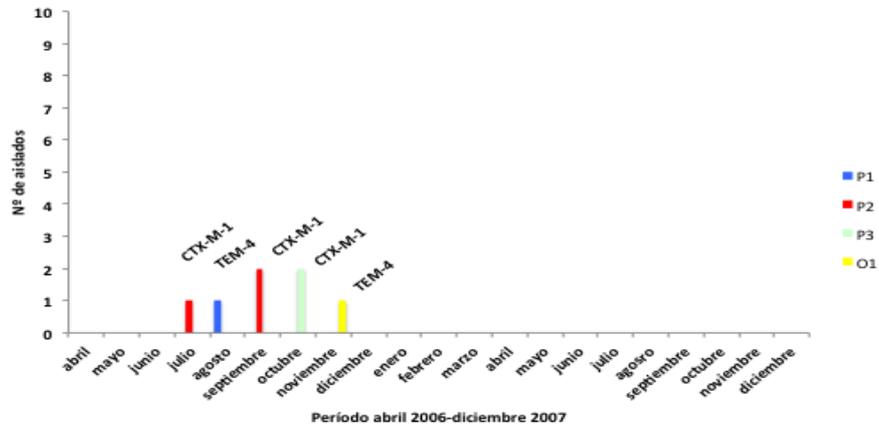
**Figura 34.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/*K. oxytoca* desde el mes de abril de 2006 hasta diciembre de 2007.



En el grupo de aislados (**Figura 35**) que fueron tipados, se observó que los aislados de *K. pneumoniae* pertenecían a 3 pulsotipos diferentes: P1, P2 y P3. Los aislados de *K. oxytoca* pertenecían a un pulsotipo: O1. Se observaron como pulsotipos mayoritarios: P2 y P3. Los pulsotipos P2 y P3 producían el enzima: CTX-M-1 y los pulsotipos P1 y O1 el enzima TEM-4.

## RESULTADOS

**Figura 35.** Distribución temporal de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y *K. oxytoca* en el periodo comprendido entre abril de 2006 y diciembre de 2007.



En el año 2008 (**Figura 36**) se continuaron con los controles de vigilancia epidemiológica: se tomaron 307 muestras. En el segundo control del año, realizado en el mes de abril (en la segunda semana de este mes) siguiendo la toma rutinaria de muestras rectales según el protocolo de vigilancia epidemiológica de la unidad, se detectaron 4 (29%) pacientes colonizados por KBLEE, del total de 14 muestras analizadas. Tras detectar estos casos se pusieron en marcha las siguientes actuaciones:

- Se aislaron los RN con resultado positivo para KBLEE en una zona de la unidad.
- Se realizaron cohortes del personal de enfermería para el cuidado y asistencia de esos RN.

- Se realizó limpieza terminal de toda la sala de cuidados intensivos e intermedios y de continuación de cuidados, incluyendo paredes y aparataje según protocolo de limpieza.
- El resto de los pacientes se puso bajo medidas de aislamiento preventivo.

Posteriormente (en la tercera semana del mes de abril) se detecta KBLEE en un hemocultivo tomado a un paciente con 2 días de vida. El paciente se trató y curó sin complicaciones.

Tras estos hallazgos se continuaron con controles: semanales hasta el mes de mayo y cada mes durante los meses de junio y julio. En total se tomaron 88 muestras rectales, con tan solo 1 (11%) positiva, correspondiente a los controles tomados en la tercera semana del mes de Mayo. Durante estos meses:

- Se continuaron con las limpiezas terminales en la unidad.
- Se decidió estudiar, junto con las muestras de vigilancia, a 37 recién nacidos procedentes del área de paritorio del HUVM, siendo el resultado de las muestras tomadas negativo para KBLEE y para otras enterobacterias productoras de BLEE.

Más tarde, en otro hemocultivo tomado el 13-08-08 a un paciente que llevaba 60 días ingresado en la unidad neonatal se aísla de nuevo KBLEE. Este resultado positivo fue comunicado a los facultativos de la Unidad de Neonatología, activándose el protocolo de actuación, consistiendo en lo siguiente:

## RESULTADOS

- Se volvió a establecer la toma de frotis rectales semanales, las medidas de aislamiento de contacto y las limpiezas terminales.
- Durante el mes de agosto se recogieron muestras semanales, en total unas 23, con resultado positivo para 4 (17%).
- Se realizaron 2 limpiezas terminales.
- Se llevó a cabo la formación de los residentes y del personal de enfermería nuevos.
- Se volvieron a tomar muestras de recién nacidos procedentes del área de paritorios del hospital, siendo todas las muestras negativas.

Durante el mes de septiembre de 2008 se continuaron realizando semanalmente frotis rectales, 57 en total, a los niños ingresados en la unidad con resultado negativo en controles previos y a los que ingresaban procedentes del área de urgencias y de otros hospitales o clínicas. No se detectó ningún caso nuevo de colonización por KBLEE por lo que, siguiendo el protocolo, se continuó con la toma de muestras cada 3 meses.

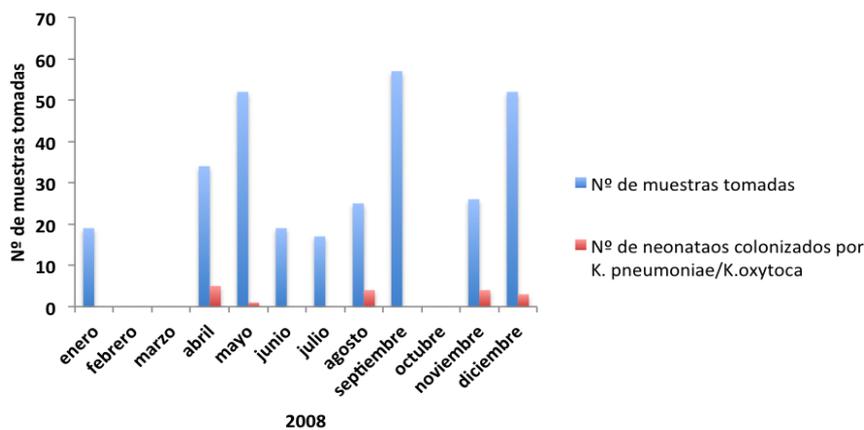
En noviembre, en el control rutinario realizado en la primera semana de este mes, de 19 muestras tomadas, se detectan 3 (16%) pacientes colonizados por KBLEE. Tras este hallazgo se toman las siguientes medidas:

- Se realiza nueva limpieza terminal y se vuelven a instaurar los controles semanales durante el mes de noviembre y diciembre: en total en estos dos meses 78 pacientes analizados aislándose 7 (9%) pacientes colonizados y 1 (1%) sepsis por KPBLEE. Este

paciente es aislado en el box de cuidados mínimos con aplicación de todas las medidas de barrera.

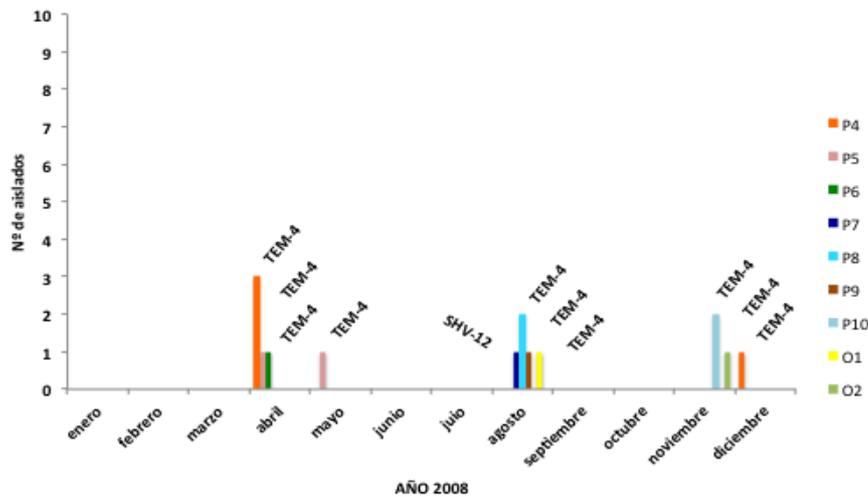
- Se realiza nueva limpieza terminal de toda la zona de cuidados intensivos y la zona de cuidados intermedios y de continuación, tras los hallazgos referidos en el punto anterior
- Se refuerza la formación específica del personal de enfermería, con nuevas sesiones sobre el lavado de manos y las medidas de aislamiento.

**Figura 36.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de los neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2008.



**Figura 37.** Distribución temporal en el año 2008 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y *K. oxytoca*.

## RESULTADOS



En el grupo de aislados (**Figura 37**) que fueron tipados, se observó que los aislados de KPBLEE pertenecían a 9 pulsotipos diferentes, asignados como P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, siendo mayoritario el P4. Entre los aislados de *K. oxytoca* se repite el O1 y aparece un nuevo pulsotipo: O2. Todos los pulsotipos fueron productores del enzima TEM-4, salvo el P7, pulsotipo productor de SHV-12.

Durante el mes de enero del año 2009 (**Figura 38**) se continuaron con los frotis semanales, en total: 30 muestras rectales, con resultado negativo para todas las muestras. Las actuaciones realizadas fueron las siguientes:

- Se indicaron nuevas limpiezas terminales de la zona de cuidados intensivos y de continuación así como del box de cuidados mínimos, donde se había aislado al último RN con hemocultivo positivo para KPBLEE.
- Se impartieron sesiones de formación específica al personal de enfermería.

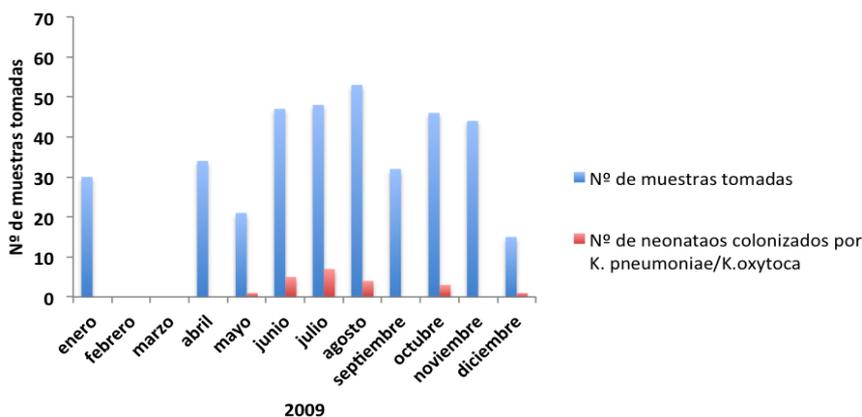
- Dada la negatividad de las muestras rectales, se continuó con los controles rutinarios.

Durante el mes de abril se tomaron 34 muestras, todas negativas.

En el segundo control realizado en el mes de mayo, de 13 muestras tomadas se detecta 1 (8%) positiva. Se realizan de nuevo controles semanales, un total de 68 muestras tomadas entre mayo y junio de 2009, con 6 (9%) resultados positivos.

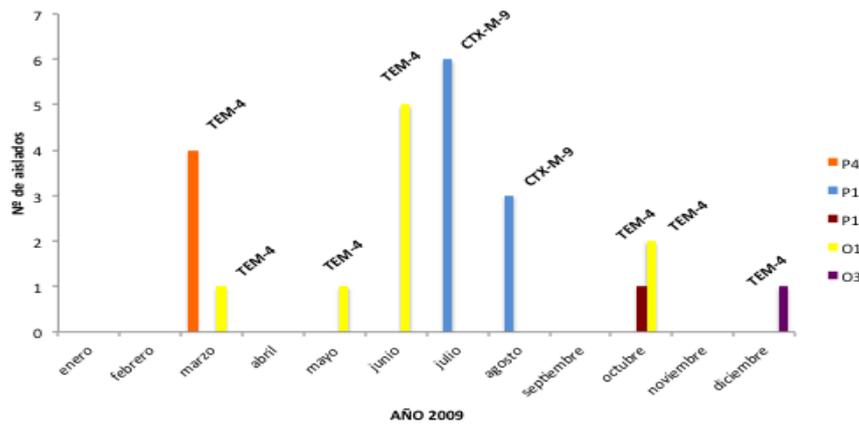
Los meses siguientes, desde julio a diciembre de 2009, se continuó con la toma de muestras primero semanalmente y luego cada 15 días. De un total de 238 muestras analizadas durante esos meses, desde julio a diciembre, con la periodicidad indicada, se obtuvieron 16 (8%) resultados positivos para KBLEE (**Figura 38**).

**Figura 38.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2009.



**Figura 39.** Distribución temporal en el año 2009 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y *K. oxytoca*.

## RESULTADOS



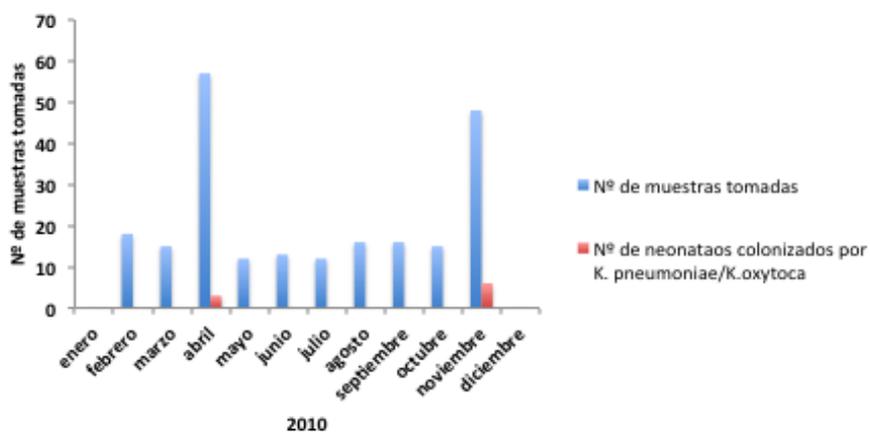
En el grupo de aislados (**Figura 39**) que fueron tipados, se observó que los aislados de *K. pneumoniae* pertenecían a 3 pulsotipos: uno ya detectado en el año anterior, el P4 y dos diferentes, asignados como P11 y P12. Los aislados de *K. oxytoca* pertenecían a dos pulsotipos distintos, uno el O1, ya aparecido con anterioridad y otro nuevo, el pulsotipo O3. Destacaron 2 pulsotipos mayoritarios: P11 y O1. En cuanto a los enzimas producidos por estos pulsotipos, P4, P12, O1 y O3 producían TEM-4 y P11 producía CTX-M-9.

### 4.3.2- Periodo 2010-2011

Durante el año 2010 (**Figura 40**) se continuaron con los controles de vigilancia epidemiológica en la unidad. Durante todo el año se tomaron 222 muestras de frotis rectales a los RN ingresados en la unidad, con el resultado de 9 (4%) colonizados. Durante el primer trimestre del año, la vigilancia se llevo a cabo mensualmente. En la primera quincena del mes de abril se detectaron 3 (9,6%) colonizados de las 31 muestras tomadas. Tras este resultado se instauran de nuevo los controles semanales, tomándose 26 muestras más en el resto del mes de abril. No se encontró ningún nuevo colonizado. Se continuaron con controles mensuales hasta noviembre de 2010. En la primera semana del mes de noviembre, de 15 muestras tomadas, se aíslan 5 (33%) pacientes colonizados. Se vuelven a los controles semanales, en total unos 33, detectándose tan solo 1 (3%) colonizado en la segunda semana

de noviembre, el resto de las semanas el resultado de las muestras tomadas fue negativo para KPBLEE. Se continuó por tanto con los controles mensuales ante la negatividad de las muestras durante 3 semanas seguidas.

**Figura 40.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2010.



Analizando los resultados de estos periodos (puntos 4.3.1-4.3.2), se llegó a la conclusión de que:

- Se habían sucedido las cepas de KBLEE.
- Aunque mayoritariamente los aislados habían producido la misma enzima, se trataba de distintos clones e incluso diferentes especies.

A la vista de estas conclusiones se postuló que, a pesar de la eficacia (3 semanas con controles negativos) de las intervenciones realizadas consistentes en: limpiezas terminales, aislamiento de colonizados y formación específica de todo el personal de la unidad y al de

## RESULTADOS

nueva incorporación, en la unidad permanecía un reservorio de baja exposición, no eliminado ni identificado hasta ese momento. Esto originó una nueva y exhaustiva investigación de la contaminación ambiental, tomándose muestras ambientales de la unidad.

Se tomaron un total de 74 muestras de las siguientes superficies:

- Zona de cuidados intensivos:
  - Aparatos comunes
  - Zonas comunes
  - Todas las superficies de los aparatos de los huecos nº 5 y nº 6, incluida la carpeta de historia clínica
- Zona de cuidados intermedios y de continuación:
  - Zonas comunes
  - Zonas de ordenadores
  - Carro de material fungible y medicación de esta zona
- Área de lactario
- Zona de almacenaje de documentos, medicación y teléfono
- Zona limpia: preparación de biberones

No se pudo analizar la superficie del aparato de ecografía por no estar en la unidad en el momento de la toma de muestras.

Los resultados (**Tabla 11 y Figura 41-42**) fueron los siguientes:

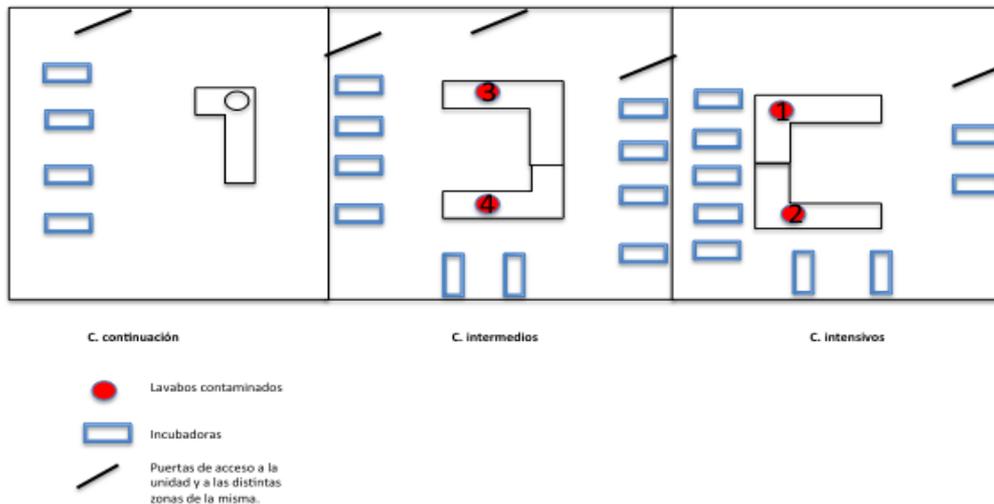
- No se aisló ninguna bacteria resistente a cefotaxima en 26 (35%) de las superficies muestreadas.
- En 35 (47%) muestras de superficies tomadas se detectaron aislados de *P.aeruginosa* y *Pseudomonas* sp. no productoras de BLEE.
- En 5 (7%) de las muestras de superficie tomadas, todas ellas ubicadas en la zona de cuidados intensivos, se detectó crecimiento de *Enterobacter* sp. hiperproductor de AmpC.
- En 3 (4%) de las muestras de superficie, también ubicadas en la zona de cuidados intensivos, se detectaron aislados de KBLEE.

**Tabla 11.** Resultados de las muestras ambientales tomadas en las unidad de Neonatología.

ZONA	SUPERFICIE	AISLADO
ZONA COMÚN	Mesas auxiliares	<i>Enterobacter</i> AmpC
	Carro 1 de material de cura	<i>Enterobacter</i> AmpC
HUECO N° 5	Carpeta historia clínica	<i>Enterobacter</i> AmpC
HUECO N° 6	Panel de incubadora	<i>Enterobacter</i> AmpC
	Oxímetro	<i>Enterobacter</i> AmpC
ZONA COMÚN	Poyete alrededor pileta 1	<i>K. oxytoca</i> BLEE
	Pileta 1	<i>K. oxytoca</i> BLEE
	Pileta 2	<i>K. pneumoniae</i>
		BLEE/ <i>Klebsiella</i> sp. BLEE

## RESULTADOS

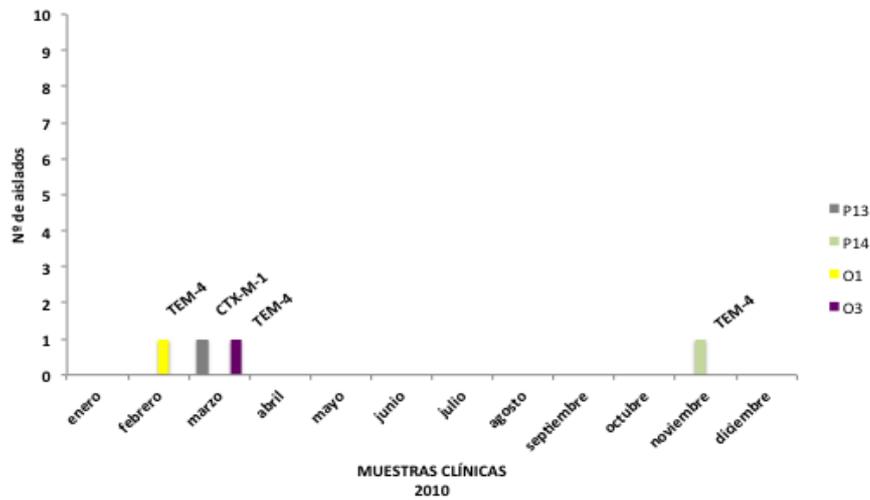
**Figura 41.** Plano de la Unidad con la disposición de las incubadoras y de los grifos en el momento de la toma de muestras en enero de 2010.



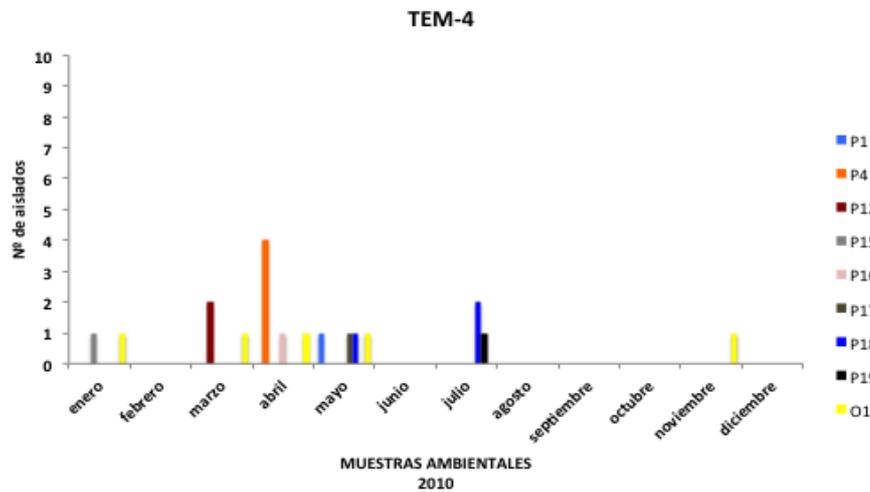
En el grupo de aislados de las muestras clínicas (**Figura 42**) que fueron tipadas, se observó que los aislados de *K. pneumoniae* pertenecían a 2 pulsotipos diferentes, asignados como P13 y P14. Los aislados de *K. oxytoca* pertenecían a 2 pulsotipos ya aparecidos en años anteriores.: O1 y O3. No hubo ningún pulsotipo mayoritario. Todos los pulsotipos producían TEM-4.

De las muestras ambientales tomadas (**Figura 43**) los aislados de *K. oxytoca* pertenecían al pulsotipo asignado como O1. Dentro de los aislados de *K. pneumoniae*, hubo tres pulsotipos ya detectados en años anteriores en muestras clínicas que fueron: P1, P4, P12 y cinco nuevos: P15, P16, P17, P18 y P19, siendo mayoritario el P4, seguido del P18. Todos los pulsotipos producían TEM-4.

**Figura 42.** Distribución temporal en el año 2010 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y de *K. oxytoca* en los aislados clínicos.



**Figura 43.** Distribución temporal en el año 2010 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y de *K. oxytoca* en los aislados ambientales.



Se llegó a la conclusión de que:

- La colonización por enterobacterias productoras de BLEE era muy baja.

## RESULTADOS

- Esta colonización se encontraba localizada únicamente en la zona común de la unidad de cuidados intensivos relacionada con el lavado de las manos.

Estas conclusiones llevaron a la toma de muestras consecutivas del agua de ambos grifos, una vez por semana, durante 3 semanas, para descartar la posible presencia de enterobacterias productoras de BLEE.

También se observó la colonización por la misma especie de enterobacteria hiperproductor de AmpC en varias superficies ubicadas en la misma zona de la UCIN, tanto en la zona común como en los huecos de las incubadoras analizadas (nº 5 y 6). Aparte de recomendar reforzar el procedimiento de limpieza de las superficies del área de UCIN, se aconsejaron las siguientes actuaciones de forma secuencial sobre los grifos:

- Cambiar el sistema de grifería de la zona de UCIN, cambiando los actuales, de apertura manual, por otros que se pudieran accionar con el codo o de pulsado.
- Cambiar las válvulas de desagüe.
- Sustituir los sifones existentes por otros más largos.
- Desinfectar con lejía los fregaderos y los sifones.

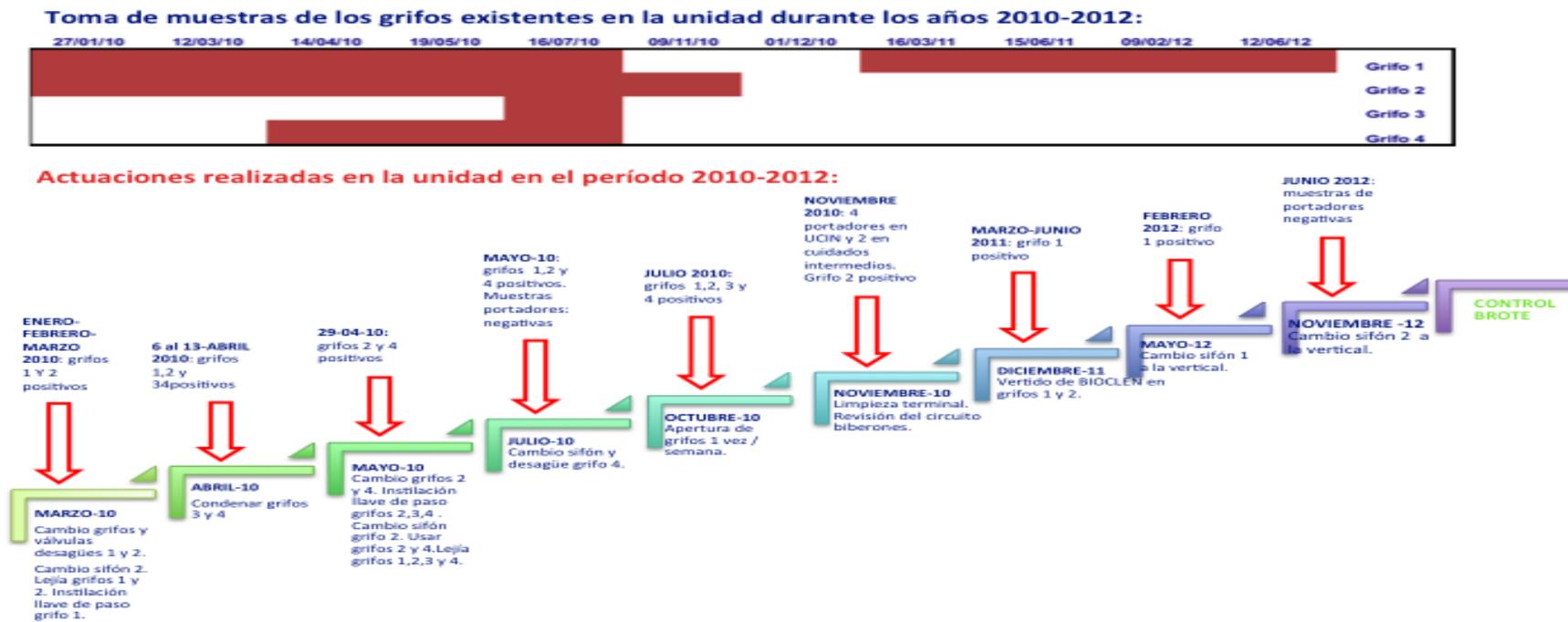
- Abrir el grifo de agua caliente de cada uno de los lavabos de la zona de cuidados intensivos, un par de veces al día, durante 4-5 minutos, para que arrastraran.
- Se cambiaron los drenajes desde los desagües hasta las conducciones bajantes.

Todas estas sugerencias (**Figura 44**) se pusieron en marcha, entre los meses de mayo y noviembre del año 2010, así como también se continuó con el resto de actuaciones recogidas en el protocolo.

# RESULTADOS

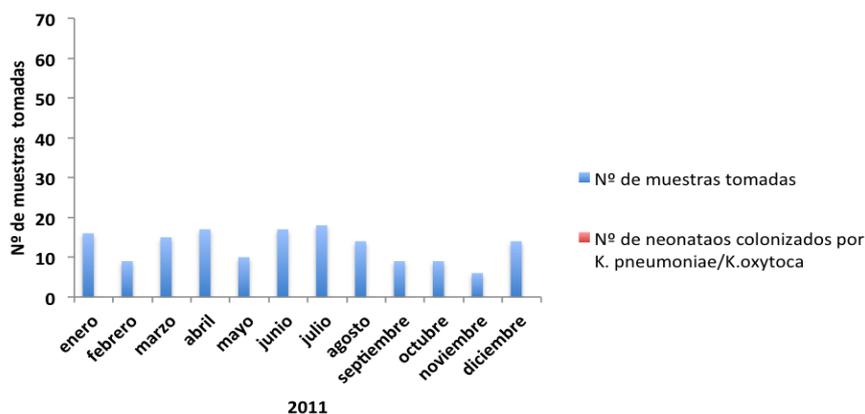
**FIGURA 44.** Actuaciones realizadas en la Unidad Neonatal durante los años 2010-2012.

Toma de muestras de los grifos: Resultado positivo ■ Resultado negativo □



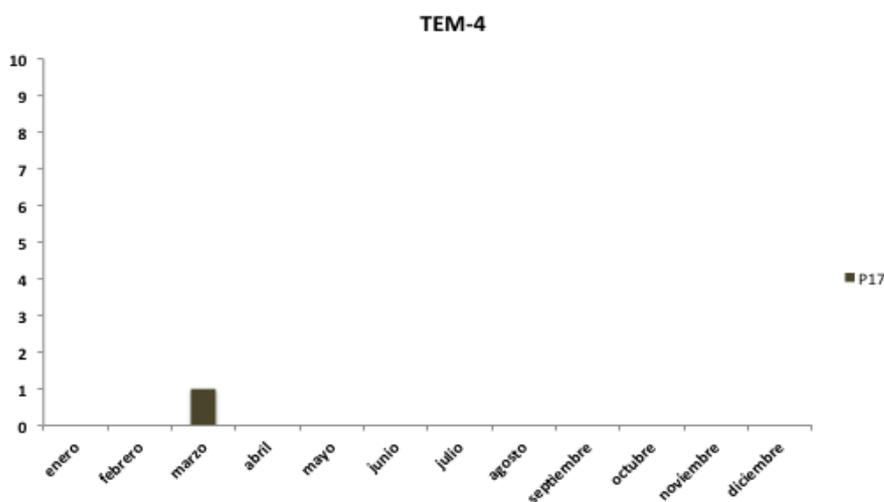
En el año 2011, (**Figura 45**) se tomaron 154 muestras de frotis rectales, siendo todos los resultados negativos para KPBLEE.

**Figura 45.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2011.



Entre las muestras ambientales (**Figura 46**) se aisló *K. pneumoniae* con el pulsotipo P17, ya presente en el año anterior, también productor del enzima TEM-4.

**Figura 46.** Distribución temporal en el año 2011 de los aislados de *K. pneumoniae* BLEE en las muestras ambientales.

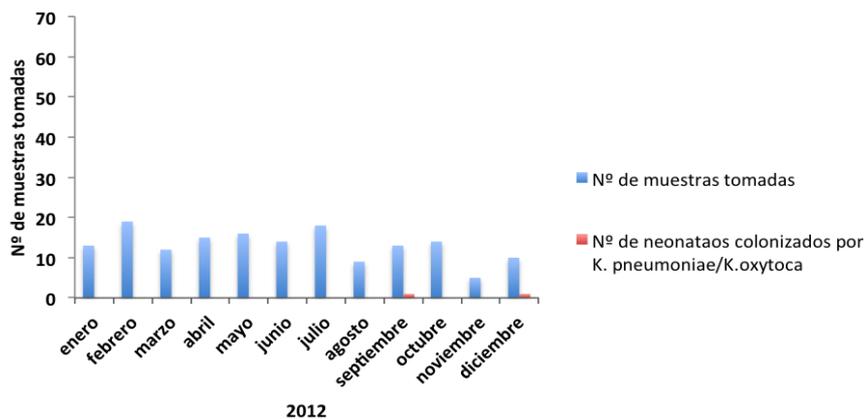


## RESULTADOS

### 4.3.3-Periodo 2012-2013

Durante el año 2012, se tomaron controles mensuales, en total 158, con tan solo 2 resultados positivo, uno entre las 10 muestras tomadas en el mes de diciembre y otro entre las 13 muestras tomadas en el mes de septiembre de 2012: 0,6% y 1% respectivamente (**Figura 47**). Durante este año, se realizaron las limpiezas terminales según el protocolo establecido.

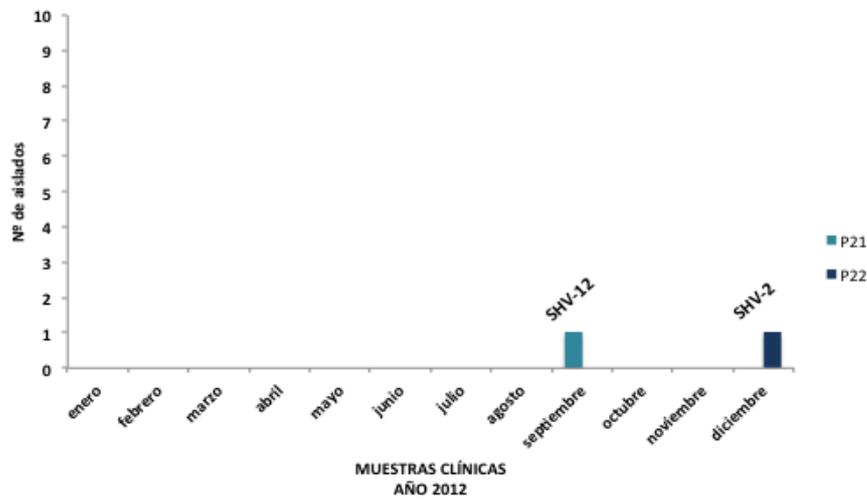
**Figura 47.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2012.



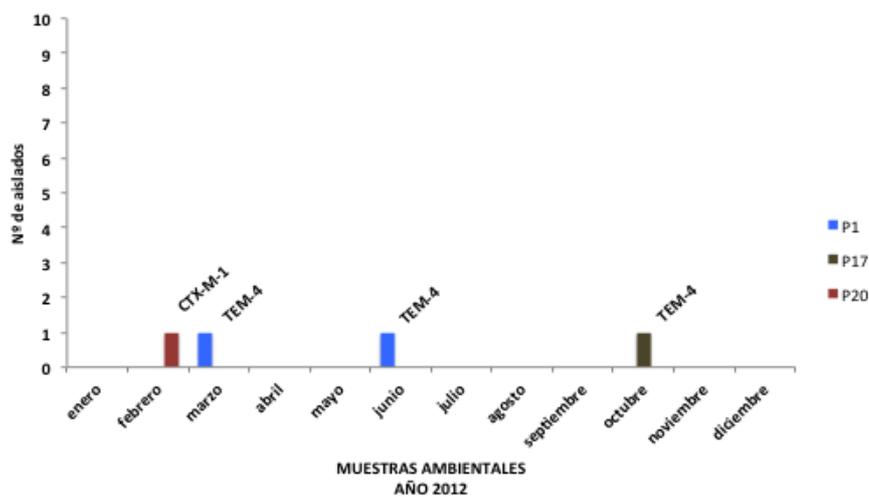
En el grupo de muestras clínicas de *K. pneumoniae* (**Figura 48**) que fueron tipados destacaron los pulsotipos P21 y P22, ambos de nueva aparición y con igual número de casos. Los dos producían el enzima SHV.

Dentro de las muestras ambientales (**Figura 49**) destacaron los pulsotipos ya conocidos: P1, P17 y P20. Fue mayoritario el pulsotipo P1 con 2 casos. Todos producían el enzima TEM-4 menos el P20, que producía el enzima CTX-M1.

**Figura 48.** Distribución temporal en el año 2012 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE de las muestras clínicas.



**Figura 49.** Distribución temporal en el año 2012 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE y de *K. oxytoca* de las muestras ambientales.



Tras el aislado detectado en el control realizado en el mes de diciembre de 2012, se continuaron con los controles semanales durante los meses de enero y febrero de 2013

## RESULTADOS

(Figura 50), en total 99 muestras de frotis rectales en estos 2 meses con un total de 32 (32%) colonizados.

Se llevaron a cabo las siguientes actuaciones:

- Limpiezas terminales y nueva formación del personal sanitario.
- Presencia física diaria de la Enfermera de Control de Infecciones (ECI) en la unidad para observación directa de los procedimientos realizados en la unidad y como apoyo en la formación continua del personal.
- Recomendación de uso de los lavabos sólo para la higiene de manos.
- Vigilancia del cumplimiento de las medidas de aislamiento establecidas por protocolo.
- Desinfección con lejía de los 4 lavabos (los 2 de la zona de intensivos y los 2 de la zona de cuidados intermedios y de continuación). Se realizó un control microbiológico posterior donde se observó que las muestras que se habían tomado de los grifos tras realizar el tratamiento con lejía se habían negativizado.

Se volvieron a tomar muestras ambientales, un total de 25: se detectó *K.pneumoniae* en la superficie en torno al grifo 2, situado en la zona de cuidados intensivos y en un monitor de pulsioximetría en la zona de cuidados intermedios, concretamente en el puesto número 16.

Todos los aislados mostraron un perfil idéntico con el probable caso índice y con los aislados de los grifos. Se tomaron las siguientes medidas:

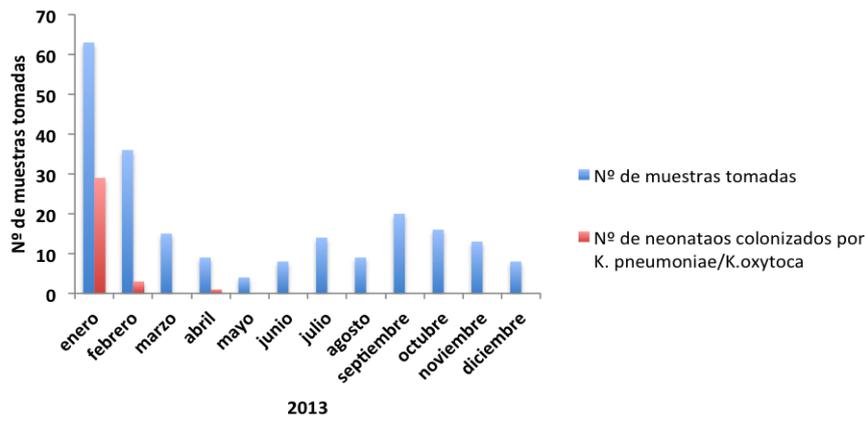
- Se facilita el uso de la solución hidroalcohólica, colocándolas al lado de la cuna/incubadora de cada RN con el fin de realizar la higiene de manos en el punto de atención al paciente.
- Se insiste en la limpieza las carpetas de la historia clínica con solución hidroalcohólica antes de retirarlas y al devolverlas a la unidad, así como también de los fonendoscopios.
- Se actualiza el protocolo de recomendaciones de limpieza de aparatos móviles tras cada uso.
- Se continua con el baño con agua destilada de los RN en su propia incubadora.
- Se mantienen los controles semanales a los neonatos no colonizados y a aquellos procedentes del área de urgencias y de otro hospital/clínica.
- Se toman las medidas necesarias para garantizar la ratio enfermero-a/paciente: 1/3 en la zona de cuidados intensivos.
- Se refuerza diariamente la formación en higiene de manos, al detectarse un desconocimiento de los “5 momentos para la higiene de manos”.

## RESULTADOS

- Se imparte formación al personal del servicio de Radiología, que aunque es un miembro externo a la unidad, realiza en ella pruebas de imagen (radiografías, ecografías..), con la consiguiente manipulación de los neonatos y contacto con el entorno de los mismos.
- Se cambia la solución de limpieza de las incubadoras y dispositivos por amonio cuaternario.
- Se mantienen las limpiezas terminales.
- Se lleva a cabo una vigilancia de las medidas de aislamiento, incluyendo la realización de procedimientos invasivos.

A partir de la segunda semana de febrero de 2013 no se aíslan más colonizados, por lo que tras 3 semanas con resultados de frotis rectales negativos se espacian las muestras. Desde marzo hasta diciembre de 2013, se analizaron 116 muestras, con tan solo 1 (0,9%) resultado positivo (un portador) en el mes de abril.

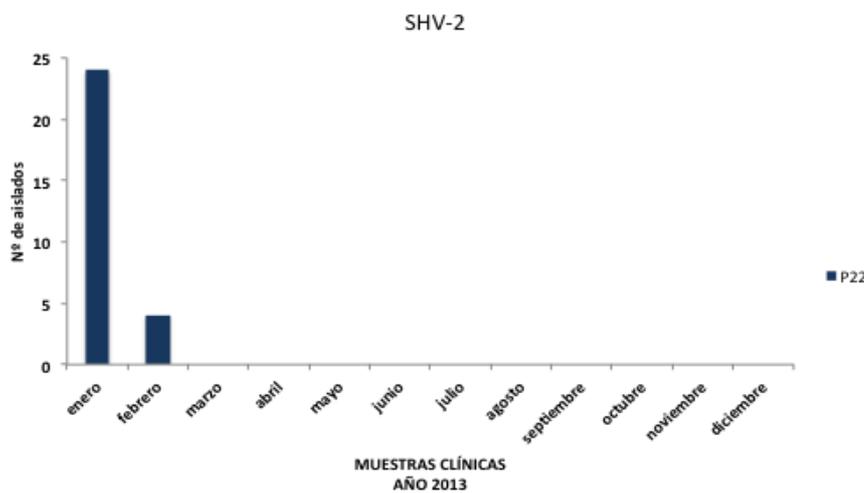
**Figura 50.** Relación entre el número de muestras tomadas y el número de neonatos colonizados por *K. pneumoniae*/ *K. oxytoca* en el año 2013.



En el grupo de aislados clínicos de *K. pneumoniae* (**Figura 51**) que fueron tipados, todos se asignaron al pulsotipo P22, ya detectado en el año anterior, también productor del enzima SHV-2.

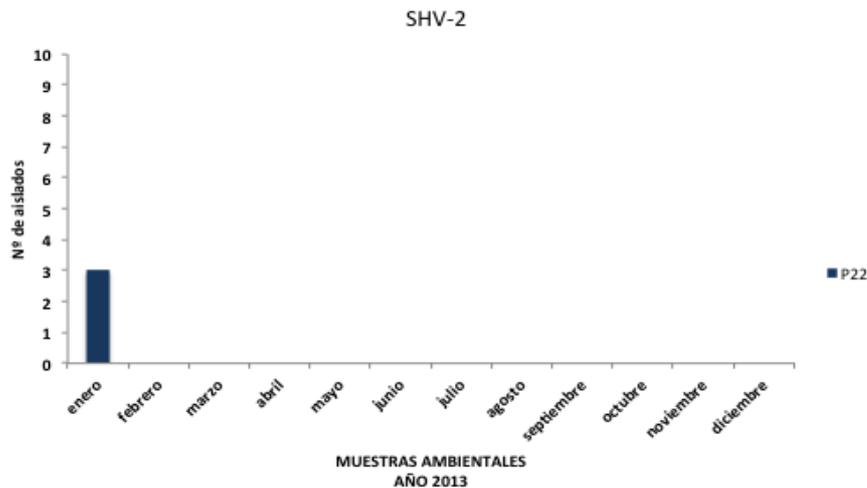
Entre las muestras ambientales tipadas de *K. pneumoniae* (**Figura 52**) también destacó el pulsotipo P22, productor del enzima SHV-2 al igual que el pulsotipo aislado en las muestras clínicas.

**Figura 51.** Distribución temporal en el año 2013 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE en las muestras clínicas.



## RESULTADOS

**Figura 52.** Distribución temporal en el año 2013 de los pulsotipos de *K. pneumoniae* BLEE en las muestras ambientales.



En las **Figuras 53-56** se muestran los dendogramas de los distintos aislados de *K.pneumoniae* y *K.oxytoca*, tanto en las muestras clínicas como en las ambientales. En el caso de *K. oxytoca* productor de TEM-4, el mismo pulsotipo que se detecta por primera vez en 2008 en una muestra clínica (O1), se sigue detectando durante 2009 y 2010 en muestras clínicas y posteriormente, cuando se hacen los controles ambientales en 2010, también se detecta en los sifones. Además, se observa una variación de este pulsotipo (2 bandas de diferencia con O1), que se asigna como O2 en 2009 y 2010 y un aislado con un perfil completamente diferente (O3, >6 bandas de diferencia con O1 y O2).

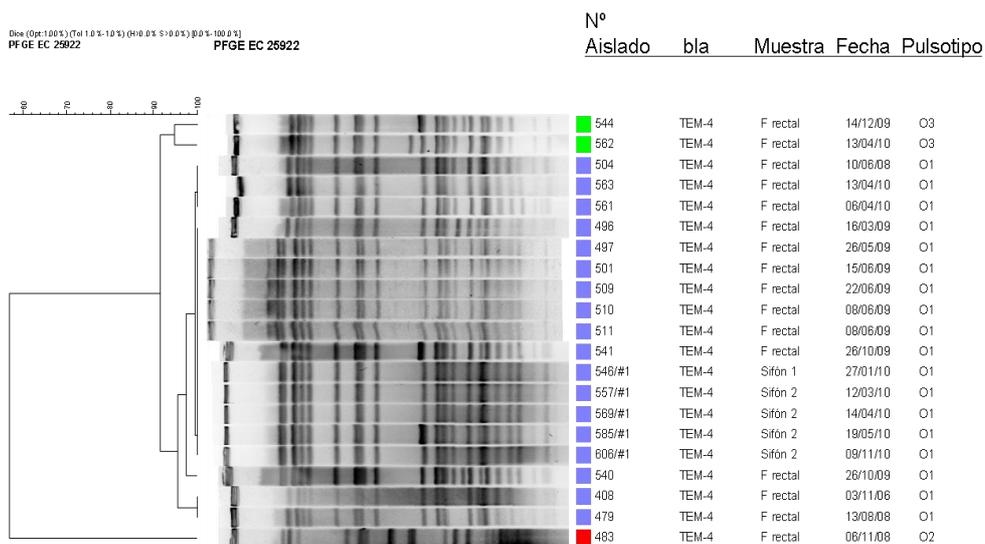
En el caso de *K. pneumoniae* productor de TEM-4, se observa un mayor número de pulsotipos, conteniendo 3 de ellos (P1, P4 y P12) aislados ambientales y clínicos. El pulsotipo P1 se detecta en 2006 en un frotis rectal y reaparece en las muestras ambientales tomadas en 2012. El P4 se detecta desde 2008 hasta 2010 y el P12 desde 2009 hasta 2010. Además,

hay 6 pulsotipos (P5, P6, P8, P9, P10 y P14) que sólo se detectan en muestras clínicas y 5 que sólo se detectan en las muestras de sifones (P15, P16, P17, P18 y P19).

En cuanto a *K. pneumoniae* productor de SHV-2, todos los aislados pertenecen al mismo pulsotipo. En el resto de aislados productores de enzimas CTX-M-1, CTX-M-9 y SHV-12, se observa diseminación del mismo pulsotipo y enzima en un corto espacio temporal y sólo se detecta un aislado ambiental sin correlación con los aislados clínicos.

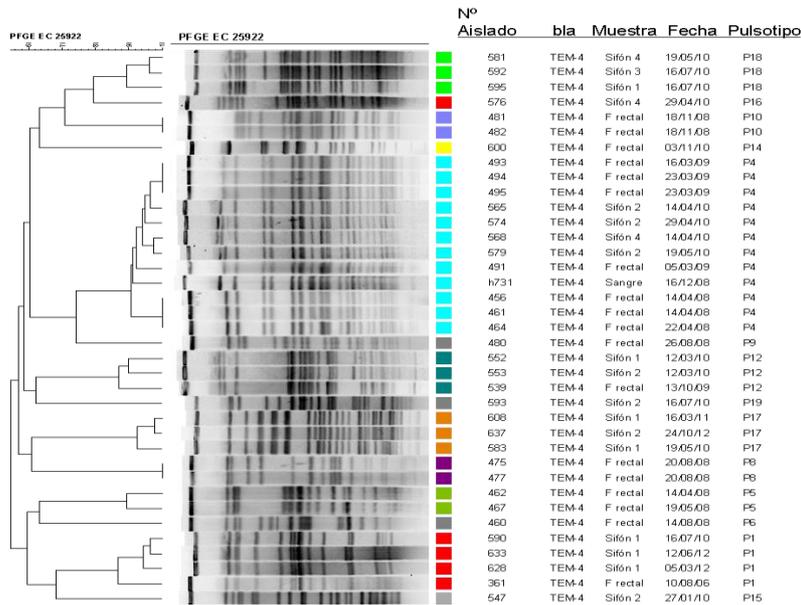
**Figura 53.** Dendograma de los aislados de *K. oxytoca*, en las muestras clínicas y ambientales.

(Los colores se corresponden con los distintos pulsotipos).

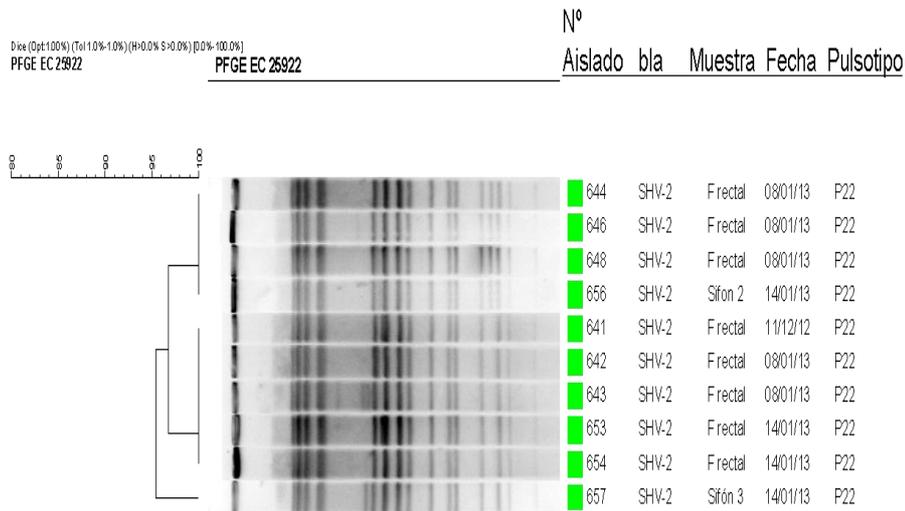


## RESULTADOS

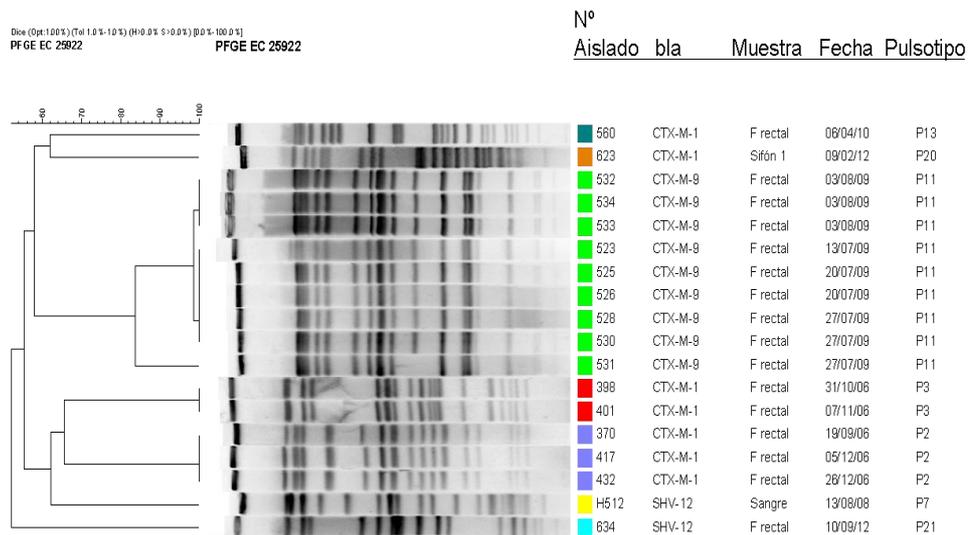
**Figura 54.** Dendograma de los aislados de *K. pneumoniae* productor de TEM-4, en las muestras clínicas y ambientales. (Los colores se corresponden con los distintos pulsotipos).



**Figura 55.** Dendograma de los aislados de *K. pneumoniae* productor de SHV-2, en las muestras clínicas y ambientales. (Los colores se corresponden con los distintos pulsotipos).



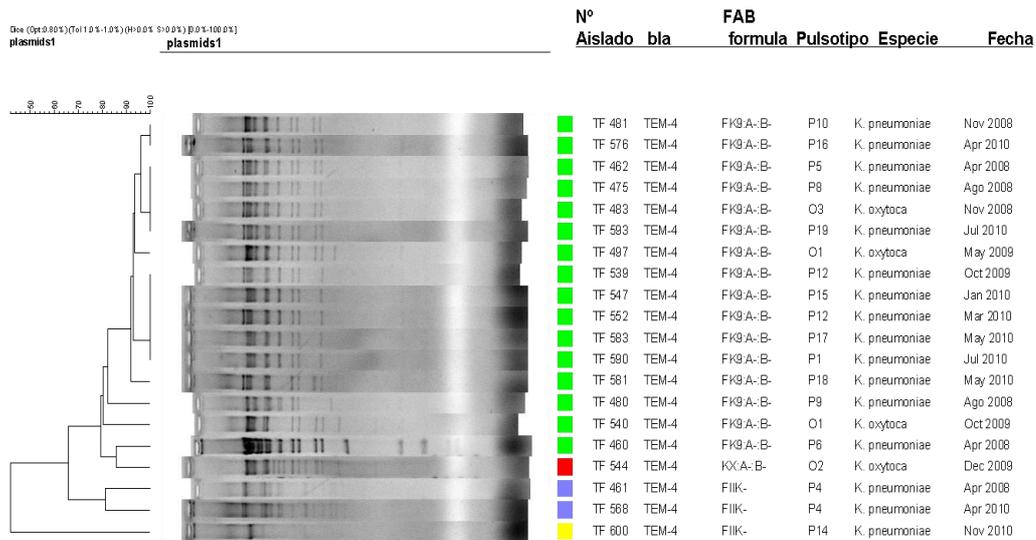
**Figura 56.** Dendograma de los aislados de *K. pneumoniae* productor de otros enzimas: CTX-M-1, CTX-M-9 y SHV-12, tanto en las muestras clínicas como ambientales. (Los colores se corresponden con los distintos pulsotipos).



En la **Figura 57** se muestra el dendograma con los patrones de restricción de los plásmidos que vehiculizaban TEM-4 de los aislados de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, tanto en muestras clínicas como ambientales. Se aprecian patrones muy similares en un grupo de plásmidos de diferentes pulsotipos de aislados de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. También se detectan 4 aislados con patrones diferentes

## RESULTADOS

**Figura 57.** Dendrograma con los plásmidos de los aislados de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*.



■ Plásmido KX:A-B- (detectado en el pulsotipo O2)

■ Plásmido FK9:A-B- (detectado en los pulsotipos O1, O3, P1, P5, P6, P8, P9, P10, P12, P15, P16, P17, P18, P19).

■ Plásmido FIIK- (detectado en el pulsotipo P4)

■ Plásmidos FIIK- (detectado en el pulsotipo P14)



## DISCUSIÓN

## 5-DISCUSIÓN

El avance producido en el área de la Neonatología debido en gran parte, a los progresos en la tecnología, ha dado lugar a una profesionalización del personal sanitario encargado de la atención de los recién nacidos (RN). Los programas de control del embarazo y parto, incluyendo:

- La elaboración e implementación de protocolos para despistaje de infecciones perinatales y por *Streptococcus agalactie* (SGB).
- Un mejor y más estrecho seguimiento de las gestaciones de alto riesgo por personal cualificado.
- Protocolización de las distintas patologías propias de este grupo de edad.
- Protocolización de los distintos tratamientos y dispositivos disponibles (equipos de reanimación, de ventilación mecánica invasiva y no invasiva..).

han ayudado en gran parte a conseguir los resultados actuales en el campo de la neonatología, aumentando los límites de la viabilidad junto con la posibilidad de abordar una serie de entidades (cardiopatías, malformaciones digestivas...) que en épocas anteriores estaban abocadas al exitus. El precio por estos avances ha sido un aumento en las unidades neonatales de pacientes muy vulnerables, bien por su patología de base y/o por su inmadurez, sometidos a largas estancias hospitalarias, nutrición parenteral, numerosas técnicas invasivas...etc, con un riesgo aumentado de presentar infecciones, aumentado de esta forma su morbi-mortalidad.

Este avance terapéutico ha supuesto en muchas ocasiones el uso innecesario de antibióticos, lo que, junto a la inmadurez, el uso de maniobras invasivas y la patología de

## DISCUSIÓN

nuestros pacientes ha propiciado la presencia de infecciones nosocomiales y en determinados momentos, la aparición de brotes por gérmenes multiresistentes.

### **5.1- Evolución de las infecciones precoces**

Las infecciones precoces continúan siendo un problema frecuente e importante en las unidades neonatales, especialmente entre los pretérminos y los RN de bajo peso por la especial fragilidad que presentan (127). La etiología de estas infecciones precoces ha ido cambiando a través de los años, y a veces, también dependiendo del área geográfica (128).

Entre los microorganismos causantes de infecciones precoces representan un papel importante las infecciones causadas por SGB. Ya Freedman et al, a finales de los años 70, en un estudio sobre la etiología de las sepsis precoces (59) llevado a cabo en un período de 50 años pusieron de manifiesto el aumento progresivo de este microorganismo, excepcional en épocas anteriores. Ha sido tal su importancia que ha dado lugar a la creación del protocolo de prevención de infecciones por SGB. En 1996 en Estados Unidos el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) (129) publicó una guía básica para la prevención perinatal por SGB. En este primer documento recomendaban dos opciones: dar tratamiento antibiótico a todas las gestantes con factores de riesgo o bien establecer un cribado recto-vaginal a todas las embarazadas, entre las semanas 35-37 y ofrecer profilaxis a las portadoras. La evidencia de que en muchos casos se producía la transmisión vertical del SGB al RN en ausencia de factores de riesgo hizo que, de las dos alternativas, se optase por la del cribado sistemático. En 1996 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y en 1997 la Academia Americana de Pediatría recomendaron seguir la propuesta del CDC. En 1998 en España (130) se propuso un consenso similar. En 2003, la Sociedad Española de

Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Neonatología (SENeo), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) consideraron oportuno efectuar una revisión de dicho consenso (131) incluyendo la nueva información disponible y las nuevas recomendaciones propuestas por los CDC, que fueron: la identificación de gestantes portadoras de SGB, mediante cultivo de muestra de exudado vagino-rectal, realizado entre las semanas 35-37 de gestación y la administración de profilaxis antibiótica intraparto a todas las gestantes colonizadas. Más tarde, en el año 2010, nuevos conocimientos sobre la prevención de esta infección, con cambios importantes en los procedimientos diagnósticos, en los antibióticos recomendados para realizar la profilaxis, en el manejo del parto prematuro y en el manejo de los RN de madres colonizadas por SGB, llevaron a los CDC a publicar unas actualizaciones sobre la prevención de esta patología. En nuestro país, la SEGO, la SENeo, la SEIMC, la SEQ y la SEMFYC designaron en 2011 un grupo de trabajo multidisciplinar que, en 2012, dio como fruto un nuevo documento de consenso sobre la prevención de la infección perinatal por SGB (132). En estas nuevas recomendaciones se actualizaron los métodos microbiológicos para realizar la identificación de gestantes portadoras de SGB y la técnica de laboratorio para determinar la sensibilidad a antibióticos; se revisaron los antibióticos de primera línea que podían usarse y sus alternativas; se clarificó el significado de la presencia de SGB en orina, incluyendo criterios para el diagnóstico de infección urinaria y bacteriuria asintomática por SGB en la embarazada; se definió el uso de profilaxis antibiótica intraparto (PAI) en la amenaza de parto prematuro y en la rotura prolongada de membranas y se revisó el manejo del RN en relación con el estado de portadora de SGB de la madre.

## DISCUSIÓN

El impacto que ha supuesto la implantación de este protocolo, junto con sus modificaciones a lo largo de los años, en el descenso de la incidencia de SGB en la etiología de las infecciones neonatales precoces hace necesario comparar los datos referentes a la etiología de dichas infecciones antes y después de la existencia de dicho protocolo.

En nuestra serie al partir de cifras de infección por SGB bajas en los años previos al protocolo (1980-1997) con una incidencia de infecciones totales por SGB del 5,71-5,75%, el impacto encontrado al aplicar esa medida ha sido poco significativo, explicándose así las diferencias de nuestros resultados con lo recogido en la literatura (128,133,134). Sin embargo sí observamos en nuestros datos que, en años posteriores, junto con el predominio de Gram positivos en la etiología de estas infecciones, se incrementa el número de casos por SGB, a pesar del protocolo, es más, este incremento es más marcado a partir del año 2009 cuando el protocolo estaba totalmente implantado y asumido por todos los profesionales. Las infecciones precoces por SGB representaron en el año 2003 un 0%, un 40% en el año 2009 y 50% en el año 2012. El año 2013 fue un año atípico, con una incidencia de infección precoz del 1%, una de las más bajas del período 2003-2013, con un 25% de infecciones precoces por SGB.

A diferencia de lo observado en nuestra serie, tanto en España como en otros países sí se observó el descenso de los casos producidos por SGB. En las series del Grupo Castrillo la incidencia de sepsis precoz por SGB disminuyó de un 1,25 casos /1000 nacidos en 1996 a 0,33 casos /1000 nacidos en el años 2008, permaneciendo con unas incidencias del 0,23 y 0,32 casos /1000 nacidos en los años 2012 y 2013 respectivamente (133-134). En las series americanas, la incidencia de infección neonatal precoz por SGB en la década de los 80 y

principios de los 90 (aún sin medidas de prevención) era de 2-3 casos por 1000 RN vivos (135-137). Tras la implantación del protocolo, la incidencia descendió hasta un 0,34-0,37 casos por 1000 RN en los años 2003-2005 (138-139). En un estudio realizado por Tapia I. et al (140) en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile se compararon las incidencias de infección precoz y de infección precoz por SGB antes y después de la existencia del protocolo (1995-1996 y 2001-2004). En este estudio se observó un descenso global de la incidencia de infección precoz de un 2,5 casos por cada 1000 RN vivos en el primer período a 1 caso por cada 1000 RN vivos en el segundo, así como también un descenso de los casos producidos por SGB: de un 54% antes del protocolo a un 11% después de su implantación. En esta misma línea y centrándose en los menores de 1,500 gr. (entre 401-1500 gr.) Stoll et al (141) estudiaron las infecciones precoces durante 2 períodos: 1991-1993 (sin protocolo de SGB) y 1998-2000 (con protocolo). En este estudio observaron una reducción de infecciones precoces por SGB, de un 5,9 por 1000 nacidos vivos a un 1,7 así como un aumento de las infecciones precoces causadas por *E.coli*: de un 3,2 por 1000 nacidos vivos en el primer período a un 6,8 en el segundo, mientras la tasa global de infecciones precoces se mantuvo estable. No obstante los autores refieren la necesidad de más estudios para confirmar tanto este cambio de etiología como la probable implicación de la implantación del protocolo en el mismo (133-134).

En nuestra serie, las cifras actuales de infección por SGB más elevadas con respecto a otros períodos pre-protocolo en la unidad, que no más elevadas con respecto a la series del Grupo Castrillo, puede deberse a varias razones: primero, porque partíamos de cifras muy bajas de infección por SGB, un 5,71% de casos por SGB en el año 1996, mientras que en series como la del grupo Castrillo al analizar el porcentaje de infecciones precoces por SGB

## DISCUSIÓN

con respecto al total de infecciones precoces se pasa de un 51,7 % en el año 1996 a un 27,9 % en el año 2013, similar esta cifra a la encontrada en nuestra unidad en el año 2013. En segundo lugar, desconocemos si el hecho de que en muchos centros de salud las muestras de cultivo vagino-rectal para SGB sean tomadas por la propia mujer embarazada, después de ser instruida en como hacerlo, puede estar afectando en la eficiencia de la implantación del protocolo. En nuestro medio no podemos precisar si la toma de estas muestras es adecuada incluso ni siquiera asegurar que se informe correctamente a la gestante de cómo hacerlo. Esto puede hacer que muchos cultivos negativos, sean realmente “falsos negativos” y por tanto a esas gestantes no se les aplique el protocolo de prevención de la infección por SGB, lo que podría dar lugar a un aumento de los casos de infección precoz por este germen. Cuando se ha estudiado como afecta la autotoma por parte de la paciente en la sensibilidad del cultivo, Hicks et al (142) concluyen que la rentabilidad del resultado de la muestra recogida por parte de las gestantes tras haber recibido una mínima instrucción es similar a la observada cuando es el personal sanitario el que la toma: un 13,31 % en el grupo de las gestantes que se tomaron la muestra frente a un 10,65 % en el grupo de la muestra tomada por el personal sanitario. Resultado similar se recoge en el trabajo de Mercer et al, (143) donde se encontró una prevalencia del 17,5% en el grupo de las gestantes que se tomaron la muestra frente a un 13,5% en el grupo donde la muestra fue tomada por enfermeros/as. En ambos estudios, junto con el de Molnar et al (144) se añade la conclusión de que la mayoría de la gestante además prefieren la autotoma a que sea el personal sanitario quien lo haga. Se precisa de la realización de más estudios, especialmente en nuestra área, que analicen la situación y puedan explicar las diferencias encontradas en nuestra serie.

El tercer aspecto a tener en cuenta es que los datos recogidos en la literatura sobre la implantación de este protocolo muestran una gran heterogeneidad en sus resultados. Queremos destacar estudios como el realizado por Trijbels-Smeulders et al en el año 2004 en EEUU (145-146) que puso de manifiesto el hecho de que las políticas para la prevención de la infección precoz por SGB no estaban totalmente bien implantadas y universalizadas (no eran homogéneas), lo que pudiera explicar las diferencias observadas entre unas unidades y otras en distintos países. Sería interesante combinar el análisis de la rentabilidad de la autotoma en nuestra área con el grado de implantación del protocolo.

#### **5.1.1- Impacto del protocolo de prevención frente a la infección por SGB en la etiología de las infecciones precoces**

La aplicación sistemática de este protocolo de prevención de SGB supuso un incremento del porcentaje de embarazos expuestas a tratamiento antibiótico durante el embarazo y el parto (138,147). Se pensó que esto podía aumentar el riesgo de infección neonatal, con su morbilidad y mortalidad asociadas, por bacterias fundamentalmente pertenecientes al grupo Enterobacteriaceae, que se hubieran hecho resistentes. En los primeros años de la aplicación generalizada del protocolo se publicaron informes alarmantes sobre esta posibilidad, como se recoge en el estudio de Terrone et al (148) en Nueva Jersey, donde al analizar la muerte neonatal asociada a *E.coli* resistente a ampicilina durante el período 1994-1997 vieron que el grupo de neonatos fallecidos por infecciones por *E.coli* resistente a ampicilina había estado 3 veces más expuestos intraútero a ampicilina que el grupo control. La media de dosis de ampicilina materna recibida por este segundo grupo fue del 4,9 frente a un 17,6 en el primer grupo. En otro estudio multicéntrico realizado por Moore et al (149), donde se analizaron las cifras de infección precoz así como su etiología y su

## DISCUSIÓN

asociación con el uso de antibióticos intraparto, se observó también un aumento de las infecciones por *E. coli* pasando de un 24 por 1000 nacimientos en el período 1991-1993 a 37 por 1000 nacimientos durante los años 1998-2000, afectando principalmente al grupo de RN pretérminos, RN de bajo peso y de muy bajo peso. Aunque este aumento de las infecciones precoces causadas por Gram negativos no se confirmó posteriormente, sí se indicó la necesidad de continuar con la vigilancia epidemiológica en las unidades neonatales para ver si realmente eso no se producía. (134,150-152). En nuestra serie no se ha observado un aumento de las infecciones precoces por *E.coli* tras la implantación del protocolo. En los años 1980-2001 predominan los Gram positivos, con *Staphylococcus* sp. como principal representante. En el año 2002, año del 1º brote por *K. pneumoniae* productora de beta-lactamasa (KPBLEE), sí que hay un aumento en la etiología de las infecciones por Gram negativos aunque no un aumento en la incidencia total de infecciones, que fue del 4%, con tan solo 3 infecciones precoces. Posteriormente, en el período 2003-2013 vuelven a predominar los Gram positivos, representado en ese período las infecciones por EBG un 45% con respecto al total de infecciones por Gram positivos y un 15% con respecto al total de infecciones precoces, a pesar de un 2º brote por KPBLEE en los años 2005-2006. Por lo tanto, en ninguno de los períodos analizados se observa un aumento del número de infecciones por Gram negativos tras la implantación del protocolo, como se había sugerido por algunos autores (134,148-152).

En los datos recogidos por el Grupo Castrillo tampoco se ha confirmado este temor, si bien es verdad que, durante los años 1999-2000, se observa un leve aumento de las infecciones por Gram negativos pasando del 21 al 26 %, especialmente a expensas de los casos producidos por *E. coli*, (128) no pudiendo los responsables de este grupo confirmar que este incremento fuese por el

protocolo. En los años posteriores hasta 2011, al separar los datos según el peso sea de mayor o menor de 1,500 gr. se vuelve a observar un aumento de infecciones por Gram negativos, especialmente por *E.coli*, pero en el grupo de RN menores de 1,500 gr., circunstancia que pudiera estar más en relación con los avances producidos en la atención materno-fetal y neonatal en los últimos años que con la implantación del protocolo. Estas mejoras han favorecido el aumento de la supervivencia de RN prematuros y de bajo peso que en otras épocas fallecían a costa de una elevada morbi-mortalidad, destacando la presencia de infecciones precoces. Esta posibilidad de un incremento en las infecciones precoces por *E. coli* en los de menor peso tras la implantación del protocolo se recoge también en el estudio realizado por Bauserman et al en el Departamento de Medicina Neonatal y Perinatal de la Universidad de Carolina del Norte (153). Los autores estudiaron las infecciones precoces por SGB y *E.coli*, en los años 1997-2010, comparando 2 períodos: 1997-2001 sin el protocolo y 2002-2010 con el protocolo. En sus resultados observan una disminución de las infecciones por SGB desde 3,5% a un 2,6 % por 1000 ingresos, mientras que la incidencia de infecciones por *E.coli* se mantiene estable, en un 1,4 % por 1000 ingresos. Al analizar los datos según peso, se observa que principalmente los casos de infección precoz por *E. coli* se dan en los menores de 1,500 gr, por lo que más que un aumento en las infecciones por Gram negativos, la introducción del protocolo habría producido un cambio en la epidemiología de las infecciones en los menores de 1,500 gr.

Otra consecuencia que podría provocar la implantación del protocolo para la prevención del SGB se muestra en el trabajo realizado por Stoll et al (141). En este trabajo también se alertó de la posibilidad de que con el protocolo aumentara el riesgo de infecciones precoces por gérmenes Gram negativos resistentes a los tratamientos antibióticos habituales. Esta posibilidad se valoró al observar que, en el segundo período tras la

## DISCUSIÓN

implantación del protocolo (1998-2000), la mayoría de los aislados de *E.coli* resistentes a ampicilina causantes de infección provenían de RN a cuyas madres se le había aplicado el protocolo, recibiendo por tanto antibióticos intraparto. Aunque los autores refieren que no tienen datos para concluir si el alto grado de resistencia observado se debe a patrones de resistencia antibiótica de la propia unidad neonatal o bien a patrones de resistencia en la flora genital materna y/o en la población no hospitalaria en general, sí concluyen que son necesarios más estudios para determinar si la reducción observada de las infecciones precoces por Gram positivos, en concreto por SGB, no daría lugar a un aumento en el número de infecciones precoces en los RN de menor peso y por gérmenes Gram negativos más virulentos y resistentes.

Otro aspecto preocupante de las infecciones precoces es su letalidad, sobre todo en menores de 1,500 gr., aspecto no destacado en nuestros datos. A pesar de contar en el período 2003-2013 con una mortalidad media por infecciones del 0,31 y una mortalidad media por infecciones en los menores de 1,500 gr. del 1,26%, solo hubo un exitus por infección precoz en esos 11 años, que además fue un RN mayor de 1,500 gr. con una infección por *E.coli*. Esta menor mortalidad podría explicarse porque de las 65 infecciones precoces que hubo en el período 2003-2013, solo 14 ocurrieron entre los menores de 1,500 gr. En la literatura las cifras de mortalidad recogidas son mayores. En el estudio de vigilancia de infecciones precoces realizado por Kari et al (127) señalan una incidencia de mortalidad del 10,9% en el período 2005-2008. En el trabajo de Lukacs et al (154) sobre la tendencia en la mortalidad neonatal asociada a infecciones precoces, observan unas cifras de mortalidad del 15,6 por 1000 RN entre los años 1995-1998. Otra posibilidad que podría

explica esta baja mortalidad por infecciones precoces en nuestros datos sería una mayor mortalidad de estos RN por causas distinta a la infecciosa.

En los datos del Grupo Castrillo las cifras de mortalidad oscilan entre un 8,7% en el año 1996 y un 10,1% en el año 2013, llegando al 20,4 % en el año 2013 al analizar solo a los menores de 1,500 gr. Como principal agente causal en el período 1996-2013 destacan las infecciones por *E.coli*, con una incidencia del 18,7%. Estos resultados concuerdan con los recogidos en la literatura, donde las sepsis por Gram negativos tienen una mortalidad mayor que las producidas por Gram positivos (33). Ejemplo de ello es el estudio de Stoll et al: (141) en el que se observa una mayor mortalidad entre los RN de menor peso y menor edad gestacional, así como también entre los RN que tienen infecciones por Gram negativos. En el trabajo de Lukacs et al (154) recogen una reducción de la mortalidad por sepsis precoz del 5 al 3% al comparar 2 períodos de tiempo distintos: en el primero no había protocolo (1985-1991) y en el segundo si (1995-1998). En principio los autores asocian esta mayor supervivencia a los esfuerzos por prevenir la infección por SGB con la aplicación del protocolo, confirmando así la utilidad del mismo. En este trabajo, los exitus recogidos en los 2 períodos se produjeron entre los RN de edad gestacional menor de 37 semanas, revelando una vez más su mayor fragilidad.

En nuestra unidad habría que realizar más estudios que pudiesen explicar esas tasas tan bajas. Habría que determinar si factores como el uso empírico de antibióticos en la canalización umbilical podría proteger a estos RN de la adquisición de infecciones precoces. Otro factor a evaluar sería la administración o no de antibióticos profilácticos a las gestantes de RN menores de 1,500 gr., por evaluar si su administración hubiese podido preservar a estos RN de las infecciones.

### 5.2- Evolución de las infecciones tardías

Los datos de incidencia de infecciones tardías recogidos en las series publicadas son muy diversos, ya que unas series refieren la incidencia exclusivamente a los RN de menos de 1,500 gr., (155) otras a los RN ingresados solo en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINS) (65,156) sin contar los episodios que se producen en aquellos RN ingresados en las áreas de cuidados intermedios y algunas no incluyen las infecciones nosocomiales en RN que tienen más de un mes de edad cronológica (65,155,156). Por todos estos motivos la comparación con lo recogido en otros trabajos es difícil (157).

En la recogida de las cifras de infección nosocomial en nuestra serie, se han seguido los criterios de clasificación de las infecciones elaborados por el Grupo Castrillo. Al analizarlas, se observa una media de incidencia de infección tardía en el período 2003-2013 del 8,6%, con una densidad de incidencia del 7,09‰. Al analizar el grupo de menores de 1,500 gr. la incidencia de infección nosocomial en ese mismo período se acerca al 19,90%.

En el grupo de Hospitales Castrillo (157), tras realizar una homogeneización de los criterios diagnósticos de infección entre todos los hospitales españoles participantes, se recogen en sus primeros datos, años 1996-1997, una incidencia de infección nosocomial del 2,1% y una frecuencia de infección por 1000 pacientes/día de ingreso de 0,89. En el grupo de los menores de 1,500 gr. la frecuencia de infección nosocomial fue más alta: el 15,6% frente al 1,16% en los de peso mayor o igual a 1,500 gr. Esta incidencia de infección nosocomial en menores de 1,500 gr. asciende al 29,34% al analizar los años 2006-2013, cifra esta muy superior a la recogida en nuestra unidad. **(Tabla 12)**. (Se carecen de los datos del Grupo

Castrillo sobre las infecciones nosocomiales en general así como de las referidas a los mayores de 1,500 gr. en el período 2006-2013).

**Tabla 12.** Evolución de la incidencia de las infecciones nosocomiales en los menores de 1,500 gr. período 2006-2013. (Datos del Grupo Castrillo, cedidos por la SENEo), comparativa con los datos en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) en el mismo período.

Incidencia de I.Nosocomial en < 1,500 gr.	Grupo Castrillo	Unidad Neonatal HUV Macarena
Año	Incidencia (%)	Incidencia (%)
2006	(29,6)	(24)
2007	(32)	(23)
2008	(32,1)	(22)
2009	(29,7)	(24)
2010	(29,0)	(23)
2011	(27,1)	(17)
2012	(27)	(32)
2013	(28,2)	(11)

A pesar de observar incidencias de infección nosocomial más altas en el Grupo Castrillo, destacamos la estabilidad de las cifras en esos 8 años, tanto en nuestra serie como en la de ellos.

Estas cifras mayores de infecciones nosocomiales en RN menores de 1,500 gr. con respecto a períodos anteriores se explican porque la mejora en la asistencia perinatal en los últimos años y en los cuidados postnatales ha permitido la supervivencia de pacientes cada vez más próximos a los límites de la viabilidad, con un sistema inmune extremadamente inmaduro, con una morbilidad importante, lo que suele hacer que precisen dispositivos vasculares, terapias antibióticas prolongadas y repetidas, nutrición parenteral..etc, todos ellos factores de riesgo principales para el desarrollo de este tipo de infecciones (140).

## DISCUSIÓN

La estabilidad en las cifras se explicaría porque los mismos avances en el cuidado neonatal han favorecido una mayor concienciación e implicación del personal en las medidas para evitar las infecciones nosocomiales, dando lugar a un mantenimiento de las cifras de infecciones a pesar de aumentar el número de RN menores de 1,500 gr.

Una incidencia de infección nosocomial superior a la de nuestra serie en el año 2013 se recoge en el trabajo que Mitt et al publicaron (158) en el año 2013. Objetivaron una incidencia del 9,2% junto con una densidad de incidencia del 12,8 por 1000 pacientes-día. En nuestra serie, en ese año, la incidencia de infección nosocomial fue del 7%, con una densidad de incidencia del 5,6‰.

Una característica a destacar es la falta de uniformidad en la evaluación de la infección nosocomial. El hecho de no seguir unos criterios diagnósticos comunes en la definición de infección nosocomial a nivel mundial, hace que se encuentren grandes diferencias al comparar unas series con otras. Este aspecto se pone de manifiesto al analizar el trabajo de Hentschel et al (159) donde los autores realizan un estudio prospectivo de infecciones nosocomiales en neonatos ingresados en UCINS suizas durante un período de 10 meses. Los autores citan en este trabajo una incidencia de infección nosocomial del 10,8%, cifra esta mucho mayor a la recogida en nuestra serie y por el Grupo Castrillo (157). Estas diferencias se pueden justificar porque en ese estudio (159) no estaban excluidas las infecciones producidas por gérmenes del canal del parto, pero de comienzo tardío, así como también se incluyeron los casos de enterocolitis necrotizante, no incluidos ni en nuestra serie ni en la del Grupo Castrillo. Otro ejemplo de disparidad en las cifras de incidencia de infección nosocomial se observa en el artículo publicado en 1998 por Mullett et al (160). Los autores

evalúan los factores de riesgo de infección nosocomial en neonatos ingresados en 23 UCINS de Estados Unidos (EEUU), refiriendo una incidencia de infección nosocomial del 3,3%, cifra muy inferior a la citada por Hentschel et al (159). Esto se puede explicar porque en el estudio de Mullett et al no se incluyeron las infecciones nosocomiales ocurridas entre los 3-7 días de vida.

Las características económico-sociales existentes en los países en vías de desarrollo y en los desarrollados puede aclarar también las diferencias encontradas cuando se comparan los datos de infección nosocomial. Ejemplo de ello es el trabajo que García et al (161) realiza en Méjico. En este estudio se recogieron durante 12 meses (1-05-08 al 31-05-09) los RN con el diagnóstico de infección nosocomial. Se observó una incidencia de infección nosocomial del 30% y una densidad de incidencia del 25,6‰, datos muy elevados al compararlos con los del Grupo Castrillo y con nuestra serie. Otro ejemplo es el estudio realizado por Zaidi et al (162) en Pakistán. Ambos autores señalan en sus trabajos que las tasas de infecciones nosocomiales en los países en vías de desarrollo son de 3 a 20 veces más altas en comparación con las publicadas en los países industrializados. Los autores (162) indican que la ausencia de prácticas establecidas para el control de las infecciones nosocomiales favorecen su presencia. Las altas tasas de infección por Gram negativos y *S. aureus* que se recogen en estos países sugieren fuertemente esta falta de medidas higiénicas adecuadas tanto en el parto como en los cuidados postnatales y en la alimentación de los RN (163-165). En estos países muchos nacimientos y muertes ocurren en las casas, lo cuál ya implica unas escasas medidas de asepsia así como falta de control neonatal sobre los RN. La tasa de mortalidad neonatal en el año 2015 se estimó que fue de un 31 por 1000 nacimientos, principalmente en el sur asiático y en el África Sub-sahariana donde ocurren 3/4 de las

## DISCUSIÓN

muerdes y donde menos de 1/3 de los partos reciben asistencia cualificada (166). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en un intento por mejorar la asistencia neonatal en estos países ha desarrollado guías para identificar a aquellos RN enfermos tributarios de ser derivados para una atención hospitalaria. Desafortunadamente los hospitales de los países en vías de desarrollo son una fuente importante para la transmisión de infecciones y las expectativas de mejorar los resultados neonatales con esta medida se han visto ensombrecidas por la adquisición, por parte de estos RN, de infecciones hospitalarias, con la morbi-mortalidad y coste que llevan asociadas.(167,168).

La inclusión dentro de la definición de infección nosocomial no solo de las infecciones sistémicas, sino también de las infecciones del tracto urinario, del sistema nervioso central (SNC), las conjuntivitis, la enterocolitis necrotizante, las heridas cutáneas y las respiratorias constituye otro aspecto que influye en la variabilidad de las cifras de prevalencia. En nuestra serie sólo se han recogido las infecciones sistémicas y de las series del Grupo Castrillo solo se han tomado los datos referentes a infecciones sistémicas para poder comparar (el Grupo Castrillo también analiza las infecciones del SNC, pero analiza estos datos de manera separada de los de las infecciones sistémica, lo que posibilita hacer comparaciones con nuestra serie). Sin embargo, en el trabajo de Molina-Cabrillana J. et al (169) realizado en Gran Canaria en los años 1999-2005, se analizó la incidencia de infección nosocomial incluyendo en esa definición todas las infecciones descritas anteriormente. Se observó una incidencia de infección nosocomial del 25,6% y una densidad de incidencia del 16‰. Esta misma elevación de las cifras de infección nosocomial se objetiva en el trabajo realizado por Renato C. Couto (170) sobre 6 UCINS en Brasil analizadas durante los años 1993-2002. Se incluyeron todos los tipos de infecciones adquiridas en el hospital con una incidencia de

infección nosocomial en estos 10 años del 57,7%, bajando a un 26,5% si solo se contaban las infecciones sistémicas. En nuestra serie, la incidencia de infección total (sólo las sistémicas) en los años 1993-2002 (período similar de tiempo al analizado en los dos trabajos anteriores (169,170) fue del 8,08%.

Respecto a la etiología de estas infecciones nosocomiales los datos recogidos en distintos estudios sí son más homogéneos. En nuestra serie se observa en los años 1980-2001 un predominio de Gram positivos, con *Staphylococcus* sp. como principal agente etiológico de las infecciones en general (no hay diferencias etiológicas recogidas en cuanto a infecciones precoces o tardías). Ya en el período 2003-2013 si están recogidos esos datos, con un predominio de Gram positivos sobre los negativos en la etiología de las infecciones tardías, también con *Staphylococcus* sp. como principal agente etiológico, si bien en el grupo de RN de menos de 1,500 gr. destacan principalmente las enterobacterias. Dentro del grupo de los Gram negativos destacan en los primeros años *K.pneumoniae* y posteriormente *E.coli* como principales agentes etiológicos de las infecciones. La etiología recogida en los estudios del Grupo Castrillo (62) es similar a la nuestra y a la referida en otras series, como las de Chapman et al (66), donde al analizar las infecciones tardías en el período 1990-2001 encuentran como principal agente a *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) al igual que Gaynes et al (65), al revisar las infecciones tardías en los años 1986-1994 o en el trabajo de Nataro et al, (171) donde también coinciden al señalar como agente más frecuente de infecciones tardías a SCN. Al analizar la etiología de las infecciones nosocomiales por el Grupo Castrillo en esos años (1996-2003) destacan *S.epidermidis* (42%), *Candida* sp. (11,5%), *E.coli* (7,8%), *Enterococcus* sp. (7,7%) y *Klebsiella* sp. (7%) como principales agentes etiológicos. En años posteriores, el grupo Castrillo compara la etiología de las infecciones

## DISCUSIÓN

nosocomiales en los menores de 1,500 gr. en dos períodos: 2006-2012 y 2013, observando un predominio de los Gram positivos en ambos períodos, con *S. epidermidis* como principal agente etiológico. Entre los Gram negativos, destaca *K. pneumoniae*, aunque con una frecuencia mayor en el primer período. En el trabajo de García et al (161) también destacan como principales gérmenes causantes de las infecciones nosocomiales: SCN, *K. pneumoniae*, *E.coli* y *S. aureus*. En este trabajo durante el período de estudio (2008-2009) aunque los Gram positivos siguieron siendo los microorganismos más frecuentes con claro predominio de los SCN, también observaron un aumento del número de infecciones causadas por Gram negativos, principalmente por *K. pneumoniae*. Al igual que en el trabajo de Molina-Cabrillana et al (169) donde los autores observan un predominio de gérmenes Gram positivos, con predominio de SCN (46%). Los Gram negativos fueron aislados en el 32% de los casos, destacando *E. coli* y *P. aeruginosa*, a diferencia de los trabajos previos, donde *K. pneumoniae* fue el principal agente etiológico dentro del grupo de los Gram negativos.

El criterio utilizado para confirmar una infección por SCN como tal y no como una contaminación durante la extracción sanguínea es un aspecto importante a la hora de analizar la etiología de las infecciones. Esta importancia se refleja en el trabajo de Mitt P. et al (158) al analizar durante 5 años (2004-2008) la etiología de las infecciones nosocomiales. En este trabajo destacaron también como en los anteriores los gérmenes Gram positivos, pero con unas cifras de infección nosocomial por SCN muy superiores a otros estudios. Al tratar de explicar este resultado se vio que el diagnóstico de infección nosocomial por SCN se había hecho con el resultado de un solo hemocultivo positivo y no con dos como se recoge en la literatura en otros estudios (172). Esto puede haber hecho aumentar la cifra de casos por este germen, como discuten los autores. En nuestra serie, se han considerado las

infecciones producidas por SCN cuando al resultado positivo de un solo hemocultivo se ha unido a la clínica de infección, sin la necesidad del aislamiento de SCN en dos muestras.

La existencia de brotes de infección nosocomial también puede modificar de forma puntual o no la epidemiología infecciosa de una unidad neonatal. Esto se observa en el estudio de Mitt et al (158) donde dentro de la etiología de las infecciones nosocomiales por Gram negativos destacó *S. marcescens* (14%). Esto se debió a que en parte del período analizado (junio 2005-diciembre 2009) hubo un brote de infección nosocomial por *S. marcescens*, lo que probablemente hizo aumentar el número de infecciones nosocomiales por este germen, con respecto a años anteriores. No obstante los autores refieren que serían necesarios más estudios para valorar si esta situación fue debido al brote o no.

La diferencia de edad entre los paciente pediátricos también puede introducir cambios en la etiología de las infecciones tardías. El hecho de que los datos analizados correspondan a pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) mixta, pediátrica y neonatal, como es el caso del trabajo de Mitt et al (158), puede justificar las diferencias en la etiología de las infecciones tardías ya que los gérmenes que afectan a los RN, a término y pretérmino son distintos de los que afectan al resto de pacientes en edad pediátrica. Esto podría explicar las distintas etiologías encontradas en el trabajo de Mitt et al cuando analizan los datos en una UCI mixta, observándose un mayor número de casos por SCN y predominio de *S. marcescens* dentro de las infecciones por Gram negativos.

El nivel de desarrollo económico-social del país donde ocurran estas infecciones tardías, países desarrollados o países en vías de desarrollo, puede producir también cambios en la etiología. Este aspecto se destaca en trabajos como el de García et al (161) en Mejico. En los

## DISCUSIÓN

países en vías de desarrollo es mayor la frecuencia de infecciones tardías por gérmenes Gram negativos a diferencia de lo observado en los países desarrollados (65,157,62,66,171). Este predominio de los microorganismos Gram negativos en la etiología de las infecciones tardías en los países en vías de desarrollo se observa también en el trabajo realizado en Brasil por Renato C. Couto (170), siendo *K.pneumoniae* (26,6%), *E.coli* (9,7%) y *P. aeruginosa* (6,4%) los gérmenes principales aislados en las infecciones tardías. Las causas de las diferencias en cuanto a la etiología de las infecciones de unos países con respecto a otros no están claras. Esta afirmación se discute en el trabajo de Zaidi et al (162). En él se sugiere que estas diferencias podrían estar en relación con la fuerte contaminación ambiental, las altas tasas de transmisión cruzada o con la incipiente adopción de prácticas de cuidados neonatales más modernas y sofisticadas (similares a los llevadas a cabo en países desarrollados) en los países en vías de desarrollo, sin seguir las medidas de asepsia recomendadas. Otra causa de este cambio en la epidemiología de las infecciones tardías en los países en vías de desarrollo podría estar en relación con el uso inapropiado y excesivo de antibióticos (173), sobre todo en los pacientes prematuros. Otro factor a tener en cuenta y que pudiese apoyar estas diferencias etiológicas serían los cambios cíclicos (174) de las bacterias como agentes causales de bacteriemias en las últimas décadas, aunque esto no se pudo demostrar en el estudio de Garcia et al (161). Este patrón epidemiológico, con predominio de Gram negativos sobre los Gram positivos, ha condicionado el que en estas unidades neonatales de países en vías de desarrollo se usen tratamientos antibióticos empíricos frente a enterobacterias y *Pseudomonas* sp. a diferencia de las políticas antibióticas empíricas administradas en los desarrollados, encaminadas principalmente al tratamiento de los gérmenes Gram positivos. Es por este motivo por lo que en estas unidades, antibióticos como cefotaxima y ceftacidima han sido ampliamente usados, como

se observa en este estudio de Renato C. Couto et al (170). Reflejo de esta práctica de prescripción empírica mencionada es la preocupante y emergente resistencia antibiótica de los microorganismos Gram negativos (muchos de ellos beta-lactamasas de espectro expandido (BLEE) (175-177).

### **5.3- Brotes de infección nosocomial**

Las infecciones nosocomiales constituyen una patología frecuente y grave en las UCINS, sobre todo entre los RN más vulnerables. El conocimiento de la epidemiología infecciosa de cada unidad neonatal (140, 178-180) permite elegir la terapia antibiótica empírica más apropiada al espectro de gérmenes más frecuentes. La irrupción de un brote de infección nosocomial (IN) en una unidad neonatal distorsiona su epidemiología infecciosa dando lugar a infecciones con una etiología distinta a la normal. Esto puede agravar las consecuencias derivadas de las mismas al no elegirse el tratamiento antibiótico empírico más adecuado si se está usando uno que cubre lo habitual, aumentando así la morbi-mortalidad. Además se pueden ver modificadas las cifras de infección nosocomial de esa unidad, de forma puntual. Un aumento de la incidencia de infección nosocomial por un determinado microorganismo es el primer marcador de que se puede estar produciendo un brote. Un ejemplo lo podemos ver en el trabajo de González et al (181). Estos autores se plantean la posibilidad de que se esté produciendo un brote en una UCIN de Venezuela al comparar las cifras de infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasas (KPBLEE) en el año 2007 (año en el que se produce un brote por KPBLEE) con las de años anteriores recogidas en los trabajos realizados en esa misma unidad por Calderas et al (182) y Barrera et al (183).

En nuestra serie se recoge la epidemiología infecciosa de la unidad neonatal durante los años 1992-2013, período en el que se produjeron 2 brotes de infección nosocomial por

## DISCUSIÓN

KPBLEE. Tras analizar los datos se puede afirmar que estos 2 brotes no han supuesto un aumento en la incidencia de infección nosocomial total: en el año 2002 (primer brote) se recoge una de las menores incidencias de infección nosocomial, siendo del 4,12% y durante el segundo brote las incidencias durante los años que abarcó el mismo, 2005-2006, son del 7 y el 9% respectivamente, manteniéndose similares a las recogidas en el resto de años del período de estudio (2003-2013).

La presencia de brotes sin embargo sí modificó las cifras de IN (158) en otras unidades neonatales, como se describe en la de Gracias (Honduras) donde un aumento inusual de la tasa de infecciones nosocomiales, pasando de un 31% en el año 2007 a un 27% en los meses de Marzo, Abril y Mayo de 2008 hizo saltar la alarma ante la posibilidad de un brote, como posteriormente se confirmó. En este caso el germen responsable fue *E. coli* (184). Un incremento en la tasa de infección nosocomial, pasando de un 5,6 a un 33,3 por 100 ingresos en el momento del brote se objetivó en una unidad neonatal de Cuba (185). En este brote el germen responsable fue *S. marcescens*. Otro aumento de incidencia de infección nosocomial y por el mismo germen, *S. marcescens*, se observa en el trabajo de Romano-Mazzoti (186) al estudiar un brote de infección nosocomial en una UCIN de Mejiro en los meses de Mayo-Junio de 2006. La tasa de incidencia para el aislamiento de este microorganismo fue de 7 casos por 14 ingresos y mes durante el brote, muy elevada si se compara con la del año anterior de 0,08 casos por 14 ingresos y mes.

Aunque en nuestra serie no hubo un aumento del número total de infecciones por la presencia de los brotes, éstos sí modificaron la prevalencia de Gram negativos durante los mismos. Tanto en el primero como en el segundo predominaron las infecciones por Gram

negativos, con *K. pneumoniae* como principal agente etiológico, si bien en los períodos previos y posterior a los brotes los principales agentes etiológicos fueron los Gram positivos. Estas fluctuaciones en la etiología de las infecciones, además de estar influenciadas por la presencia de los brotes, también podrían ser explicadas por cambios cíclicos (187,188) en la epidemiología infecciosa de las unidades o bien deberse al impacto de las intervenciones realizadas en situación de brote que afectan de manera particular a las infecciones por Gram negativos, provocando por tanto su disminución. Esto último no se puede afirmar con claridad pues los cambios encontrados en la epidemiología de las infecciones en nuestra unidad no ocurrieron bruscamente tras la implementación de estas medidas de control sino más tarde, pues no es hasta el año 2007 cuando descienden las infecciones por Gram negativos, para igualarse con los casos producidos por Gram positivos en el año 2008 y ya, en años posteriores (2009-2013), descender las primeras a favor de los Gram positivos.

El impacto clínico que estos brotes han representado en la mortalidad de nuestra unidad ha sido nulo, pues ninguno de los RN infectados por KPBLEE falleció ni en el primer ni en el segundo brote, a pesar de afectar sobre todo a los RN más frágiles. La misma mortalidad se recoge en el estudio realizado por Rettedal et al (189) al estudiar un brote de infección nosocomial por KPBLEE en una unidad neonatal de Noruega. En otro brote producido en una unidad neonatal en Grecia en el año 2012, (190) entre los 26 RN afectados hubo un exitus dentro del grupo de los RN infectados. Misma mortalidad se recoge en el estudio de Cassettari et al (191) donde, entre los 36 RN afectados, uno de los RN del grupo de los infectados falleció. En la revisión que realiza Gastmeier et al (192) sobre 276 brotes de infección nosocomial en UCINS incluidos en la base de datos alemana ([www.outbreak-database.com](http://www.outbreak-database.com)) recoge una media de mortalidad del 6,4%, lo que significa que 1,5 RN muere

## DISCUSIÓN

durante un brote de infección nosocomial en la UCIN. Como se observa las cifras de mortalidad recogidas son bajas, si bien estamos hablando de una causa de muerte evitable, derivada de la asistencia sanitaria y que, con las medidas adecuadas para el control de las infecciones, no debería producirse.

La información recogida en la literatura sobre los brotes de infección nosocomial es muy heterogénea, sobre todo debido a diferentes pautas de actuación en las distintas unidades neonatales, con distinta distribución de pacientes y personal. A esto se suma el hecho de que estos brotes de infección nosocomial no están limitados al ámbito de las UCINS, también han sido descritos en unidades de cuidados intermedios, con la diferencia en cuanto a tipo de pacientes y patologías, procedimientos y tratamientos que ello supone. Por todo esto es difícil la comparación de unos estudios con otros.

Previo a la presencia del primer brote, en nuestra unidad no existían protocolos de vigilancia epidemiológica ante la aparición de posibles infecciones por gérmenes multiresistentes ni tampoco había una sistemática de limpieza especial salvo la realizada rutinariamente por el servicio de limpieza del hospital en la unidad, al alta de los pacientes hospitalizados y la limpieza de las incubadoras llevada a cabo por el personal de la unidad. Procedimiento este último que sí estaba protocolizado y que con los años se ha ido revisando y actualizando conforme a las necesidades de la unidad.

### **5.3.1- Significado de cada una de las medidas que se pusieron en marcha**

#### **5.3.1.1- Establecimiento de un sistema de vigilancia activa epidemiológica**

El establecimiento de un sistema de vigilancia epidemiológica mediante la toma de frotis rectales semanales es una de las primeras medidas que se pusieron en marcha al inicio del brote. En nuestra unidad no existía esta práctica de manera rutinaria pero, tras el segundo brote, se instauró y permanece en la actualidad aunque con una periodicidad diferente según sea la situación epidemiológica en la que se encuentre la unidad. La búsqueda activa de portadores al inicio del brote es una medida que se implanta con frecuencia para conocer la magnitud del problema (68,190,191-194), revelando la mayoría de las veces unas cifras de colonizados superiores a la de los infectados, como se demuestra en el trabajo realizado por Lin et al (193) sobre un brote de infección nosocomial en una UCIN de China. En esta UCIN se tomaron 1255 muestras, incluyendo frotis rectales y muestras de sangre, con un total de 65 RN (4,5%) colonizados frente a 38 RN (2,6%) infectados. Un total de 27 RN (22,5%) colonizados y ningún RN infectado se detectaron entre los 120 RN cribados en el estudio de Cassettari et al (191). Resultados similares se recogen en el estudio realizado por Pessoa-Silva et al (194) sobre un brote por KPBLEE en una UCIN en Sao Paulo, Brasil, con un total de 13 (3,4%) RN infectados y 206 (53,8%) colonizados.

La conveniencia o no de estos controles (180) de forma continuada despierta bastante controversia, recogándose en la literatura opiniones a favor y en contra de esta práctica. En nuestra unidad se ha seguido con este control, una vez superados los brotes, puesto que se ha visto útil como sistema de alerta. El beneficio de esta práctica de forma continuada como “sistema de alarma” también ha sido recogido por autores como Benenson et al (195) afirmando que el mantenimiento de esta vigilancia activa más allá del brote favorece una menor propagación de KPBLEE en las UCINS. Por otro lado contrasta lo recogido en la guía desarrollada por el Department of Health, England Antimicrobial Resistance and Healthcare

## DISCUSIÓN

Associated Infection Working Group en el año 2012 sobre el manejo y prevención de las infecciones por KPBLEE en las UCINS. Según esta guía, este cribado debería mantenerse durante 1-2 meses o hasta que el brote se haya resuelto, sin que exista evidencia que avale la necesidad de mantenerlo más allá de ese tiempo, sería por tanto una decisión a tomar por cada unidad neonatal. En la revisión realizada por Anthony et al (180) para elaborar esta guía se vio que tan solo un 21% de las UCINS de Inglaterra realizaban esta práctica de forma rutinaria. La búsqueda activa de portadores durante un periodo limitado también es defendida en el trabajo realizado por Williams et al (68) al analizar los brotes de infección nosocomial ocurridos en las UCINS de Inglaterra, en el período comprendido entre Enero 2010 y Febrero 2011. Los autores reconocen que si bien la vigilancia con frotis rectales es la clave para identificar brotes de infección nosocomial, suponen una práctica cara como para mantenerla más allá del tiempo de duración del brote cuando, además, hay pocos datos que apoyen la efectividad clínica de esta práctica de forma mantenida.

El beneficio inmediato es la detección precoz tanto de pacientes colonizados como de fallos en las medidas encaminadas al control de la transmisión, lo que conlleva una corrección inmediata de las mismas incluso antes de que se produzcan infecciones.

Como mostramos en nuestros resultados en los años posteriores al segundo brote, desde mayo de 2006 a 2013, gracias a la monitorización continua se detectaron 88 casos de RN colonizados y 3 infectados, lo que hizo que se tomaran las medidas pertinentes de forma precoz y se reforzaran las ya existentes, evitando así la propagación de más casos. También el mantenimiento de los controles en el tiempo facilitó la localización del reservorio que estaba dando lugar a la presencia prolongada de colonizados en la unidad. El análisis

microbiológico más profundo de las muestras obtenidas en esos años, junto con la caracterización del plásmido, hizo que se ampliase el estudio de las muestras ambientales a la zona de los lavabos, grifos y desagües y se tomaran las medidas pertinentes: lavado diario con lejía y agua caliente de los lavabos, cambio del sistema de apertura de los grifos, introducción de sistemas de válvula tras el desagüe y sustitución de los sifones por otros nuevos, más largos. Sin embargo, no fue hasta el cambio de los drenajes desde los desagües hasta las conducciones bajantes cuando se llegó a eliminar el reservorio.

La monitorización continua, como ya se ha comentado, no es una práctica generalizada en las UCINS y se suele abandonar una vez solucionado el brote, como así se recoge en el estudio de Cassettari et al, (191) donde la presencia de 7 infecciones por KPBLEE y 2 casos de colonización en una unidad de cuidados neonatales intermedios en los meses de Agosto y Noviembre de 2004 puso en marcha entre, los meses de Noviembre 2004 y Febrero de 2005, un sistema de vigilancia activa con la toma de frotis rectales al ingreso de los RN y semanalmente. Pasadas 4 semanas en las que no hubo ningún nuevo colonizado ni infectado, esta práctica se abandonó. En otro brote de infección nosocomial ocurrido en el Hospital de Larisa (Grecia) (189) el primer caso de infección por KPBLEE se observa en Marzo de 2012 y es en Septiembre de ese mismo año cuando se establece el sistema de vigilancia activa con la toma de frotis rectales, manteniéndose hasta finales de Diciembre de 2002, cuando, tras 6 meses con resultados negativos, se dió por finalizado el brote. Como se observa por los datos de estos estudios, tampoco queda claro cuando dejar de controlar la incidencia de portadores tras los primeros resultados negativos.

## DISCUSIÓN

La importancia de la toma de frotis rectales como detector de portadores de KPBLEE se pone de manifiesto en el manejo de otro problema como es la existencia de un número cada vez mayor de individuos sanos colonizados por KPBLEE, es decir, la colonización por microorganismos multiresistentes no solo está limitada al ámbito hospitalario sino que se está extendiendo a la comunidad (67,196). El hecho de que esta incipiente colonización en la comunidad pueda ser en ocasiones la fuente de brotes de infección nosocomial por KPBLEE en el ámbito hospitalario se recoge en el trabajo de Mavroidi et al cuando investigan un brote de infección nosocomial en una UCIN de Grecia (189). En este trabajo se baraja la hipótesis de una colonización materna como fuente del origen del brote, ocurriendo la transmisión de las madres colonizadas a los RN, aunque en este estudio no se cribó a las madres y por lo tanto esta hipótesis no se pudo comprobar. Debido a este aumento de colonizados en la comunidad sería bueno tenerlos identificados y para ello se ha visto útil la toma de frotis rectal. El frotis rectal como método de cribado de portadores sanos de KPBLEE ha sido estudiado por Karanika et al (197) realizando una revisión sistemática y un metaanálisis incluyendo 66 estudios. Los autores destacaron una prevalencia agrupada de colonización por KPBLEE del 14%, con una tendencia de aumento anual del 5,38%. Las tasas más altas de colonización las encontraron en Asia y África, entre el 15-46% y las más bajas en América y Europa, entre un 2-6%. En este estudio además se analizó la relación del estado de portador sano de KPBLEE con el uso previo de antibióticos, el contacto con animales, la hospitalización previa y la realización de viajes internacionales. Se vio asociación solo con los viajes internacionales y con el uso previo de antibióticos. Según los autores la probabilidad de ser portador sano era 4 veces mayor en aquellos individuos que habían realizado viajes internacionales, principalmente entre los que tuvieron como destino La India. La fuerza de la asociación con los antibióticos no solo se confirma por el hecho de que cuanto más cercano

estaba el tratamiento antibiótico al cribado, mayor era el riesgo de ser portador sano sino también por el efecto duradero, hasta de 12 meses, previos al cribado. Estos factores de riesgo podrían ser usados como indicadores de la necesidad de realizar un frotis rectal a las madres para identificar así la situación de portadora sana por KPBLEE, dada la emergencia de este problema.

### **5.3.1.2- Cribado del personal sanitario**

Tras el inicio del primer brote, con el objeto de poder determinar la fuente de contagio, se cribó al personal sanitario aleatoriamente. Este cribado se planteó (190) porque la transmisión de los microorganismos en un brote (198,199) puede ocurrir bien desde la madre al RN en el momento del nacimiento o bien, y más frecuentemente, adquirirla los RN por transmisión persona-persona durante su ingreso hospitalario, a través de las manos del personal sanitario, (120,189,200) de los equipos y/o del ambiente contaminados, lo que revela la importancia del contacto del personal sanitario con los RN (201,202) en la expansión y mantenimiento de los brotes. Alertado por este hecho, Mc Ardle et al (201) estudiaron el tiempo que dedicaba al lavado de manos el personal sanitario de una UCI en Edimburgo, en una jornada laboral. A lo largo de este estudio los autores constataron que el personal entraba en contacto más veces con el entorno que con los propios pacientes (191 veces/día frente 159 veces/día), pero hacían higiene de manos más veces tras tocar directamente al paciente (43% frente al 12%). Concluyen que para llevar a cabo una adecuada higiene de manos se requiere más tiempo de dedicación al paciente (230 min./paciente/día).

## DISCUSIÓN

En nuestra unidad, todas las muestras tomadas del personal (24 muestras en el 1º brote) fueron negativas. Resultado similar se observa en el estudio de Lin et al (193) donde tras tomar 32 muestras de las manos del personal enfermero/a, solo 1 (1,3%) fue positiva. No obstante, a pesar de estos resultados, la presencia de lesiones cutáneas infectadas o contaminadas en las manos del personal sanitario se ha visto que podría actuar como reservorio. Aspecto este importante a la hora de intentar localizar la fuente del brote, por lo que se debe interrogar al personal sobre la posible existencia de estas lesiones. Las manos de una trabajadora que tenía onicomycosis fueron la fuente de un brote de infección nosocomial por KPBLEE en una unidad de cuidados intermedios del Hospital Universitario de Sao Paulo, en Brasil como se recoge en el trabajo de Cassettari et al (191). Una vez tratada a la trabajadora e implementadas las medidas pertinentes, el brote se controló. La misma situación se detectó en otro hospital de Brasil dónde una trabajadora con onicomycosis fue el origen del brote de infección nosocomial por KPBLEE producido en la UCIN (203). El uso de uñas artificiales también se ha asociado a brotes en UCINS. Una trabajadora portadora de uñas artificiales fue el origen de un brote de infección nosocomial causado por KPBLEE en el estudio realizado por Gupta et al (120) en una UCIN de Nueva York.

El hecho de que pueda ser efectivo el cribado del personal de la unidad con el objeto de identificar la posible fuente de contagio no está del todo claro. Puede pasar que el personal con resultado positivo sea tan solo un “colonizado transitorio”(192) y no un “portador permanente”, que haya adquirido este estado tras entrar en contacto con pacientes colonizados/infectados. Para evitar esta situación se aconseja cribar al personal al menos 24 horas después de una jornada de trabajo (204).

La voluntariedad de los profesionales en la toma del cribado es otro aspecto a valorar pues puede condicionar los resultados al tratarse de profesionales que “voluntariamente” acceden a ello. Normalmente este personal es el más implicado y comprometido a la hora de seguir las distintas medidas establecidas para la prevención y control de las infecciones.

También hay que tener en cuenta que el resultado negativo del cribado (68) puede hacer que el personal relaje su actitud frente a las medidas establecidas para el control y prevención de infecciones.

En nuestra unidad las situaciones expuestas anteriormente no se dieron puesto que ninguna muestra fue positiva y el cribado de las manos de los profesionales se realizó de forma aleatoria.

El cribado de los padres, sobre todo de las madres, como principales cuidadoras de los RN en las unidades neonatales, se ha llevado a cabo también en alguna UCINS durante los brotes. En la revisión realizado por Williams et al, (68) en algunos de los brotes analizados se cribó a las madres, en concreto en 2 brotes producidos por *Staphylococcus* meticilin resistente. Este cribado de las madres también se llevó a cabo en el estudio de dos brotes de infección nosocomial en una UCIN de un Hospital de Turquía realizado por Sumer et al (205). En este trabajo se tomaron muestras de heces y de las manos de las madres, siendo todas las muestras analizadas negativas.

#### **5.3.1.3- Cribado del ambiente**

## DISCUSIÓN

Otro punto importante en la expansión y mantenimiento de los brotes es la posible colonización del medio ambiente, de ahí la importancia de estudiarlo, al actuar como intermediario entre los RN y el personal sanitario y como reservorio. Así se refleja en la literatura (181,189,193,194,200,205) de manera sistemática la toma de muestras ambientales, pues además de ayudar a la hora de determinar la fuente del brote también puede facilitar el control del mismo una vez identificado su origen y los resultados obtenidos pueden apoyar la monitorización de la limpieza. Si bien es verdad, que en un número no despreciable de estudios (193,194,205) la fuente de origen del brote de infección no se llega a descubrir.

Ahora bien, esta toma de muestras ambientales es un aspecto discutido, tanto en situación de brote como de forma continua. Antes de los años 70, los hospitales estadounidenses realizaban regularmente toma de muestras de aire y de las superficies (206). En los años 70 tanto el CDC como el American Hospital Association (AHA) abogaron porque no se continuara con el cribado ambiental rutinario alegando que las tasas de infección nosocomial no se habían asociado con niveles de contaminación ambiental del aire o de las superficies y porque además no existían estándares sobre niveles permisivos de contaminación ambiental por microorganismos en el aire y/o en las distintas superficies.(207-209). Distinto es realizar la toma de muestras con un propósito determinado, como también recoge la American Public Health Association (APHA) (208). La APHA coincide con el CDC, al considerar la toma rutinario de muestras ambientales como algo innecesario y económicamente no justificado. Entre las recomendaciones de la APHA esta la toma de muestras ambientales cuando se quieran identificar problemas de contaminación reales, es decir, para la búsqueda de reservorios ocultos que mantengan un

microorganismo, un elemento móvil o un determinante de resistencia o bien con fines educativos.

Por otro lado no es sino la toma de muestras continuada lo que, en brotes de larga duración, donde la colonización/infección no es constante, sino mantenida en el tiempo, apareciendo y desapareciendo, como un fenómeno “guadianesco”, puede orientar al origen del mismo y facilitar su eliminación, como ocurrió en nuestra unidad.

El CDC (210) justifica el no realizar la toma de muestras ambientales a que el medio ambiente hospitalario contiene una gran variedad de microorganismos, pero solo unos pocos con significado patológico en individuos susceptibles. Aunque estos microorganismos patógenos pueden detectarse en el agua, en el aire y en fómites, asegurar su papel como agente causal de infecciones y enfermedades es difícil, lo que justificaría el no tomar muestras. Para determinar que realmente el ambiente participa como medio de transmisión de agentes infecciosos, el CDC utiliza ocho criterios (211) (**Tabla 13**). Si se cumplen estos ocho criterios sobre el modo de transmitirse las enfermedades infecciosas los investigadores pueden asegurar entonces la contribución del medio ambiente en su transmisión. Otra cosa es utilizar esta medida de forma rutinaria.

**Tabla 13.** Criterios del CDC para determinar una implicación real del ambiente como medio de transmisión de infecciones.

El organismo puede sobrevivir en el fómite después de la inoculación
El organismo puede cultivarse desde los fómites
El organismo puede proliferar en los fómites

## DISCUSIÓN

Algunos medios por los que se adquiere la infección no se pueden explicar por otras formas de transmisión reconocidas
Estudio retrospectivo de casos y controles muestran una asociación entre la exposición al fómite y la infección
Estudios prospectivos de casos y controles son posibles cuando más de un tipo de fómite similar está implicado
Estudios prospectivos de exposición del fómite a los pacientes muestran una asociación entre la exposición y la infección
La descontaminación del fómite da lugar a la eliminación de la transmisión de la infección.

En nuestro estudio el origen del brote no se llegó a averiguar una vez dado por concluido el segundo brote. No fue si no mediante la monitorización continua de los pacientes de la unidad y el análisis microbiológico de los determinantes de resistencia que se pudo llegar a la conclusión de que debía existir un reservorio ambiental oculto.

En nuestra unidad también se tomaron muestras ambientales (en el 1º brote) ya que el número mayor de colonizados que de infectados, su persistencia en el tiempo (8 meses) y el hecho de que aparecieran varios pulsotipos con el mismo determinante, orientaba a la existencia de un reservorio ambiental (194). De las 61 muestras ambientales tomadas, 9 (14,7%) fueron positivas. En el estudio de Lin R. (193) se tomaron un total de 222 muestras ambientales, 33(14,9%) de las cuales con resultado positivo. En este estudio, parte del material de la unidad como las sondas nasogástricas y una incubadora se consideraron como posibles causas del origen del brote, con la participación de las manos del personal sanitario

en la diseminación. Este hecho contrasta con lo recogido en la guía del CDC (210) donde se afirma que, la presencia de patógenos en el medio ambiente durante un brote no establece su implicación en el brote como fuente del mismo sino que la transmisión de esos patógenos se puede producir desde el huésped a esa zona del ambiente por medios indirectos. De este modo el medio ambiente sería considerado uno de los muchos potenciales reservorios transitorios del patógeno, pero no obligatoriamente la fuente del brote.

La asociación de reservorios acuáticos en desagües con el mantenimiento en el tiempo de casos colonizados o infectados como ocurrió en nuestra unidad, ha sido descrita en la literatura. Muestras positivas en el desagüe se observaron en trabajos como el de Pessoa-Silva en Brasil (194) al estudiar un brote de infección nosocomial producido en la UCIN en el período comprendido desde Agosto de 1997 a Mayo de 1999. El aislamiento del desagüe se produjo en Marzo de 1999 e hizo que se modificara la limpieza de grifos y lavabos. Coincidiendo con estos cambios realizados se controló el brote, aunque no se pudo llegar a concluir que ese fuera el origen del mismo al pertenecer el aislado del desagüe a una especie distinta de KPBLEE de la que originó el brote. Se piensa que el desagüe fuese otro sitio más contaminado que actuó como reservorio y como vector en la transmisión.

El mal uso de los lavabos de uno de los boxes fue la fuente del brote que se detalla en el trabajo realizado por Starlander et al (212) sobre un brote de infección nosocomial por KPBLEE en una unidad de neurocirugía de adultos de Suecia.

Otro hecho frecuente es que en la mayoría de los trabajos revisados la metodología de la toma de muestra no suele estar detallada en la descripción de los brotes. En los trabajos señalados en la **tabla 14**, se indica el tiempo de duración de los brotes. La mayoría ocurren

## DISCUSIÓN

en los meses de verano o a final de año. Se observa en todos ellos un mayor número de colonizados que de infectados, lo que pone de manifiesto la rápida propagación de estos gérmenes. En tan solo uno de los brotes recogidos, las muestras pertenecientes a un trabajador resultaron positivas. En todos los brotes el agente causal fue KPBLEE. A pesar de los argumentos del CDC, muestras del ambiente se tomaron en la mayoría de los brotes, incluyendo al personal sanitario en tres de los brotes y en uno de ellos también a las madres de los RN. En ninguno de ellos se especifica como se llevó a cabo la toma de muestras.

**Tabla 14.** Resumen de varios brotes analizando el número de RN afectados, su duración, el germen responsable y la toma de muestras.

ESTUDIO	Nº DE RN AFECTADOS	DURACIÓN DEL BROTE (meses)	MICROORGANISMO AISLADO	MUESTRAS TOMADAS
Rettedal et al (190)	RN: 57 colonizados + 1 infectado	5	<i>K. pneumoniae</i> productora de CTX-M-15	Respiradores, fonendos, encimeras lavabos, grifos, teléfonos, ordenadores, pesos, baños, incubadoras, aparato de otoemisiones, chupetes, mesa de reanimación, zona de preparación de biberones fortificadores de leche materna, sacaleches, recipientes con agua azucarada.
Cassettari et al (191)	RN: 7 infectados + 29 colonizados+ 1 trabajador	4	<i>K. pneumoniae</i>	Manos trabajadores con lesiones (hisopos)
Mavroidi et al (189)	RN: 13 infectados +12 colonizados	10	<i>K. pneumoniae</i> productora de SHV-5	Manos del personal Medio ambiente (no especifica que muestras)
Sumer et al (205)	1º brote: 3 infectados 2º brote: 4 infectados + 9 colonizados	1º brote: 2 2º brote: 4	<i>K. pneumoniae</i>	Personal, madres. Incubadoras, biberones, carros de cura, monitores, carpas de oxígeno, bombas de oxígeno, peso, fregaderos, ordenadores.
Rastogi et al (200)	14 infectados	(Se carece de este dato)	<i>K. pneumoniae</i> (subespecie aerógenes)	UCIN: humidificadores, incubadoras, cunas, frigorífico, carro de la comida, grifos, aspiradores, cordón umbilical y manos de los trabajadores. Paritorios: líquido de desinfectar las tijeras para cortar el cordón umbilical, grifos, aspirador, esterilizador y manos de los trabajadores.



## DISCUSIÓN

### 5.3.1.4- Cohorte de pacientes

En un intento por evitar la propagación del brote otra de las medidas adoptadas fue la cohorte de los pacientes en la unidad siempre que fuese posible, manteniendo las medidas de precaución de contacto. Esta medida también se llevó a cabo en otras unidades en situación de brote (68,189,190,192,193,200,205). A pesar de la utilidad en la evolución de los brotes de las cohortes de pacientes, no hay que despreciar las posibles consecuencias que se pueden derivar de esta medida, como así detallan Diekema et al (213). Los autores señalan que, la realización de una vigilancia activa y continua, realizando cohortes de pacientes para ampliar así las precauciones de contacto en el caso de resultados positivos es una intervención que, aparte de ser complicada y requerir muchos recursos, puede dar lugar a una serie de efectos adversos inherentes a las propias medidas de aislamiento. Los autores comentan que por un lado la puesta en marcha de estos sistemas de vigilancia debe estar bien planificada, pues la positividad de los resultados puede derivar en la necesidad de más personal que atienda a los pacientes implicados, de zonas hospitalarias donde poder aislar a aquellos pacientes que así lo precisen así como de la existencia de un laboratorio con los medios apropiados para dar respuesta en número y tiempo a las muestras solicitadas. Por otro lado está la posibilidad de que aparezcan efectos adversos una vez que se aplican las medidas de aislamiento. La puesta en marcha de estas medidas en una serie de unidades especiales como la UCI se asoció (213) con la sensación por parte de los pacientes de que eran menos las veces que el personal sanitario interactuaba con ellos, es decir, recibían menos “visitas” que aquellos pacientes que no estaban bajo estas medidas. Los sentimientos de aislamiento y pérdida de control expresados por los enfermos podrían incrementar los niveles de depresión y ansiedad en determinados pacientes. No obstante, estos efectos adversos serían raros en una UCIN, donde más que afectar a los RN se podría ver afectado el

estado anímico de los padres al interpretar estas medidas de aislamiento como una menor atención a sus hijos/as.

La presencia de brotes de infección nosocomial ha propiciado el cierre de algunas unidades ante la imposibilidad de controlarlos. Así se observa en el trabajo realizado por Gastmeier et al (192) donde comparan los brotes de IN producidos en las UCINS con los producidos en otras UCIS. De un total de 1561 brotes analizados, 276 ocurrieron en UCINS y un 16,3% de ellas cerraron para poder controlar el brote. El traslado de la "UCIN " a otra estancia del hospital es una medida intermedia, que se llevó a cabo en el trabajo publicado por Rastogi et al (200) sobre un brote de IN por KPBLEE en una UCIN en La India. En otro trabajo realizado por Rettedal et al (190) sobre un brote de IN en una UCIN de Noruega, también se trasladó la "UCIN" a otra zona del hospital. La fumigación de la UCIN originaria se recoge en ambos trabajos. Ninguna de estas medidas fueron necesarias en nuestro caso, si bien el cierre se consideró en algún que otro momento. La causa de plantear el cierre de algunas unidades durante los brotes fue la gravedad de los mismos, con unas tasas de mortalidad importantes, como es el caso del brote de KPBLEE producido en una UCIN de La India antes mencionado, donde la tasa de mortalidad fue del 57% (8/14) (200), principalmente atribuible a no haber realizado cambios en el tratamiento antibiótico empírico de la unidad. Una mortalidad más elevada, cercana al 66% se recoge en otro brote de infección nosocomial con bacteriemia y neumonía por KPBLEE en una UCIN del Hospital de Durando, en Mejico. (214). En nuestro caso, el hecho de que ninguno de los RN infectados/colonizados falleciera fue lo que llevó a mantener la unidad abierta.

## DISCUSIÓN

### **5.3.1.5- Revisión de protocolos para la prevención de infecciones y formación**

Se impartieron sesiones informativas entre los profesionales acerca de las medidas generales sobre el control de infecciones, como se ha visto en brotes sucedidos en otras UCINS. El refuerzo en las medidas necesarias para el control de los brotes se recoge en los trabajos de Cassetari et al (191), en el de Rastogi et al (200) y en la revisión sobre brotes de infección nosocomial en las UICNS que hace Gastmeier (192). En nuestra unidad se revisaron los protocolos de cuidados de las vías centrales, extremándose las medidas de asepsia y retirándolas lo más pronto posible. También se reforzó la higiene de manos, pues se ha descrito que “las manos del personal sanitario” son uno de los principales vehículos asociados a la transmisión de la infección entre los RN durante un brote (120,215-217).

Este refuerzo en las medidas de higiene de manos (68,193,205) es uno de los puntos más importantes. No solo se trata de formar al personal de nuevo en esta técnica o re-educar, también se aconsejan auditorías que aseguren que se está alcanzando un cumplimiento mayor del (180) 95% de esta medida con inmediato feed-back si los resultados no son los esperados. Auditorías sobre la realización del lavado de manos se llevaron a cabo en nuestra unidad. En la revisión realizada por Williams et al (68) sobre los brotes de IN ocurridos en Inglaterra en el período entre Enero de 2010 y Febrero de 2011, en 4 de los 10 brotes analizados se llevó a cabo una auditoría del lavado de manos. El lavado de manos es la llave para prevenir la transmisión además es esencial que todo el personal lleve a cabo una adecuada higiene de manos siempre y no solo durante el brote. Para ello son necesarios programas de educación sobre buenas prácticas en la higiene de manos que sean efectivos y auditables (218,219). La transmisión a través de las manos del personal se pensó que ocurrió en 6 de los 10 brotes analizados por Williams et al (68).

El incluir el uso de gel alcohólico en la unidad para el lavado de manos fue una medida introducida en nuestra unidad a raíz del 2º brote. Esta medida sería continuada posteriormente con la sustitución de este gel por solución hidroalcohólica. Esta medida también ha sido empleada en otros brotes como el estudiado por Cassetari et al en una unidad de cuidados intermedios en Brasil (191). El uso de gel hidroalcohólico, además de facilitar el cumplimiento del lavado de manos al ser más rápido su uso y menos irritativo, ha disminuido el número de infecciones nosocomiales, como se recoge en el estudio de Pitt et al (220). El impacto que supone en el lavado de manos el uso de soluciones de alcohol se traduce en una mejora en el cumplimiento de esta medida pasando de un 48% de cumplimiento a un 66%. Este aumento en el cumplimiento del lavado de manos se asoció con un descenso significativo en las cifras de infección nosocomial, desde un 16,9% a un 9,9%. En otro trabajo realizado por Hilburn et al (221) se analizan los cambios producidos en las cifras de infección nosocomial tras la introducción para el lavado de manos de estos geles alcohólicos en una unidad de cuidados intensivos de Ohio. El porcentaje de infecciones nosocomiales que se pudieron prevenir fue del 36.1% (unas 27 infecciones) en el período de 10 meses en los que se usó el gel. En el análisis que Brown et al (222) realizan en una UCIN de Rusia durante los meses de Enero-Junio de 2000 vigilan, entre otros aspectos, el cumplimiento del lavado de manos y la incidencia de infección nosocomial. Los autores recogen un descenso en la incidencia de infección nosocomial por *K. pneumoniae*, pasando del 21,5 por 1000 pacientes/día al 3,2. A partir del mes de Febrero se había empezado a usar el alcohol para el lavado de manos.

#### **5.3.1.6- Cambios en la terapia antibiótica empírica de la unidad**

## DISCUSIÓN

Cambios en el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones tardías se llevaron a cabo tras detectar los primeros casos. La importancia de esta medida se recoge en el trabajo de un grupo de Ajmer, India, (200) donde se estudió un brote por KPBLEE ocurrido en la UCIN. En esta unidad no existía sistema de vigilancia epidemiológica, por lo que al inicio del brote, los antibióticos usados empíricamente ante la sospecha de infección nosocomial no se modificaron, presentando por tanto escasa actividad frente a los gérmenes multiresistentes que estaban causando el brote. Debido al uso de un tratamiento inadecuado (para tratar a los patógenos responsables del brote) 4 RN fallecieron. Una vez que se puso de manifiesto la existencia del brote de IN se objetivó la necesidad de prescribir una terapia antibiótica empírica que cubriese a los gérmenes Gram negativos causantes del brote. El antibiótico usado fue Imipenem. Este cambio ayudó a superar con éxito la infección en otros 6 RN. Cambios en el tratamiento antibiótico empírico de la IN, dejándose de prescribir las cefalosporinas de 3ª generación, se llevó a cabo también en el brote estudiado por Pessoa-Silva et al (194) ocurrido de Agosto de 1997 a Mayo de 1999 en una UCIN de Brasil. Otro ejemplo de este cambio en la terapia antibiótica empírica de las IN durante los brotes aparece en el trabajo de Mavrodi et al (198). Ante la sospecha de IN durante el brote que se produce en los meses de Marzo-Diciembre de 2002 en una UCIN de Grecia se restringió el uso de cefalosporinas de 3ª generación. El antibiótico elegido fue Imipenem.

La importancia del cambio precoz en el tratamiento antibiótico también es recogida por Simon et al (223). En este trabajo los autores afirman la importancia de la elección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado, sobre todo en los RN colonizados. Aseguran que si la elección del antibiótico no está guiada por los resultados de las muestras de los RN colonizados, la evolución del proceso infeccioso se puede complicar o incluso llevar al

paciente al exitus. Es más, concluyen que incluso un retraso de 2-3 días pudiera ser la principal razón para una evolución desfavorable del RN, con una estancia más prolongada, peores resultados en el desarrollo neurológico y una mayor mortalidad relacionada con la infección por gérmenes multiresistentes.

#### **5.3.1.7- Protocolos de limpieza de superficies**

Tras observar la fuerte colonización ambiental inicial tras el primer brote en nuestra unidad se instauró un protocolo de limpiezas terminales (limpiezas periódicas y exhaustivas de la misma). La utilidad de estas limpiezas se recoge en otros trabajos (68) como el de Williams et al, donde al analizar 10 brotes de IN en las UCINS observan que en todos ellos se refuerza la limpieza en las unidades. El nivel de contaminación ambiental se reduce con una adecuada limpieza y esto hace que disminuya el riesgo de transmisión e infección (224-226). Es esencial por tanto la existencia de fuertes protocolos sobre limpieza y descontaminación del medio.

El uso individual del material en la unidad fue otro de los cambios introducidos durante el 2º brote, ante el temor de un reservorio ambiental. Aquel que no fue posible individualizar (equipo portátil de radiografía por ejemplo) se siguió usando siguiendo las recomendaciones de limpieza tras cada uso (180). La misma recomendación en cuanto al uso individual del material se recoge en el trabajo de Cassetari (191).

En nuestra unidad, se pasó del aseo diario de los RN en los senos de los lavabos a hacerlo de forma individual, cada uno en su incubadora, en un intento por disminuir las posibilidades de colonización entre los pacientes evitando zonas comunes.

## DISCUSIÓN

### **5.3.1.8- Dotación de la unidad con personal suficiente para evitar la sobrecarga de trabajo y de espacio adecuado**

La presencia de brotes de infección nosocomial ocurre en ocasiones en los períodos de vacaciones en los que el personal de la unidad no es el habitual. Un hecho reseñable es que muchos de los brotes que aparecen en la literatura ocurren en épocas de verano o vacaciones de Navidad (189,205). La existencia de un personal insuficiente puede llevar a una falta total o parcial de cumplimiento de las buenas prácticas en el lavado de manos, pudiendo dar lugar a un brote de IN y/o favorecer su propagación. En nuestra unidad el segundo brote ocurre en un momento de gran carga de trabajo, con parte del personal nuevo, debido a permisos vacacionales, poniendo de manifiesto la importancia del aumento de trabajo y la presencia de personal distinto al habitual en la aparición de los brotes, como se recoge en la literatura. En la revisión realizada por Williams et al (68) sobre brotes de IN en UICNS en Inglaterra, en 2 de los 10 brotes estudiados la causa fue la falta de personal que llevó a una disminución en el lavado de manos y en la práctica de las medidas de control de infecciones por la carga de trabajo existente. En otro brote de IN en una UCIN de Turquía estudiado por Sumer et al (205) se observó que debido a la falta de personal no se seguían las normas sobre la higiene de manos en el cuidado de los pacientes, no cambiándose los guantes entre un procedimiento y otro en el mismo paciente e incluso, después del cambio de pañal, el personal sanitario posicionaba a los RN en sus incubadoras sujetándolos por las axilas con los mismo guantes con los que habían realizado el cambio de pañal. Tras estas observaciones se barajó como origen del brote un fallo en la higiene de manos y cuidado de los pacientes por parte de los profesionales sanitarios, provocado por un número menor de profesionales en relación a los RN ingresados en la unidad. Una vez detectado esta insuficiente ratio enfermero/a-paciente como factor causal y favorecedor de la expansión

del brote se aumento el número de personal para optimizar dicha ratio. En el brote estudiado por Mavroidi et al (189) ocurrido en una UCIN de Grecia en el período de Marzo a Diciembre de 2012, un repunte del brote ocurrió en los meses de Julio y Agosto del 2012, cuando la carga de trabajo era mayor y la relación enfermero/a-RN menor. Por lo que una de nuestras prioridades en este segundo brote fue una política de personal que garantizase un número suficiente de enfermeros/as cualificados/as.

Junto con la carga de trabajo, otro aspecto a considerar es el seguimiento de las recomendaciones de los estándares sobre espacios en las UCINS (227). Según se recoge en la guía desarrollada por el Department of Health, England Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection Working Group en el año el 2012, el espacio entre incubadoras debería ser suficiente para que puedan estar los padres, el monitor y el equipo de ventilación y otros dispositivos, cuando sea necesario, así como también tener cabida para que el personal sanitario pueda realizar procedimientos estériles a pie de incubadora. Además, no debería haber acúmulo de aparatos y dispositivos en las UCINS, habilitándose zonas especiales para su almacenamiento y limpieza.

#### **5.3.1.9- Creación de un grupo de control multidisciplinar**

Durante el 2º brote se constituyó un grupo de trabajo específico multidisciplinar, implicando a la dirección del Hospital. La creación de este tipo de grupos es parte esencial en el control de los brotes como se recoge en distintos estudios (68,190). Un aspecto fundamental de este grupo y que ayuda en el control del brote, pues incide directamente en el personal implicado en el cuidado de los RN, es realizar sesiones informativas a todo el

## DISCUSIÓN

personal sobre la evolución del brote, así como dar información a los padres de los niños ingresados, especialmente de los infectados/colonizados (180).

La comunicación dentro del equipo es fundamental, pues su falta puede hacer que se retrase la puesta en marcha de medidas necesarias para el control del brote, como sucedió en la revisión realizada por Williams et al (68) sobre 10 brotes de IN. En uno de ellos producido por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente se retrasaron las medidas a aplicar por esta falta de entendimiento entre los distintos integrantes del equipo.

En el estudio de los brotes, cobra un papel muy importante el análisis molecular de los mismos (179,184,185), ya que proporciona una guía fundamental para identificar la fuente del brote e investigar las posibles causas de propagación de la infección, así como también, puede ayudar a identificar similitudes genéticas entre los microorganismos aislados que pueden apoyar la toma de determinadas medidas para prevenir la extensión de un brote.

La existencia del primer brote en nuestra unidad hizo que todo el personal fuese consciente de la importancia que tuvieron, en el control del mismo, todas las medidas implantadas y toda la formación recibida así como la necesidad de ejecutar los distintos protocolos de limpieza, según la situación de la unidad. A pesar de todo ello, se produce un segundo brote, lo que puso de manifiesto la necesidad de instaurar nuevas medidas para el control de este tipo de infecciones (creación de equipo multidisciplinar, valoración de la optimización de la ratio enfermero/a-RN..) además de la importancia de reforzar las ya existentes.

La presencia de un brote de infección nosocomial en una unidad neonatal exige una modificación de las rutinas de trabajo de la misma, así como un refuerzo y entrenamiento de otras, olvidadas en algunas ocasiones, en las que la carga de trabajo o la escasa cualificación del personal sanitario no ayuda a su realización. A veces ha motivado el cierre de la misma para poder controlarlo, en otras se ha tenido que limitar el número de camas disponibles y bloquear la transferencia de pacientes a aquellas unidades que son centro de referencia. También el personal ocasionalmente ha visto cambiada su distribución de trabajo, para poder llevar a cabo el aislamiento y cohorte de los pacientes colonizados/infectados.



# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

### 6-CONCLUSIONES

6.1- Se observan cambios con el paso de los años en el espectro bacteriano causante de las infecciones, tanto precoces como tardías en nuestra unidad neonatal. En los años 1980-2001 los principales agentes etiológicos son los Gram positivos, con *Staphylococcus* sp. como principal agente etiológico de las infecciones en general. Posteriormente durante los años 2003-2006 se observa un aumento progresivo de los Gram negativos hasta el año 2007, cuando empiezan a descender a favor de los Gram positivos.

6.2- Los microorganismos causantes de infecciones precoces que destacan dentro de cada grupo en el período 2003-2013 son: *Streptococcus agalactie* (SGB) y *E.coli*. En las infecciones tardías destacan *Staphylococcus* sp. y *Enterococcus* sp. como principales agentes etiológicos.

6.3- En nuestra unidad no observamos descenso en la incidencia de infecciones por SGB tras la implantación del protocolo de profilaxis frente a este germen. Debido a este hallazgo sería preciso realizar más estudios en nuestra área que pudiesen explicar porqué en nuestra unidad no se ha producido un descenso en este número de infecciones, tras la aplicación del protocolo de profilaxis frente a la infección por SGB. Así mismo, sería también interesante combinar el análisis de la rentabilidad de la autotoma en nuestra área con el grado de implantación del protocolo.

6.4- La implantación del protocolo de prevención de la infección frente al SGB no ha supuesto un aumento de las infecciones precoces por *E.coli*.

6.5- Las cifras mayores de infecciones nosocomiales en recién nacidos menores de 1,500 gr. en los años 2003-2013 con respecto a períodos anteriores (1980-2002) se explicaría por las mejoras en la asistencia perinatal en los últimos años y en los cuidados postnatales que han permitido la supervivencia de pacientes

cada vez más próximos a los límites de la viabilidad, con un sistema inmune extremadamente inmaduro, con una morbilidad importante, lo que suele hacer que precisen dispositivos vasculares, terapias antibióticas prolongadas y repetidas, nutrición parenteral..etc, principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones.

6.6- Debido a la ecología bacteriana observada en nuestra unidad, el tratamiento antibiótico empírico más adecuado para las infecciones precoces es la asociación de un beta-lactámico con un aminoglucósido. En nuestra unidad la asociación elegida es ampicilina y gentamicina, por su sinergismo y seguridad.

6.7- En el tratamiento de las infecciones tardías, según nuestros resultados, la recomendación sería un antibiótico que cubra a los *Staphylococcus coagulasa negativa* y Gram negativos. La asociación utilizada es vancomicina y cefotaxima.

6.8- Tras analizar los datos, se puede afirmar que los 2 brotes por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa producidos en la unidad no han supuesto un aumento en la incidencia de infección nosocomial total aunque sí han modificado la prevalencia de Gram negativos durante los mismos. Tanto en el primero como en el segundo, predominaron las infecciones por Gram negativos, con *K. pneumoniae* como principal agente etiológico. Con los datos recogidos no se puede precisar que los cambios cíclicos observados en el espectro bacteriano en el período estudiado, se hayan debido a la existencia de estos brotes.

6.9- El análisis de los dos brotes de infección nosocomial y los episodios posteriores producidos en nuestra unidad, muestran que la vigilancia periódica activa en las unidades neonatales facilita el control de los mismos.

## CONCLUSIONES

6.10- En situaciones de permanencia de un agente nosocomial durante largos períodos de tiempo, nuestro estudio sugiere que se deben investigar reservorios ambientales ocultos.



## BIBLIOGRAFÍA

**7-BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn. *Curr Res Anaesth* 1953;32:260-267.
- (2) Del Moral T, Bancalari E. Evolución de la actitud frente al recién nacido prematuro. *Bol Pediatr* 2010;50(SUPL 1):39-42.
- (3) Blondel B, Bréart G, Du Mazaubrun C. Enquête nationale périnatale, 1995: rapport de fin d'étude. : Inserm; 1995.
- (4) Doménech E. Asistencia perinatal de los embarazos múltiples: ¿ situación de emergencia o catástrofe?. *Anales españoles de pediatría* 1998;48(2):150-151.
- (5) Doménech E. Avances en neonatología. *Anales españoles de pediatría* 1999;51(1):97-106.
- (6) Schbnkein S, Coney M. Infant Incubators. *The Lancet* 1897;150(3864):744.
- (7) Avery ME, Richardson D. Historia y epidemiología. *Tratado de Neonatología de Avery*. Séptima edición. Harcourt. Madrid 2000:1-12.
- (8) Harrison H. The principles for family-centered neonatal care. *Pediatrics* 1993 Nov;92(5):643-650.
- (9) Silva GA, Segura J, Rojo JAD. Terminología y Traducción. *Panace* 2000;1(1):1.
- (10) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest Journal* 1992;101(6):1644-1655.

## BIBLIOGRAFÍA

- (11) Balk RA Severe sepsis and septic shock: Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit. Care Clin. 2000; 16:179-192.
- (12) Vincent J. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med 1997;25(2):372-374.
- (13) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive Care Med 2003;29(4):530-538.
- (14) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005 Jan;6(1):2-8.
- (15) Harris CR PR. Septicemia neonatal. Clin Perinatol (Ed. española) 1983; 2: 237-252.
- (16) Gluck L, Wood H, Fousek M. Septicemia neonatal. Pediatr Clin North Am (Ed. Española) 1966; 4: 1131-1148 .
- (17) Wilson D EH. Sepsis del neonato. Pediatr Clin North Am (Ed. Española) 1974; 3: 571-582.
- (18) Marks IM WD. Diagnóstico de infecciones bacterianas en el lactante recién nacido. Clin Perinatol (Ed. española) 1981; 3: 533-554.
- (19) Gerdes J. Método clinicopatológico para diagnóstico de sepsis neonatal Clin Perinatol (Ed. española) 1991; 2: 365-390.

- (20) Moro Serrano M. Mesa redonda sobre Infección bacteriana generalizada del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1992; 36 Sup 49: 174-190.
- (21) Rodríguez Cervilla J, Fraga J, García Riestra C, Fernández Lorenzo J, Martínez Soto I. Sepsis neonatal: Indicadores epidemiológicos en relación con el peso del recién nacido y el tiempo de hospitalización. *An Esp Pediatr* 1998. 48: 401-408.
- (22) Schaffer A. Sepsis de origen desconocido. En Schaffer/Avery *Enfermedades del Recién Nacido*. Salvat Editores. Barcelona 1975: 707-710.
- (23) Dashefsky B, Klein J. Tratamiento de infecciones bacterianas en el lactante recién nacido. *Clin Perinatol (Ed. española)* 1981; 3: 555-573.
- (24) Anderson M, Blumer J. Progresos en la terapia contra la sepsis en niños. *Pediatr Clin North Am (Ed. Española)* 1997; 1: 193-221.
- (25) Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med* 2005 May;6(3 Suppl):S138-45.
- (26) Coto G, López Sastre J, Bousoño C, Álvarez-Berciano F, Crespo M. Patrones de normalidad de proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular y leucograma en el período neonatal. *Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr* 1982;23:11-20.
- (27) Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003 Jan;49(1):60-68.

## BIBLIOGRAFÍA

- (28) Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson L. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta paediatrica* 2000;89(9):1082-1086.
- (29) Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de transmisión vertical. *Anales de pediatría*: Elsevier 2006; 64: 341-348.
- (30) Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001 Jun;47(6):1016-1022.
- (31) GrupoCastrillo. [www.seneonatal.es/Comisionesygruposdetrabajo/GrupoCastrillo/tabid/75/Default.aspx](http://www.seneonatal.es/Comisionesygruposdetrabajo/GrupoCastrillo/tabid/75/Default.aspx).
- (32) Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979; 95: 89-98.
- (33) Sastre J, Cotallo G, Colomer BF. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000;28(4):309-315.
- (34) Salcedo Abizanda S. Epidemiología y fisiopatología de la infección perinatal de transmisión vertical. XVIII Congreso de Medicina Perinatal 2008. [www.seneonatal.es/portals/0/01-07ponenciaspdf](http://www.seneonatal.es/portals/0/01-07ponenciaspdf).
- (35) Reflexiones en torno a la infección en el recién nacido. *Anales de Pediatría*: Elsevier Doyma; 2002;56:493-496.
- (36) De la Rosa M, Cabero L, Andreu A, Rao G. Prevention of group B streptococcal neonatal

disease. A plea for a European consensus. Clin Microb Infect 2001; 7:25-7.

(37) López Sastre J, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión vertical. Bol Soc Ast Cant Cast León de Pediatría 1999; 39 :3-11.

(38) Salcedo Abizanda S, Omeñaca Teres F, Cabero Roura L, Figueras Aloy J. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo betahemolítico del grupo B). Memoria SEN 2000-2001; 58-63.

(39) Andreu Dominguez A, Salcedo Abizanda S. Evaluación de tres técnicas rápidas para la detección intraparto del estreptococo del grupo B. An Esp Pediatr 1997; 46: 378-382.

(40) Bosh J, Pericot A, Amoros M, Ros R. Endometritis puerperal: estudio de 52 casos con diagnóstico microbiológico y clínico. Enferm Infec Microbiol Clin 1995; 13: 203-208.

(41) Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus). En: Mandell G. L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious disease, 5ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2000; 2156-2167.

(42) Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal Group B Streptococci colonization. J Infect Dis 1999; 179: 1410-1415.

(43) Cole FS. Bacterial infections of the newborn. Taeusch HW, Ballard RA. Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Toronto: WB Saunders Co 1998:490-508.

(44) Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y. Infectious diseases of the fetus and newborn. Infectious disease of the fetus and newborn 2001;12:643-681.

(45) Evolución de la incidencia de la enfermedad perinatal por EGB en 10 hospitales del área

## BIBLIOGRAFÍA

de Barcelona. Grupo de microbiólogos para la prevención de enfermedades perinatales del área de Barcelona.

(46) Miranda JA, Moltó L. Incidencia de sepsis por EGB en HU Virgen de las Nieves (Granada) en el período 1985-2000. Estado actual de la prevención de sepsis neonatal precoz por EGB. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. 2001.

(47) Cueto M, Sánchez MJ, Moltó L, Miranda JA, Herruzo AJ, De la Rosa M. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococci disease. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 810-812.

(48) Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294(14):753-756.

(49) Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *Morbidity and Mortality. Weekly Report* 1996; 45 (RR7): 1-24.

(50) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. *Prog Obstet Gynecol* 1998; 41: 431-435.

(51) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 2: 417-23.

(52) Alós Cortés JI, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso

SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012.

(53) Graham PL, 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Feb;25(2):113-117.

(54) López Sastre J, Coto Cotallo G, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del recién nacido. *Saned* 1994;123:169.

(55) Franz A, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatrica* 2001;90(9):1025-1032.

(56) Fernández Colomer B, López Sastre J, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Ibañez Fernández A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neonatología* 2008: 189-206.

(57) Ohlin A, Björkquist M, Montgomery SM, Schollin J. Clinical signs and CPR values associated with blood culture results in neonates evaluated for suspected sepsis. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 1635-40.

(58) López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. "Grupo de Hospitales Castrillo". Infecciones bacterianas de transmisión vertical. Libro *Avances y Revisiones sobre Medicina Neonatal y del Desarrollo*. Oviedo, 2001: 133-150.

(59) Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *American Journal of Diseases of Children* 1981;135(2):140-144.

(60) Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal

## BIBLIOGRAFÍA

sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(11):819-890.

(61) López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Sepsis de transmisión vertical. *Esp Pediatr* 1997; (supl 97): 63-66.

(62) López Sastre J, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the " Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002;30(2):149-157.

(63) Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *Anales de Pediatría: Elsevier Doyma*; 2006.

(64) Fernández Colomer B, Costa Romero, M. Sepsis neonatal vertical y nosocomial. Meningitis neonatal. Experto Universitario en asistencia al RN a término. Módulo 13.

(65) 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 Sep;98(3 Pt 1):357-361.

(66) Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):17-21.

(67) Rodríguez-Baño J, Pascual A. Microorganismos multiresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(9): 505-6.

(68) Williams K, Hopkins S, Turbitt D, Seng C, Cookson B, Patel B, et al. Survey of neonatal unit outbreaks in North London: identifying causes and risk factors. *J Hosp Infect* 2014;88(3):149-155.

- (69) Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26(2):S175-S177.
- (70) Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006 May 18;6:16.
- (71) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102(4):e41-e41.
- (72) Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J* 2008 Mar;49(3):204-208.
- (73) Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37(2):421-438.
- (74) Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Jun;21(3):223-227.
- (75) Coto Cotallo GD, Ibáñez Fernández MA. Protocolos de Neonatología. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Boletín de pediatría* 2006.
- (76) Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr* 2010 Dec 8;10:89-2431-10-89.
- (77) Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of

## BIBLIOGRAFÍA

procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998 Mar;26(3):664-672.

(78) Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* .2010; 97: 165-74.

(79) Llorente E, Prieto B, Cardo L, Avello N, Alvarez FV. Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2007;45(11):1531.

(80) De la Serna Martínez M, Dorronsoro Martín I, Pérez Rodríguez J. Sepsis neonatal. En: Guerrero Fernández J., Ruiz Domínguez J.D., Menéndez Suso J.J., Barrios Tascón A., editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. 5ª edición. Madrid: Publimed; 2009. P. 1153-60.

(81) Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1(1).

(82) Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3.

(83) Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003;111(Supplement E1):e519-e533.

(84) Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, Sheehan MB, Charsha DS, LaCorte M, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial

bacteremia. *Pediatrics* 2003;111(Supplement E1):e504-e518.

(85) Tucker J, Parry G, McCabe C, Nicolson P, Tarnow-Mordi W. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *The Lancet* 2002.

(86) Estudio prospectivo sobre catéteres epicutáneos en neonatos. Grupo de Hospitales Castrillo. *Anales de Pediatría: Elsevier* 2000; 53:138-147.

(87) Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect* 2007;65(4):319-325.

(88) Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *Br J Nutr* 2002;88(S1):s51-s57.

(89) Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Arma M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138(3):361-365.

(90) Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, et al. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 2013;30(02):081-088.

(91) Ausina V, Moreno S. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Médica Panamericana; 2005. ISBN84-7903-921-3.

(92) Abrham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicilin.1940. *Rev Infect Dis* 1988 Jul-Aug;10(4):677-678.

## BIBLIOGRAFÍA

- (93) Richmond MH, Sykes RB. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microb Physiol* 1973;9:31-88.
- (94) Sykes RB, Matthew M. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1976 Jun;2(2):115-157.
- (95) Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980 May 16;289(1036):321-331.
- (96) Bush K. Classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Mar;33(3):259-263.
- (97) Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Mar;33(3):264-270.
- (98) Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, and 4. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Mar;33(3):271-276.
- (99) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Jan;48(1):1-14.
- (100) Karisik E, Ellington MJ, Pike R, Warren RE, Livermore DM, Woodford N. Molecular characterization of plasmids encoding CTX-M-15 beta-lactamases from *Escherichia coli* strains in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2006 Sep;58(3):665-668.
- (101) Knothe H, Shah PDP, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofur, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11(6):315-317.
- (102) Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum

beta-lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997 Aug;35(8):2061-2067.

(103) Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011;29(7):524-534.

(104) Baquero F, Reguera J, Ojeda M, Cantón R, Martínez J, Martínez-Beltrán J. *Escherichia coli* con resistencia a cefalosporinas de tercera generación codificadas por betalactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. *Rev.Esp.Microbiol.Clin* 1988:581-582.

(105) Fernández-Rodríguez A, Reguera J, Pérez-Díaz J, Picazo J, Baquero F. Primera epidemia española de resistencia plasmídica a cefalosporinas de tercera generación: implicación de SHV-2. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10:456-461.

(106) Sabate M, Miro E, Navarro F, Verges C, Aliaga R, Mirelis B, et al. Beta-lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother* 2002 Jun;49(6):989-997.

(107) Coque TM, Oliver A, Perez-Diaz JC, Baquero F, Canton R. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum beta-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Feb;46(2):500-510.

(108) Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Diaz JC, Ros P, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as

## BIBLIOGRAFÍA

risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):55-60.

(109) Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995 Jul;36 Suppl A:19-34.

(110) Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis* 2004 Jun 15;38(12):1736-1741.

(111) Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):925-934.

(112) Velasco C, Romero L, Martínez JMR, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Analysis of plasmids encoding extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) from *Escherichia coli* isolated from non-hospitalised patients in Seville. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):89-92.

(113) Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006 Jul;44(7):2359-2366.

(114) Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct;14(4):933-51, table of contents.

(115) Philippon A, Arlet G, Lagrange P. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1994;13(1):S17-S29.

- (116) Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):935-937.
- (117) Baquero F, Coque TM, Cantón R. Allodemics. *The Lancet infectious diseases* 2002;2(10):591-592.
- (118) Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Feb;25(2):105-108.
- (119) Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J* 1977 Nov 19;2(6098):1315-1317.
- (120) Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Mar;25(3):210-215.
- (121) Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997;35(1):9-16.
- (122) Córdoba A, Iftimie s, López A, Larrosa S, García A, Pujol I, Ballester F, Castro A. Gestión y caracterización de dos brotes por *Klebsiella pneumoniae* BLEE en una unidad neonatal. [www.revclinesp.es/es/congresos/xxxiv-congreso-nacional-las-sociedad/8/sesion/enfermedades-infecciosas-posters-/841/gestin-y-caracterizacin-de-dos/7693/](http://www.revclinesp.es/es/congresos/xxxiv-congreso-nacional-las-sociedad/8/sesion/enfermedades-infecciosas-posters-/841/gestin-y-caracterizacin-de-dos/7693/).

## BIBLIOGRAFÍA

- (123) Servicios de Pediatría y Medicina Preventiva: juntos resuelven mejor los brotes. *Anales de Pediatría*; 2014.
- (124) Kado CI, Liu ST. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. *J Bacteriol* 1981 Mar;145(3):1365-1373.
- (125) Referencia: Sambrook J, Russell DW. *Molecular Cloning. A laboratory manual*. 3rd ed. Cold Spring Harbor, New York. 2001.)
- (126) Kieser T. Factors affecting the isolation of CCC DNA from *Streptomyces lividans* and *Escherichia coli*. *Plasmid* 1984 Jul;12(1):19-36)
- (127) Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014 Jan;27(1):21-47.
- (128) García del Río M, Lastra G, Lucena J, Martínez Valverde A. Etiología de la sepsis de transmisión vertical. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal 2001.
- (129) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *Mmwr* 1996;45:1-24.
- (130)-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo grupo B. *Prog Obstet Gynecol* 1998; 41: 431-435.
- (131) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 2: 417-23

- (132) Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, Cueto López Md, López Sastre J, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;159-172.
- (133) López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatrica* 2005;94(4):451-457.
- (134) Sastre JL, Colomer BF, Cotallo GDC. Neonatal Sepsis of Vertical Transmision. An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *Early Hum Dev* 2009;85(10):S100.
- (135) Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17(9):1294-1303.
- (136) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347(4):233-239.
- (137) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(11):1-22.
- (138) Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010. : Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
- (139) Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al.

## BIBLIOGRAFÍA

- Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA 2008;299(17):2056-2065.
- (140) Tapia JL, Reichhard C, Saldías R, Isabel M, Abarzúa F, Pérez A, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. Revista chilena de infectología 2007;24(2):111-116.
- (141) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran 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(1):72-80.
- (142) Hicks P, Diaz-Perez MJ. Patient self-collection of group B streptococcal specimens during pregnancy. J Am Board Fam Med 2009 Mar-Apr;22(2):136-140.
- (143) Mercer BM, Taylor MC, Fricke JL, Baselski VS, Sibai BM. The accuracy and patient preference for self-collected group B Streptococcus cultures. Obstet Gynecol 1995;173(4):1325-1328.
- (144) Molnar P, Biringer A, McGeer A, Mclsaac W, and The Mount Sinai GBS Screening Group. Can pregnant women obtain their own specimens for Group B Streptococcus? A comparison of maternal versus physician screening. Family Practice 1997;14: 403-406.
- (145) Trijbels-Smeulders MA, Kollée LA, Adriaanse AH, Kimpen JL, Gerards LJ. Neonatal group B streptococcal infection: incidence and strategies for prevention in Europe. Pediatr Infect Dis J 2004;23(2):172-173.

- (146) Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992 Nov 20;41(6):25-32.
- (147) Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology* 2007;21(3):411-424.
- (148) Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martin JN, Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Obstet Gynecol* 1999;180(6):1345-1348.
- (149) Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *The Lancet infectious diseases* 2003;3(4):201-213.
- (150) Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B *Streptococcus* or ampicillin-resistant organisms. *Obstet Gynecol* 2001;185(4):854-858.
- (151) Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006 Aug;118(2):570-576.
- (152) Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Oct;25(10):939-940.
- (153) Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK,Jr, Clark RH, et al. Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era

## BIBLIOGRAFÍA

of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Mar;32(3):208-212.

(154) Lukacs SL, Schoendorf KC, Schuchat A. Trends in sepsis-related neonatal mortality in the United States, 1985–1998. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):599-603.

(155) 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.

(156) Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19(1):19-35.

(157) López-Sastre J, Fernández-Colomer B. Sepsis en el recién nacido. *An Pediatr Contin* 2005;3(1):18-27.

(158) Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, et al. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2014;86(2):95-99.

(159) Hentschel J, De Veer I, Gastmeier P, Rüden H, Obladen M. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection* 1999;27(4-5):234-238.

(160) Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998 Mar-Apr;18(2):112-115.

(161) García H, Martínez-Muñoz A, Peregrino-Bejarano L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Med Inst Mex Seguro*

Soc 2014;52(Suppl 2):S30-7

(162) Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *The Lancet* 2005;365(9465):1175-1188.

(163) Bhutta ZA, Yusuf K. Early-onset neonatal sepsis in Pakistan: a case control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol* 1997;14(09):577-581.

(164) Bhutta ZA, Costello A, Manandhar D. Effective interventions to reduce neonatal mortality and morbidity from perinatal infection. Improving newborn infant health in developing countries. 2000:289-308.

(165) Fikree F, Bhutta Z, Marsh D. State of the world's newborns: Pakistan. A report from Saving Newborn Lives. Save the Children Federation 2001.

(166) WHO U. Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet* 2004;364:399-401.

(167) Sjahrodji AM. Nosocomial infections in the Neonatal Intensive Care Unit Department of Child Health, Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. *Paediatr Indones* 1990 Jul-Aug;30(7-8):191-197.

(168) Richards C, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 Mar;25(3):221-225.

(169) Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernández J, López I, Dorta E. Incidencia de infecciones en una unidad de cuidados intensivos neonatales: estudio de vigilancia de 6 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(5):307-312.

## BIBLIOGRAFÍA

- (170) Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ÊR, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007;35(3):183-189.
- (171) Nataro JP, Corcoran L, Zirin S, Swink S, Taichman N, Goin J, et al. Prospective analysis of coagulase-negative staphylococcal infection in hospitalized infants. *J Pediatr* 1994;125(5):798-804.
- (172) Sarvikivi E, Kärki T, Lyytikäinen O. Differences in surveillance definitions for neonatal healthcare-associated laboratory-confirmed bloodstream infection and clinical sepsis. *J Hosp Infect* 2011;77(3):275-277
- (173) Hernández-Orozco HG, González-Saldaña N, Castañeda-Narváez JL, Arzate-Barbosa QP, Saldaña-Maldonado EC, Monroy-Díaz EA, et al. Infecciones nosocomiales en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). *Acta Pediátrica de México* 2006;27(6).
- (174) Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):839-842.
- (175) Aurangzeb B, Hameed A. Neonatal sepsis in hospital-born babies: bacterial isolates and antibiotic susceptibility patterns. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003 Nov;13(11):629-632.
- (176) Waheed M, Laeeq A, Maqbool S. The etiology of neonatal sepsis and patterns of antibiotic resistance. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003 Aug;13(8):449-452.
- (177) Taskin E, Kilic M, Aygun AD, Akarsu S, Kurt AN. Antibiotic resistance of bacterial agents isolated in a neonatal intensive care unit in eastern Turkey. *J Trop Pediatr* 2004 Apr;50(2):124-126.

- (178) Hauth JC, Merenstein GB. Infection control. Guidelines for perinatal Care. 4th ed. Elk Grove Village, Ill. AAP and ACOG; 1997 .p. 251-77.
- (179) Moore D. Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care units. Hospital epidemiology and infection control 1996;3:851-883.
- (180) Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013 Nov;98(6):F549-53.
- (181) González R, Carolina A, Gil F, Solórzano M, Cruz J, Puig J, et al. Brote por Klebsiella pneumoniae multiresistente y productora de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido en una unidad de alto riesgo neonatal. Revista chilena de infectología 2011;28(1):28-34.
- (182) Calderas Z, Nieves B, Araque M, Torres A, Mosqueda N. Klebsiella pneumoniae productora de  $\beta$ LEE como agente etiológico de septicemia en una unidad de cuidados intensivos. Resumen de las XXVI Jornadas Venezolanas de Microbiología Dr. José Esparza "Infecciones Emergentes". Valencia 1999:33.
- (183) Barrera D, Sua L, Cestari Y. Caracterización de cepas de Klebsiella pneumoniae aisladas de neonatos con infección nosocomial en una unidad de alto riesgo 2004.
- (184) Mayorga DLG, Duarte NH, García F, Monge JA. Brote de infección nosocomial por Escherichia Coli en recién nacidos en Gracias, Lempira. Rev Med Hondur 2011;79(1).
- (185) Ávila González JL. Método práctico para el diagnóstico y control de un brote de infección intrahospitalaria en un servicio de neonatología. Revista Cubana de Salud Pública 2011;37(4):442-451.

## BIBLIOGRAFÍA

- (186) Romano-Mazzotti L, Murguía-Peniche T, Pérez-Robles VM, Santos-Preciado JI, Alcántar-Curiel D, Alpuche-Aranda CM. Brote de bacteriemia nosocomial y colonización por *Serratia marcescens* en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. Boletín médico del Hospital Infantil de México 2007;64(1):9-17.
- (187) Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011 Jan;96(1):F9-F14.
- (188) Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. Seminars in perinatology: Elsevier; 2003.
- (189) Mavroidi A, Liakopoulos A, Gounaris A, Goudesidou M, Gaitana K, Miriagou V, et al. Successful control of a neonatal outbreak caused mainly by ST20 multidrug-resistant SHV-5-producing *Klebsiella pneumoniae*, Greece. BMC pediatrics 2014;14(1):1.
- (190) Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Øymar K. First outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. APMIS 2012;120(8):612-621.
- (191) Cassettari V, Da Silveira I, Dropa M, Lincopan N, Mamizuka E, Matté M, et al. Risk factors for colonisation of newborn infants during an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit. J Hosp Infect 2009;71(4):340-347.
- (192) Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, et al. Outbreaks in neonatal intensive care units—they are not like others. Am J Infect Control

2007;35(3):172-176.

(193) Lin R, Wu B, Xu X, Liu X, Ye H, Ye G. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a neonatal intensive care unit. *World Journal of Pediatrics* 2012;8(3):268-271.

(194) Pessoa-Silva C, Moreira BM, Almeida VC, Flannery B, Lins MA, Sampaio JM, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J Hosp Infect* 2003;53(3):198-206.

(195) Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O, et al. Continuous surveillance to reduce extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* colonization in the neonatal intensive care unit. *Neonatology* 2013;103(2):155-160.

(196) Pascual Á, López-Cerero L. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2007;25(Supl. 2):23-28.

(197) Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016 Aug 1;63(3):310-318.

(198) Adler JL, Shulman JA, Terry PM, Feldman DB, Skaliy P. Nosocomial colonization with kanamycin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, types 2 and 11, in a premature nursery. *J Pediatr* 1970;77(3):376-385.

(199) Coovadia Y, Johnson A, Bhana R, Hutchinson G, George R, Hafferjee I. Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal nursery: the importance of maintenance of infection control policies and procedures in the prevention of outbreaks. *J Hosp Infect*

## BIBLIOGRAFÍA

1992;22(3):197-205.

(200) Rastogi V, Nirwan PS, Jain S, Kapil A. Nosocomial outbreak of septicaemia in neonatal intensive care unit due to extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* showing multiple mechanisms of drug resistance. *Indian J Med Microbiol* 2010 Oct-Dec;28(4):380-384.

(201) McArdle F, Lee R, Gibb A, Walsh T. How much time is needed for hand hygiene in intensive care? A prospective trained observer study of rates of contact between healthcare workers and intensive care patients. *J Hosp Infect* 2006;62(3):304-310.

(202) Banerjee M, Sahu K, Bhattacharya S, Adhya S, Bhowmick P, Chakraborty P. Outbreak of neonatal septicemia with multidrug resistant *Klebsiella Pneumoniae*. *The Indian Journal of Pediatrics* 1993;60(1):25-27.

(203) Boszczowski I, Nicoletti C, Puccini DM, Pinheiro M, Soares RE, Van Der Heijden, Inneke M, et al. Outbreak of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a neonatal intensive care unit related to onychomycosis in a health care worker. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(7):648-650.

(204) Cookson B, Bonten MJ, MacKenzie FM, Skov RL, Verbrugh HA, Tacconelli E. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): screening and decolonisation. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(3):195-201.

(205) Sumer S, Turk Dagi H, Findik D, Arslan U, Aktug Demir N, Ural O, et al. Two outbreaks of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics International* 2014;56(2):222-226.

(206) Litsky BY. Results of bacteriological surveys highlight problem areas in hospitals.

Hospital Management 1966;101:82-8.

(207) Eickhoff TC. Microbiological sampling. Hospitals 1970 Apr 16;44(8):86-87.

(208) American Hospital Association. Statement on microbiologic sampling in the hospital. Hospitals 1974;48:125-126.

(209) Rafferty KM, Pancoast SJ. Bacteriological sampling of telephones and other hospital staff hand-contact objects. Infection Control 1984;5(11):533-535.

(210) Rhame FS. The inanimate environment. Hospital infections. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998:299-324.

(211) Weber DJ, Rutala WA. Environmental issues and nosocomial infections. In: Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections, 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997;491-514.

(212) Starlander G, Melhus Å. Minor outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit due to a contaminated sink. J Hosp Infect 2012;82(2):122-124.

(213) Diekema DJ, Edmond MB. Look before you leap: active surveillance for multidrug-resistant organisms. Clin Infect Dis 2007 Apr 15;44(8):1101-1107.

(214) Martínez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcantar-Curiel D, Gayosso C, Daza C, et al. Outbreak of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by Multiresistant Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* High Impact on Mortality. Infection Control & Hospital Epidemiology 2001;22(11):725-728.

(215) Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

## BIBLIOGRAFÍA

producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 2008;28(10):685-690.

(216) Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005;33(5):268-275.

(217) Dashti AA, Jadaon MM, Gomaa HH, Noronha B, Udo EE. Transmission of a *Klebsiella pneumoniae* clone harbouring genes for CTX-M-15-like and SHV-112 enzymes in a neonatal intensive care unit of a Kuwaiti hospital. *J Med Microbiol* 2010;59(6):687-692.

(218) Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2009;30(07):611-622.

(219) Helder OK, Brug J, Looman CW, van Goudoever JB, Kornelisse RF. The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban neonatal intensive care unit: an intervention study with before and after comparison. *Int J Nurs Stud* 2010;47(10):1245-1252.

(220) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *The Lancet* 2000;356(9238):1307-1312.

(221) Hilburn J, Hammond BS, Fendler EJ, Groziak PA. Use of alcohol hand sanitizer as an infection control strategy in an acute care facility. *Am J Infect Control* 2003;31(2):109-116.

(222) Brown SM, Lubimova AV, Khrustalyeva NM, Shulaeva SV, Tekhova I, Zueva LP, et al. Use of an alcohol-based hand rub and quality improvement interventions to improve hand hygiene in a Russian neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003

Mar;24(3):172-179.

(223) Simon A, Tenenbaum T. Surveillance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in high-risk neonates--does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J* 2013 Apr;32(4):407-409.

(224) Rampling A, Wiseman S, Davis L, Hyett A, Walbridge A, Payne G, et al. Evidence that hospital hygiene is important in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2001;49(2):109-116.

(225) Denton M, Wilcox M, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey P, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56(2):106-110.

(226) Dancer SJ, White LF, Lamb J, Girvan EK, Robertson C. Measuring the effect of enhanced cleaning in a UK hospital: a prospective cross-over study. *BMC medicine* 2009;7(1):1.

(227) García del Río M, Sánchez Luna M, Domenech Martínez E, Izquierdo Macían I, López Herrera I, Losada Martínez A, Perapoch López J. Revisión de los estándares y recomendaciones para el diseño de una unidad de neonatología. *Anales de Pediatría*: Elsevier; 2007.



# ANEXOS

ANEXO 1

# PROTOCOLO DE TRABAJO PARA LA OBTENCIÓN DE SANGRE PARA HEMOCULTIVO EN NEONATOLOGÍA

## HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Elaborado por la UGC de Neonatología y la UGC de Microbiología y Enfermedades Infecciosas

Aprobado por la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica

Versión 01. Noviembre 2013

### 1.- INDICACIONES DE LOS HEMOCULTIVOS

Los hemocultivos deben obtenerse antes de iniciar tratamiento antibiótico, siempre que exista sospecha clínica de infección. Los signos que orientan esta sospecha incluyen fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, deterioro uni o multiorgánico de etiología no aclarada, shock, compromiso hemodinámico de causa desconocida y combinaciones de algunos de ellos.

La extracción de hemocultivos está indicada, asimismo, en niños pequeños con disminución súbita de la vitalidad, ya que estos pacientes pueden no presentar los signos y síntomas típicos de infección.

El cultivo de la sangre debe complementarse con el de otros fluidos como L.C.R., orina, muestras del tracto respiratorio inferior o líquido sinovial en pacientes con sospecha de meningitis, pielonefritis, neumonía o artritis séptica, respectivamente.

### 2.- TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE SANGRE PARA HEMOCULTIVO

#### 2.1.- Asepsia de la piel.

El principal problema para la interpretación correcta de los hemocultivos es su contaminación con la flora microbiana cutánea durante la extracción. Para evitarla debe prepararse antes meticulosamente la piel de la zona de extracción. Después de la palpación de la vena elegida para la punción se limpiará la zona con solución hidroalcohólica de clorhexidina (2%), que se dejará secar durante 30 segundos. Es muy importante dejar secar el antiséptico para que ejerza su acción y evitar tocar con los dedos el lugar de la venopunción.

Con una técnica aséptica correcta, el número de hemocultivos contaminados no debe exceder del 3%.

#### 2.2.- Extracción de la muestra de sangre (venopunción).

Insertar la aguja o dispositivo de extracción en la vena elegida y extraer un volumen mínimo de 1 ml de sangre por extracción.

No debe ponerse algodón u otro material no estéril sobre la aguja en el momento de sacarla de la vena.

Si no se utiliza un dispositivo de extracción para obtener la muestra de sangre, inocular los frascos de hemocultivo rápidamente para evitar la coagulación de la sangre en la jeringa, atravesándolos con la aguja en posición vertical.

#### 2.3.- Número de extracciones.

Se considera una extracción para hemocultivo a la sangre extraída de una única venopunción. Para la documentación de un episodio de bacteriemia o candidemia se requieren 2 extracciones, utilizando siempre lugares diferentes de venopunción. El cultivo de sangre obtenido de una sola extracción tiene una rentabilidad muy baja: se cultiva un bajo volumen de sangre y además, cuando se aíslan microorganismos que son contaminantes frecuentes pero que, en ocasiones, se comportan como patógenos oportunistas (estafilococos coagulasa negativa, estreptococos del grupo viridans, corynebacterias, etc), no permite realizar una valoración adecuada del resultado.

Es imprescindible para conseguir resultados valorables obtener siempre dos tomas (extracciones) de sangre, de un frasco cada una. Sólo es aceptable realizar una única extracción de sangre en neonatos de  $\leq 1$ Kgr de peso.

No se recomiendan extracciones separadas por periodos de tiempo concreto. Generalmente, las dos extracciones se realizan con un intervalo que puede oscilar entre 5 y 30 minutos

aunque, se obtienen similares resultados cuando se extraen los hemocultivos simultáneamente.

#### 2.4.- Volumen de sangre.

De todas las variables que influyen en la rentabilidad del hemocultivo, el volumen de sangre cultivada es la más importante debido al bajo número de microorganismos presentes en la mayoría de las bacteriemias y candidemias. Un porcentaje elevado de bacteriemias pediátricas cursan con inóculos inferiores a 10 UFC/ml, en algunos casos 1 - 5 UFC/ml. Así, un volumen de sangre igual o inferior a 1 ml hace muy improbable que el resultado del hemocultivo sea positivo.

En niños, el volumen de sangre para hemocultivo debe ser siempre proporcional al peso del paciente. Se recomienda cultivar un volumen de sangre aproximadamente del 4% del volumen total de sangre. En neonatos de más de 1Kgr de peso el volumen mínimo de sangre por extracción es de 1, siendo el volumen óptimo de 2 ml.

#### 3.- IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA

Cada frasco de hemocultivo debe ser debidamente identificado con los datos del paciente (etiqueta de identificación y de código de barras de extracción).

Cada hemocultivo debe ir acompañado de un volante o vale de petición correctamente identificado con la etiqueta de identificación del paciente y la etiqueta de código de extracción así como, la identificación del médico que lo solicita y el diagnóstico clínico de sospecha del paciente. En la parte posterior del volante de petición se pegarán las etiquetas de código de barras de los frascos.

#### 4.- TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA

Los frascos junto con el volante de petición deben transportarse al laboratorio inmediatamente.

En horario en que el laboratorio permanece cerrado, los frascos de hemocultivo se incubarán en estufa a 35-37°C (estufa situada en el pasillo del laboratorio de microbiología). Los hemocultivos nunca deben ser refrigerados.

Depositar el volante de petición en el buzón situado junto a la estufa.

#### DOCUMENTO TÉCNICO

##### OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE PARA HEMOCULTIVO

###### 1.- Material necesario

- Frascos de hemocultivo pediátrico (BD BACTEC Peds Plus /F)
- Sistema de extracción vacutainer o jeringas y agujas de punción i.v.
- Algodón o gasa estéril
- Solución hidroalcohólica de clorhexidina 2%
- Guantes estériles

###### 2.- Obtención de la muestra de sangre

Se realizaran 2 extracciones de sangre venosa periférica, de 1 a 2 ml cada una (preferiblemente 2 ml.), y si es posible de diferente localización anatómica, separadas por un intervalo de 5- 30 minutos.

- Verificar la identificación del paciente
- Realizar higiene de manos
- Retirar el tapón externo del frasco
- Localizar por palpación la vena que se va a puncionar. Debe utilizarse una vena distinta para cada extracción
- Desinfectar con clorhexidina (2%) la zona de venopunción, dejándola secar durante 30 segundos
- Se utilizaran guantes estériles. Sin tocar con el dedo la zona desinfectada, extraer de 1 a 2 ml de sangre
- Retirar los guantes
- Agitar suavemente el frasco para que la sangre y el medio de cultivo se mezclen
- Después de un intervalo variable, entre 5 y 30 minutos, realizar la segunda extracción de sangre y proceder como antes
- Identificar los frascos con la etiqueta de código de extracción y anotar en el frasco si se trata de la primera o segunda extracción
- Realizar higiene de manos
- Cumplimentar adecuadamente la hoja de petición. Adherir la etiqueta de código de extracción y las etiquetas de código de barras de los frascos de hemocultivo en los

## ANEXO

c

lugares reseñados en la hoja de petición

· Registrar el procedimiento

3.- Transporte y conservación

· Los frascos de hemocultivo junto con el volante de petición deben enviarse

rápidamente al laboratorio. Hasta su envío, mantener a temperatura ambiente

· En el horario en el que el laboratorio permanece cerrado, indicar al celador que

transporte la muestra que los frascos debe guardarlos en la estufa situada en el pasillo

de microbiología. Nunca conservar en frigorífico. Depositar el volante de petición en el

buzón situado junto a la estufa

Responsables de su elaboración:

· Salud Luna Lagares

· Marina de Cueto López

## ANEXO 2

**REGISTRO DE CASOS DE INFECCIÓN. UNIDAD NEONATAL****FILIACIÓN**

NOMBRE: ..... SEXO: H M  
 NºHª: ..... CAMA: ..... FECHA NACIMIENTO:...../...../.....  
 FECHA DE INGRESO: ...../...../.....  
 PESO al nacer: ≤1000 1001-1500 1501-2500 >2500

**INFECCIÓN DE LOCALIZACION QUIRÚRGICA**

SI NO Fecha: ...../...../..... Detectada en: ingreso / tras alta  
 Tipo: Superficial / Profunda / Órgano-espacio → Localización específica: .....  
 Etiología: .....

**FACTORES DE RIESGO QUIRÚRGICOS**

Intervención: SI NO Fecha: ...../...../.....  
 Procedimiento: ..... Código CIE (no rellenar): .....  
 Duración: .....minutos Indicación: urgente/electiva  
 Grado contaminación de la herida: Limpia Limpia-contaminada Contaminada Sucia  
 ASA: 1 2 3 4 5 NNIS (no rellenar): 0 1 2 3  
 Procedimiento endoscópico SI NO Profilaxis antibiótica SI NO  
 Quirófano: ..... Cirujano:.....  
 Reintervención: SI NO nº de veces:.....

**INFECCION URINARIA**

SI NO Fecha: ...../...../.....  
 Tipo: Sintomática / Bacteriuria asintomática / Otras infecciones del tracto urinario  
 Sonda uretral SI NO Fecha de colocación:...../...../.....  
 Otra instrumentación urinaria: SI NO  
 Etiología: .....

**NEUMONIA**

SI NO Fecha: ...../...../.....  
 Ventilación mecánica SI NO Fecha de inicio:...../...../.....  
 Etiología: .....

**BACTERIEMIA PRIMARIA**

SI NO Fecha: ...../...../..... PRECOZ TARDIA  
 Catéter venoso: periférico / umbilical / epicraneal. Fecha de colocación:...../...../.....  
 Etiología: .....

**OTRAS INFECCIONES**

SI NO Fecha: ...../...../.....  
 Tipo: .....  
 Procedimiento invasivo relacionado: SI NO .....Fecha coloc ...../...../.....

**PRONOSTICO Y ALTA**

Bacteriemia secundaria SI NO Exitus SI (relacionado/ no relacionado) NO  
 Fecha alta: ...../...../..... GDR (no rellenar): .....

