

Curso 2009/10
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/4
I.S.B.N.: 978-84-7756-932-9

M^a. BEATRIZ CASTRO HERNÁNDEZ

**Epidemiología de las bacteriemias por bacilos
gram negativos en la unidad de cuidados intensivos
neonatal del Hospital Universitario de Canarias**

Directores

**ANTONIO SIERRA LÓPEZ
PEDRO A. FUSTER JORGE
M^a. ISABEL MONTESINOS HERNÁNDEZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que de alguna forma contribuyen en la elaboración de mi trabajo, y por eso, a todas ellas quiero darles las gracias.

A los directores de esta tesis, Prof. Dr. Antonio Sierra López, Dr. Pedro A. Fuster Jorge y la Dra. M^a Isabel Montesinos Hernández, por confiar en mí y por su indiscutible contribución. A ellos mi especial agradecimiento.

A mis compañeros del Departamento de Microbiología y de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Canarias, por su importante contribución y por su amistad.

A los compañeros del Departamento de Pediatría y Neonatología del Hospital Universitario de Canarias, por su importante aportación de datos.

A el Dr. José Ignacio Martín Mederos del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias, por los datos aportados para la realización de este estudio.

A los profesores del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, por su interés en mi trabajo y sus ánimos.

A Don Alejandro Jiménez Sosa de la Fundación Canaria Rafael Clavijo para la investigación biomédica por su colaboración en el análisis estadístico.

A los compañeros de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias por su disponibilidad y por su ayuda en mis comienzos.

Y por último, mi más profundo agradecimiento a toda mi familia por confiar en mí, apoyarme y ayudarme constantemente en mi caminar, por animarme y sobre todo por quererme.

A todos mi más sincero agradecimiento.

INDICE	Página
I. Introducción y Objetivos.....	1
II. Revisión y antecedentes.....	4
II.1.Unidades de cuidados intensivos neonatales: antecedentes históricos y estado actual.....	5
II.2.Epidemiología de las infecciones de las UCIN.....	22
II.3.Factores de riesgo de las infecciones adquiridas en el hospital.....	32
II.4.Agentes causales.....	43
II.5.Síndromes clínicos.....	51
II.6.Prevenición de las infecciones adquiridas en el hospital.....	58
II.7.Identificación y control de un brote.....	69
III. Material y métodos.....	75
III.1.Datos demográficos y clínicos.....	76
III.2.Procesamiento de muestras, identificación y antibiograma.....	77
III.3.Tipificación molecular: Macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE).....	78
III.3.1.Extracción de ADN: preparación de insertos y lisis celular.....	78
III.3.2.Lavado de los insertos.....	80
III.3.3.Macrorrestricción.....	81
III.3.4.Elaboración del gel de azarosa.....	82
III.3.5.Electroforesis en campo pulsante.....	82
III.3.6.Tinción y visualización.....	83
III.3.7.Análisis de las imágenes obtenidas.....	83

III.4. Estudio microbiológico ambiental y de colonización.....	85
III.5. Composición y preparación de las soluciones y medios.....	86
III.6. Análisis estadístico.....	89
IV. Resultados.....	90
IV.1. Características demográficas de los pacientes en el periodo 2001-2005.....	91
IV.2. Pacientes ingresados en la UCIN y UCMN con hemocultivos positivos.....	101
IV.3. Bacteriemias por Enterobacterias (<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Klebsiella spp.</i>).....	107
IV.3.1. Bacteriemias por Enterobacterias de origen comunitario.....	108
IV.3.2. Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.....	11
9	
IV.4. Estudio del brote epidémico por <i>E. cloacae</i> en la UCIN y UCMN.....	171
IV.5. Estudio biología molecular.....	178
V. Discusión.....	185
V.1. Población neonatal del periodo 2001-2005.....	186
V.2. Bacteriemias en la UCIN y UCMN.....	188
V.2.1. Bacteriemias por microorganismos grampositivos.....	191
V.2.2. Bacteriemias por microorganismos gramnegativos.....	192
V.2.3. Candidemias.....	193

V.3.Bacteriemias en UCIN y UCMN por <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	194
V.3.1.Bacteriemias comunitarias.....	194
V.3.2.Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.....	196
V.4.Estudio de las bacteriemias a través de marcadores epidemiológicos.....	198
V.4.1.Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por <i>E. cloacae</i>	199
V.4.2.Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por <i>K. pneumoniae</i> y <i>K. oxytoca</i>	202
V.4.3.Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por <i>E. coli</i>	202
VI. Conclusiones.....	203
VII. Bibliografía.....	207

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son unidades hospitalarias especializadas en el cuidado de recién nacidos pretérmino y con patologías graves (Goldmann et al, 1978). En las últimas décadas, el número de neonatos que requieren cuidados intensivos ha aumentado. Varios factores han contribuido a que se incremente el número de neonatos con muy bajo peso al nacer, la supervivencia de neonatos pretérmino, las gestaciones múltiples por técnicas de fecundación in vitro y las malformaciones congénitas complejas (Murray et al, 1999). Los recién nacidos, especialmente los prematuros, poseen un elevado riesgo de desarrollar una bacteriemia al nacer, poco después o tras una larga hospitalización; sin embargo los factores que predisponen al neonato a una infección asociada a cuidados sanitarios (IACS) no están aún completamente definidos (Cordero et al, 2004). Las infecciones pueden deberse a patógenos de origen materno, o más comúnmente estas infecciones pueden deberse a la flora adquirida tras el nacimiento a través del personal o del ambiente (IACS). La mayoría de las infecciones son endémicas pero los brotes pueden ocurrir con cierta frecuencia y, por tanto, son necesarias estrategias efectivas para prevenir y controlar las infecciones de los pacientes de las UCIN (Murray et al, 1999). *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* son las Enterobacterias más frecuentemente relacionadas con las IACS en las UCIN. *E. coli* frecuentemente tiene un origen materno, aunque la adquisición puede ser también a través del personal sanitario. *Klebsiella spp.* suele tener su origen en el personal y es una importante causa de infección epidémica y endémica en la UCIN. *Enterobacter spp.* se ha convertido en la causa más común de IACS en neonatos (Desemoni et al, 2004) y, en los últimos años, *Enterobacter cloacae* es un importante patógeno en las unidades neonatales causando numerosos brotes (Talon, 2004).

Un programa de vigilancia es un componente esencial de la prevención y, son necesarias técnicas rápidas y precisas de tipificación para ayudar a la detección y control precoz de estas infecciones. La macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE) se ha convertido en la técnica de tipificación molecular de referencia, debido a su alto poder discriminativo, reproducibilidad y estabilidad, además de poderse aplicar a muchas especies bacterianas. El objetivo final de las técnicas de tipificación molecular aplicadas al análisis de brotes epidémicos, es el poner de manifiesto que los aislamientos relacionados epidemiológicamente lo están también genéticamente (Jia-Horng et al, 2004).

Con todo lo dicho anteriormente, el objetivo del estudio es la realización de un análisis epidemiológico de las bacteriemias producidas por bacilos gramnegativos (BGN) en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) del Hospital Universitario de Canarias (HUC) durante el periodo comprendido entre los años 2001-2005. El HUC es un hospital docente de tercer nivel, afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna con una UCIN de nivel asistencial III-B.

Para ello, se han revisado las historias clínicas de los neonatos para analizar datos demográficos y datos epidemiológicos de los pacientes ingresados tanto en la UCIN como en la unidad de cuidados intermedios (UCMN). También se revisan los perfiles de resistencia antibiótica de los aislamientos implicados en las bacteriemias en estudio y se realiza el estudio mediante marcadores epidemiológicos moleculares de los BGN aislados en estas bacteriemias. Finalmente, se describe y se analiza el brote por *Enterobacter cloacae* detectado en el año 2001 en estas unidades, así como, la realización de un estudio microbiológico del entorno y la búsqueda de colonización fecal por las Enterobacterias implicadas en el brote.

II. REVISIÓN Y ANTECEDENTES

II. REVISIÓN Y ANTECEDENTES.

II.1. UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES: ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ESTADO ACTUAL.

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son unidades hospitalarias especializadas en el máximo nivel asistencial del cuidado de recién nacido (RN) muy y extremadamente prematuros, o de muy y extremo bajo peso, y/o con patologías graves (críticos), o potencialmente graves (Goldmann et al, 1978). Generalmente están dirigidas por uno o más neonatólogos, disponen de personal médico residente de pediatría y de enfermería y auxiliar propio, especializados en proporcionar los cuidados con el máximo nivel asistencial neonatal.

El interés por el cuidado del RN y neonato ya se hizo evidente en el siglo XIX por los obstetras. No fue hasta mediados del siglo XX cuando los pediatras muestran un mayor interés por las amplias características diferenciales que claramente presentan este grupo dentro del rango de la edad pediátrica (0-16 años) respecto al lactante (1-12 meses), niño pequeño (1-5 años), niño mayor (6-10 años), adolescente temprano (11-14 años) y medio (14-18 años) (Philip, 2005). Después de la Segunda Guerra Mundial se establecen en varios hospitales del mundo unidades especiales para cuidados de RN y en los decenios de 1950 y 1960 los pediatras desarrollan las UCIN. En 1960 se introducen los términos neonatología y neonatólogo, para designar a esta nueva y emergente subespecialidad pediátrica, que se atribuye a Alexander Schaffer. También en los años 60 del siglo pasado se establecen las diferencias entre los RN pretérmino o prematuros y los RN a término con bajo peso para su edad gestacional, en los cuales la restricción de crecimiento intrauterino o malnutrición fetal

(RCIU) da lugar a un RN pequeño en peso y talla para la edad gestacional (PEG), con un riesgo específico claramente diferente (Philip, 2005).

“RN” es la terminología referida a las primeras horas de vida y “neonato” entre los 1-28 días. Según la edad gestacional, o posconcepcional, los RN se clasifican en “pretérmino” o “prematuro” (RNPT) cuando nacen con <37 semanas de gestación, “a término” (RNT) entre 37-42 semanas y “posttérmino” o “posmaduro” >42 semanas; además, los RN prematuros se subclasifican en “moderados” (32-36 semanas), “inmaduros” o “muy prematuros” (28-31 semanas) y “extremos” o “extremadamente prematuros” (<28 semanas); dentro de éste último subgrupo se consideran, según el grado de supervivencia y, sobre todo la misma libre de secuelas graves o muy graves, en prematuros extremos “viables” cuando nacen ≥ 26 semanas, “potencialmente viables” entre 24-25 semanas, “en el límite de la viabilidad” 22-23 semanas e “inviables” por debajo de éste. Según el peso al nacimiento, además se clasifican en RN “macrosómicos” >4.500 g, “con peso excesivo o elevado” 3.800-4.000 g, “normal” 2.500-3.800 g y “de bajo peso” <2.500 g (RNBP); dentro de éste último subgrupo se consideran por motivos similares a los anteriormente citados, con un significativo mayor riesgo, los RN de “muy bajo peso” entre 1.000-1.500 g (RNMBP o RN<1.500 g) y “extremo bajo peso” <1.000 g (RNEBP o RN<1.000 g) y, recientemente, también en éstos últimos, los de “muy extremo bajo peso” <750 g (RNMEBP o RN<750 g), teniendo en cuenta que actualmente el peso considerado como “en el límite de la viabilidad” es de 400-450 g. Finalmente, combinando el peso-talla y la edad gestacional al nacimiento, los RN se clasifican en “adecuados para la edad gestacional” (AEG), “pequeños para la edad gestacional” (PEG) y “grandes para la edad gestacional” (GEG). Todas estas clasificaciones se han ido implantando progresivamente, por el interés que tiene su uso en la práctica clínica diaria,

al permitir identificar a los RN con mayor inmadurez fisiológica y por tanto más alto riesgo de morbilidad y mortalidad, globales y específicas.

Actualmente la actividad en estas unidades se centra en el cuidado asistencial y tratamiento de neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer y/o RN con patologías significativas.

La asistencia obstétrica, la neonatología y las UCIN se han desarrollado muchísimo en los últimos 30 años, aumentando considerablemente y de forma progresiva la supervivencia de los niños pretérmino de muy bajo peso al nacer. Así, en la época anterior a la aparición de las UCIN un RN < 1.500 g y/o edad gestacional inferior a las 32 semanas raramente sobrevivía, cuando en la actualidad, algunos neonatos considerados en el límite de la viabilidad para la vida (400-450 g de peso y/o 22-23 semanas de edad gestacional) pueden ya sobrevivir, aunque aún presentan un posible abanico de secuelas frecuentes; pero globalmente, el incremento observado en estos años de la prematuridad no ha supuesto una mayor incidencia total de patología residual neonatal (Philip, 2005).

Las primeras UCIN tenían poco equipamiento tecnológico y se basaban en proporcionar los máximos cuidados médicos y de enfermería y, en la observación continuada durante las 24 h del día. Las incubadoras eran muy caras y se intentaba mantener la sala a una temperatura templada. La infección cruzada entre los pacientes era muy alta y se establecían estrictas normas para el personal, como llevar bata, gorro, mascarilla y guantes, continuos lavados de manos, manipulando a los pacientes lo menos posible y restringiendo al máximo las visitas y el contacto directo. Generalmente a los padres y familiares se les permitía ver a sus hijos sólo a través de las ventanas de la unidad (Philip, 2005).

Uno de los factores más importantes que permitió la mejora en el cuidado de los neonatos es la miniaturización de las muestras de sangre necesarias para las determinaciones de gases en sangre, electrolitos, glucosa, calcio, bilirrubina y otros parámetros bioquímicos y hematológicos de laboratorio. Otros factores fueron la nutrición parenteral y el mantenimiento de la temperatura corporal normal. Las mejoras más recientes en los cuidados neonatales han sido en el manejo del síndrome de distrés respiratorio neonatal (enfermedad de membranas hialinas), frecuente en los prematuros de menos de 34 semanas, la administración adecuada de glucosa intravenosa, la corrección cautelosa de la acidosis metabólica, la ventilación invasiva asistida con presión espiratoria continua positiva (PEEP), la administración prenatal a las gestantes de riesgo de corticoides y la administración postnatal endotraqueal precoz y selectiva de diferentes tipos de surfactantes pulmonares exógenos; siendo estos dos últimos avances los que realmente han contribuido en mayor grado a mejorar significativamente su alta morbi-mortalidad. También, el manejo cardiopulmonar neonatal se vio influenciado por las terapéuticas de manipulación farmacológica del ductus arterioso, las medidas de soporte de la presión sanguínea y de la contractibilidad cardíaca, la disponibilidad diagnóstica de la ecocardiografía doppler, el uso de la prostaglandina E en el manejo de las cardiopatías congénitas cianógenas ductus-dependientes y los cambios en el manejo de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, incluyendo el uso del óxido nítrico inhalado y la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Avances en otras técnicas diagnósticas y terapéuticas de soporte vital también han sido muy importantes, como la monitorización de la saturación de oxígeno y del CO₂ espirado o transcutáneo, el uso precoz de la ventilación no invasiva desde el nacimiento en el paritorio y de la nutrición enteral, la mejora en la técnica de fototerapia, los avances en la antibioterapia, un mejor diagnóstico por imagen cerebral, etc. (Philip, 2005).

Actualmente y desde hace unos pocos años, también ha sido universalmente aceptado como factor fundamental el hecho de que los cuidados globales deben estar siempre orientados a mejorar el desarrollo de los recién nacidos más vulnerables (“cuidados centrados en el desarrollo”), siendo deseable la participación directa, en la medida de lo posible, de sus padres (“cuidados centrados en la familia”), de forma precoz (desde el mismo momento del nacimiento e ingreso) y continuada (más allá del alta hospitalaria).

En el diseño de una UCIN se deben seguir una serie de recomendaciones estándar (White, 2006):

1. Configuración de la unidad: Diseñar estrategias para cumplir con los objetivos del desarrollo sanitario, de seguridad, educacional, emocional y social que cubran las necesidades y la protección de los niños, la familia y el personal.
2. Localización dentro del hospital: Las UCIN se deben situar en un área hospitalaria próxima al paritorio (o con un fácil y rápido acceso), contando con medidas de control de accesibilidad y ambientales, permitiendo así una circulación efectiva del personal, familiares y equipamiento.
3. Espacio y privacidad: Cada niño y su equipo (unidad asistencial) debe poseer un espacio mínimo de 11,2 m² y un espacio de suelo libre. En las habitaciones con varias camas (cunas e incubadoras) debe haber un espacio mínimo de 2,4 m² entre ellas que permita la privacidad y cierto grado de aislamiento.

4. Necesidades eléctricas, mecánicas y abastecimiento de gases: Deben cumplir unas normas estándar de seguridad, aislamiento y utilización, disponiendo las conexiones protegidas en el interior, el sistema en paredes y techos (más fácilmente accesibles), y situando las centrales externas a la UCIN.
5. Habitaciones específicas de aislamiento infeccioso: Internas, aunque separadas estructuralmente del resto del espacio de la UCIN.
6. Área de recepción y entrada de familiares: Los familiares tienen que tener un contacto directo visual y verbal con el personal en el área de recepción externa, estructuralmente separada de la UCIN y situada antes de entrar a ella, para asegurar una correcta información anticipada y que se realicen las normas generales de obligado cumplimiento también para los visitantes, como la correcta higiene de manos previa.
7. Estaciones de lavado de manos: En las habitaciones individuales debe existir una estación de lavado; en las habitaciones múltiples las camas deben estar a no más de 6 m² de una estación de lavado.
8. Espacio general: Debe existir un espacio libre suficiente que permita la limpieza y el mantenimiento adecuado de la unidad.
9. Espacios para el personal: Área de trabajo y control (interna); sala de información a los familiares, despachos, sala de reuniones, área de descanso, vestuarios y aseos (externos).

10. Espacios para los familiares: Suficientes para permitirles el contacto con su hijo/a y cierta privacidad dentro de la unidad, sin interferir con la actividad asistencial rutinaria.
11. Espacios para servicios auxiliares: Zona especializada en la preparación de las fórmulas de alimentación oral y enteral (“biberonería”), zonas para procedimientos diagnósticos (estudios más complejos de imagen, fondo de ojo, electrofisiológicos, endoscópicos, etc. en los pacientes estables) y terapéuticos (cirugía urgente en pacientes muy inestables), situadas en el interior aunque estructuralmente separada del resto de la UCIN; almacenes de conservación y limpieza del material y aparataje (externos).
12. Habitaciones para los familiares: Sala de extracción de leche materna, sala de espera y áreas de descanso con aseos para familiares y visitantes (externos).
13. Área administrativa: secretaria (externa).
14. Luminosidad: Los niveles de luz en la UCIN se deben controlar, utilizando tanto la luz natural como artificial, con unos niveles generales habitualmente mínimos en los controles y cuidados rutinarios.
15. Procedimientos lumínicos: Debe existir un control de luz individualizado regulable para cada paciente, variable en intensidad en cada situación asistencial específica.

16. Iluminación de las áreas de soporte: Localizadas en las áreas correspondientes y que permitan el trabajo y control adecuados del personal.
17. Luz del día: Al menos una fuente de luz solar debe ser visible desde las áreas de cuidados. Las ventanas aportan un importante beneficio al personal, pacientes y familiares.
18. Suelo: Debe ser de material resistente, de fácil limpieza y liso, minimizando el ruido y el crecimiento de microorganismos, sin poseer sustancias irritantes, tóxicas, teratógenas, mutagénicas o carcinógenas.
19. Paredes y techos: Deben ser resistentes, lisos de fácil limpieza y accesibilidad, minimizando el crecimiento de microorganismos, con un material que permita el aislamiento sonoro y térmico, sin poseer sustancias irritantes, tóxicas, teratógenas, mutagénicas o carcinógenas.
20. Equipamiento: Debe ser de fácil limpieza, con superficies lisas y resistentes, con un material que minimice el crecimiento de microorganismos y no poseer sustancias irritantes, tóxicas, teratógenas, mutagénicas o carcinógenas.
21. Temperatura y ventilación ambiental: Debe mantenerse un adecuado acondicionamiento general con una temperatura entre 22-25°C y un grado de humedad del 30-60%, evitando la condensación en ventanas y paredes. Para ello se utilizarán sistemas de aire acondicionado regulables, con filtros y protección frente a

partículas y microorganismos, con una capacidad mínima de seis recambios de aire por hora.

22. Control del ruido ambiental: Debe existir un sistema de detección continua del nivel acústico, con alarmas visuales y posibilidad de registro informatizado, minimizando al máximo el nivel de contaminación acústica de la UCIN.

23. Seguridad: La protección física de los pacientes, familiares y personal es un aspecto fundamental. Es recomendable el registro manual y/o informatizado individual de los datos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de cada paciente, actualizándolos periódicamente, comprobando de forma simultánea que se han realizado y son los correctos para cada paciente y situación. Se deben monitorizar de forma continua o discontinua, invasiva o no invasiva, los efectos del soporte terapéutico instaurado, disponiendo además de un centro de control de monitorización de todos los pacientes, situado en la zona de trabajo de enfermería, sin perder al mismo tiempo el contacto visual directo con todos los pacientes. El aparataje técnico empleado debe disponer de pantallas para el control de la parametría empleada y de sistemas de alarma, visuales y/o sonoros (con una intensidad mínima eficaz de ruido y luminosidad). Además, se recomienda disponer en este tipo de unidades de programas informáticos automatizados y específicos que permitan calcular también de forma individualizada las dosis y pautas de administración para las órdenes de tratamiento farmacológico, soluciones, nutrición parenteral y enteral, evitando así los relativamente frecuentes errores terapéuticos. Estableciendo para todo ello un sistema de mantenimiento y control que garantice en todo momento la seguridad del paciente.

24. Distracciones y acceso a la naturaleza: Cuando sea posible, debe existir un espacio que permita a los familiares y personal vistas directas y el acceso regular a la naturaleza, dados los beneficios psicofísicos que reportan en este tipo de unidades, donde la frecuentemente crítica y/o incierta situación clínica de los pacientes y la estancia prolongada del personal laboral y visitantes, implica una indudable sobrecarga global.

La tabla 1 muestra las recomendaciones actuales sobre el espacio requerido por cada paciente y la relación ideal enfermera/paciente teniendo en cuenta las diferentes situaciones clínicas (desde los cuidados rutinarios del RN hasta el enfermo crítico con grave fallo multiorgánico) que se presentan en hospitalización de neonatología (Siegel, 1998).

Tabla 1: Recomendaciones actuales sobre el espacio requerido por cada paciente y la relación ideal enfermera/paciente.

Cuidados	Ratio enfermera/paciente	Espacio (ff²) por paciente	Espacio entre camas (ft)
Admisión/observación (cuidados del RN para su estabilización inicial)	1:4	40	–
RN con cuidados de rutina	1:6-8	30	3
Cuidados normales de pareja madre-hijo	1:3-4	–	–
RN con cuidados continuos	1:3-4	40	4
RN con cuidados intermedios	1:2-3	50	4
RN con cuidados intensivos	1:1-2	80-100	6
RN críticos con soporte multisistémico	1:1	80-100	6
RN muy inestables con cuidados críticos más complejos	>1:1	80-100	6

ff²: medida de volumen = “pies” elevados al cuadrado; ft: medida de distancia = “pies”.

En la mayoría de las UCIN, aproximadamente la mitad de los pacientes admitidos son RN a término y la otra mitad pretérmino. Los recién nacidos más prematuros (<34 semanas y 2.000 g) requieren cuidados intensivos, con una frecuencia proporcional al grado de inmadurez, debido a que varios de sus sistemas y órganos aún no están lo suficientemente desarrollados para la vida extrauterina, generando problemas y una amplia posibilidad de patología que requieren un mayor número de intervenciones, vigilancia, controles y medidas de monitorización constantes (<http://www.neonatology.org>):

- Los pulmones están poco desarrollados y pueden necesitar oxígeno suplementario (en incubadora, carpa-campana o cánulas nasales), mantener una respiración eficaz con respiradores mecánicos (ventilación invasiva convencional –VMIC-, de alta frecuencia oscilatoria -HFV o VAAF- y no invasiva –VNI-); controlando de forma continua no invasiva los niveles de oxígeno (saturación por oximetría de pulso y presión parcial transcutánea) y de CO₂ (capnografía espiratoria y presión parcial transcutánea), aunque comprobando de forma periódica la gasometría sanguínea arterial y/o venosa (técnica invasiva). Además, los más prematuros y/o enfermos presentan con frecuencia apneas centrales, aunque también apneas periféricas generalmente posturales por cierre de la vía aérea superior. Por lo que reciben frecuentemente estimulantes del centro respiratorio (cafeína o teofilina) y CPAP nasal, con periodos prolongados de monitorización hasta su adecuada maduración (32-34 semanas).
- Tienen dificultad para mantener la temperatura corporal, y unas elevadas pérdidas insensibles hídricas por inmadurez de la piel, precisando una intervención y monitorización para conseguir un “ambiente térmico neutro” y un grado de humedad ambiental

adecuado a cada paciente y situación, preferentemente en los más pequeños en incubadoras, o en los de mayor peso en cunas abiertas de cuidados intensivos neonatales (con colchón de silicona caliente y calor radiante superior), que disponen de un mecanismo de servocontrol.

- Todos los RN poseen una sensibilidad nociceptiva incrementada, al no estar suficientemente maduras las vías eferentes inhibitorias del dolor y sí las eferentes (desde las 22-24 semanas de gestación), lo que genera importantes problemas en sus cuidados, sobre todo en los más prematuros. Por ello, deben evitarse los estímulos intensos, frecuentes y principalmente los dolorosos de cualquier grado (sobre todo la punción del talón), precisando de una terapéutica analgésica escalonada acorde al grado de inmadurez, situación clínica y los procedimientos realizados.
- Los sistemas hematológico, hepato-digestivo, endocrino, renal y los procesos metabólicos están poco desarrollados, siendo frecuentes alteraciones como anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y de la coagulación; también de la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia), hipocalcemia, trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base, de la bilirrubina, etc. Por ello, estos parámetros de laboratorio deben ser monitorizados de forma estándar y periódica, con una mayor frecuencia inicial hasta su estabilización ante cualquier situación de deterioro clínico, corrigiendo precozmente estas alteraciones cuando esté indicado (hemoterapia, perfusión de soluciones endovenosas específicas, insulino-terapia, fototerapia, etc.)

Con frecuencia necesitan soluciones endovenosas y nutrición parenteral inicial, sobre todo los más graves y/o inmaduros, administradas a través de un catéter venoso central (CVC).

Posteriormente y de forma precoz, tras su estabilización recibirán nutrición enteral por sonda, sólo trófica o bien progresiva, preferentemente con leche materna y asociada a una técnica de “succión no nutritiva” simultánea con el “contacto piel a piel” entre el RN y su madre (“método canguro”), técnicas que han demostrado beneficios muy significativos, no sólo en mejorar el estado nutricional de los RN más vulnerables, sino también en la atención centrada en el desarrollo y la familia, además de influir favorablemente en la prevención de infecciones y enterocolitis necrotizante, reduciendo el tiempo de estabilización clínico-fisiológica y éstas complicaciones, con una menor estancia en la UCIN y, disminuyendo así el elevadísimo coste sanitario, económico y social que tienen los cuidados intensivos neonatales. Finalmente, cuando mejora la situación clínica y madura la capacidad de succión y alimentación, recibirán una alimentación oral progresiva, que en los de mayor tamaño suele iniciarse en la UCIN, también preferentemente con leche materna o en su defecto con fórmulas especiales para lactantes, con indicación variable según cada situación: “para lactantes de bajo peso” (fortificadas o no) o “para lactantes a término”, hidrolizados de proteínas, elementales, monoméricas, etc. Además, los RN más prematuros y/o enfermos tienen una mayor tendencia a presentar una ictericia significativa y prolongada (hiperbilirrubinemia), precisando hasta el 80% de fototerapia durante su estancia en la UCIN.

- El escaso desarrollo del sistema inmune les hace muy susceptibles a las infecciones bacterianas y fúngicas, con mayor riesgo y gravedad cuando requieren un soporte intensivo con múltiples técnicas invasivas terapéuticas y/o diagnósticas, lo que es habitual en los pacientes más prematuros, inestables y graves.

Los RN a término sin embargo suelen ingresar en la UCIN debido a problemas diferentes (<http://www.neonatology.org>):

- Situaciones de pérdida del confort o bienestar fetal, cuyo grado máximo es la asfixia perinatal, cuando por diferentes motivos (maternos, gestacionales-fetales y/o relacionados con el parto) algunos RN sufren un compromiso significativo de la perfusión y oxigenación tisular, lo que generalmente ocurre durante el parto o en ocasiones antes del mismo, precisando de reanimación cardiopulmonar (RCP) neonatal en el paritorio. Sin embargo, esta situación es más frecuente en los partos pretérmino y postérmino, RN de bajo y elevado peso, PEG y GEG, que en los RNT AEG, requiriendo algún grado de RCP el 50-80% vs. 10%, respectivamente.
- Cuadros de dificultad respiratoria transitoria por mala adaptación pulmonar (pulmón húmedo o taquipnea transitoria del RN), principalmente tras partos por cesárea.
- Infecciones graves como sepsis, meningitis, neumonías u otras.
- Malformaciones y anomalías congénitas significativas y/o complejas.
- Alteraciones genéticas graves y/o complicadas.
- Lesiones y/o traumatismos moderados-graves relacionados con el parto (traumatismos obstétricos).

La regionalización de la asistencia perinatal, en la que están implicados y coordinados además de los servicios y unidades neonatales y obstétricos

hospitalarios el sistema de emergencias médicas (SEM), ha conseguido una significativa reducción de la mortalidad y morbilidad neonatal y materna.

Las unidades de cuidados neonatales se clasifican según la capacidad asistencial en tres niveles jerarquizados:

- 1- Hospital comarcal: nivel I.
- 2- Hospital general o de área: nivel II (A-B).
- 3- Hospital de referencia o provincial: Nivel III (A-B-C).

1. Las unidades de **nivel I** atenderán a RN de una edad gestacional superior a 35 semanas con peso al nacimiento superior a 2.500 g y RN procedentes de embarazos múltiples de dos fetos como máximo.
2. Las unidades de **nivel II** se pueden clasificar en:
 - II-A: Atenderán a RN del nivel I y además, RN con procesos leves de una edad gestacional superior a 32 semanas y peso al nacimiento superior a 1.500 g y, RN procedentes de UCIN de mayor nivel que hayan superado la gravedad (transporte de retorno).
 - II-B: Atenderán a RN del II-A y además, existe la posibilidad de practicar oxigenoterapia y presión positiva espiratoria continua en la vía aérea a nivel nasal (CPAPN), de ventiloterapia invasiva sólo convencional durante aproximadamente unas 24 horas, de exanguinotransfusión parcial y de administrar nutrición parenteral total.

3. Las unidades de **nivel III** deben estar integradas en un hospital de referencia con maternidad y cuidados obstétricos de similar nivel, así como un servicio de pediatría donde se desarrollen, además de la neonatología, todas o la mayor parte de las otras áreas específicas o subespecialidades pediátricas. Se puede clasificar en 3 subniveles:

- III-A: Incluye las condiciones del II-B y, RN con edad gestacional mayor de 28 semanas y peso al nacimiento superior a 1.000 g, posibilidad de practicar ventiloterapia invasiva convencional prolongada, de realizar procedimientos complejos (como drenaje pleural, exanguinotransfusión total y diálisis peritoneal) y de una intervención de cirugía menor.
- III-B: Incluye las condiciones del III-A y, RN con edad gestacional inferior a 28 semanas o peso al nacimiento inferior a 1.000 g, posibilidad de practicar ventilación de alta frecuencia, administración de óxido nítrico inhalado, disponibilidad de todas las subespecialidades pediátricas, de técnicas de imagen y de laboratorio avanzadas, y de cirugía general pediátrica para intervención de cirugía mayor.
- III-C: Incluye las condiciones del III-B, además de la posibilidad de practicar hemodiálisis o hemofiltración, cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (Blanco-Bravo, 2004).

El Hospital Universitario de Canarias (HUC) se inauguró en el año 1971 y ya en 1973 en el servicio de neonatología existía una zona, específica y diferenciada estructuralmente, para la vigilancia y tratamiento de los RN patológicos y/o prematuros, con 3 camas, un pediatra responsable de ella, personal de enfermería y auxiliar propio, material y aparataje específico y un nivel asistencial III. Ya antes del año 2001 la UCIN del HUC disponía de 6 camas, la unidad de cuidados intermedios (UCMN) de 6 camas y la de mínimos de 12; pero los ratios enfermera/paciente eran de 1:2 en la UCIN y 1:9 en las otras dos; además existían insuficientes puntos de lavados, lo que obligó, tras un brote de bacteriemias por *E. cloacae* en el año 2001, al cierre de las unidades de hospitalización neonatal con un traslado temporal a otra zona de cuidados intensivos y medios, para diseñar unas nuevas UCIN (con un nivel asistencial III-B), Unidad de cuidados medios y Unidad de cuidados mínimos, con un diseño estructural y equipamiento que permitieran el adecuado control de las infecciones y una mejor asistencia neonatal global, disponiendo de 8, 8 y 10 camas, respectivamente, y de todos los requisitos estructurales, recursos humanos y de material y aparataje recomendados.

II.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE LAS UCIN.

En las últimas décadas, el número de neonatos prematuros y/o patológicos que requieren cuidados intensivos ha aumentado progresivamente. Varios factores han contribuido a que se incremente el número de neonatos con muy bajo peso al nacer y la supervivencia de neonatos pretérmino: las gestaciones múltiples por técnicas de fecundación in Vitro emergentes; el desarrollo de los cuidados obstétricos para gestantes de alto riesgo; la mejora de los procedimientos diagnóstico y terapéuticos neonatales fundamentales, como la monitorización, los exámenes de laboratorio y de imagen, el uso del surfactante exógeno, la

ventilación de alta frecuencia, del óxido nítrico, de la oxigenación por membrana extracorpórea, el manejo de las malformaciones congénitas complejas, etc. (Saiman, 2003).

Actualmente se ha conseguido disminuir la mortalidad global de todos los neonatos, independientemente del peso al nacer y de la patología que presenten; aunque, la introducción de las nuevas tecnologías y los avances terapéuticos de los últimos años han tenido mucho menos impacto en la morbilidad a corto y a largo plazo que en la supervivencia. Así, la frecuencia de secuelas de menor o mayor grado del grupo de recién nacidos con peso inferior a 1.500 g, sobre todo en los de menos de 750 y 1.000 g, no se ha logrado reducir de forma significativa y se mantiene constante a lo largo de los últimos años, mientras que su mortalidad, aun siendo muy superior a la del resto de RN, si ha ido disminuyendo progresivamente de forma significativa (Pallás et al, 2003).

Los pacientes ingresados en las UCIN, especialmente los RN pretérmino, poseen un elevado riesgo de desarrollar una infección asociada a los cuidados sanitarios (IACS). Los factores de riesgo incluyen la inmunodeficiencia propia del neonato, mayor cuanto menor es su edad gestacional y peso al nacer; además de la provocada por la propia patología grave, los tratamientos médicos, la instrumentación y los procedimientos invasivos realizados durante su hospitalización; estos otros factores de riesgo se presentan sólo en el 70-80% de los casos de las infecciones en los RN prematuros, por lo que la prematuridad se considera *per se* un factor de riesgo principal (Saiman, 2003).

Las infecciones pueden deberse a patógenos de origen materno, adquiridos en el útero o en el canal del parto (de transmisión vertical o comunitaria), generalmente con manifestaciones precoces en los tres

primeros días de vida (o siete para algunos autores). Pero con una mayor frecuencia, las infecciones pueden deberse a la flora endógena del neonato, adquirida tras el nacimiento a través del personal o del entorno (IACS, de transmisión horizontal, nosocomial o intrahospitalaria –IH-), generalmente con manifestaciones más tardías a partir del cuarto día de vida (u octavo también para esos mismos autores).

La mayoría de las IACS son endémicas, pero los brotes epidémicos pueden ocurrir con cierta frecuencia y, por tanto, son necesarias estrategias efectivas para prevenir y controlar adecuadamente las infecciones en los pacientes ingresados en las UCIN (Saiman, 2003). *Escheriachia coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* son las Enterobacterias más frecuentemente relacionadas con las IACS en las UCINs. Aunque *E. coli* frecuentemente tiene un origen materno, su adquisición también puede ser a través del personal sanitario. *Klebsiella spp.* sí suele tener su origen en el personal y es una importante causa de infección endémica y epidémica en las UCIN. *Enterobacter spp.* se ha convertido en muchas UCIN en la causa más común de IACS graves con resistencias a betalactámicos (BLEE) en neonatos y, en los últimos años *Enterobacter cloacae* es un importante patógeno en las unidades neonatales causando numerosas infecciones por brotes (Moore, 2005). La adquisición de la flora endógena por el recién nacido es un proceso normal; diversos factores como el nacimiento pretérmino, cesárea, tratamiento con antibióticos y una prolongada hospitalización pueden alterar ésta flora (Saiman, 2003).

Con el fin de averiguar los factores de riesgo de adquirir una IACS asociada a la estancia en la UCIN, es necesario hacer un estudio de la colonización bacteriana de los neonatos admitidos en dichas unidades. En el estudio sobre la colonización bacteriana de neonatos de Goldman y cols. se realizaron cultivos nasales, faríngeos, umbilicales y de heces en el

momento de la admisión en la UCIN y se repitieron cada tres días, para todos aquellos pacientes que permanecieron ingresados un tiempo mayor o igual a tres días. En sus resultados encontraron que los microorganismos característicos de la flora normal nasal (*Staphylococcus epidermidis*), faríngea (*Streptococcus alpha*) y umbilical (*S. epidermidis*) eran los aislados en la mayoría de los pacientes, sin embargo en los cultivos de heces, en el 48% de los pacientes se aisló *E. coli* y el 52 % estaban colonizados por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* o *Citrobacter spp.* El riesgo de colonización por estos microorganismos aumentó con una estancia más prolongada en la UCIN. Aunque estos microorganismos (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp.*) también fueron aislados en otras localizaciones (nasales, faríngeas y umbilical), siendo el reservorio principal el tracto intestinal.

Las heces son el primer lugar donde aparecen estos microorganismos gramnegativos y posteriormente se aíslan en otras localizaciones (Goldmann et al, 1978). *E. cloacae* se aísla en las heces de los neonatos con una frecuencia variable entre el 10% y 70%; las bacteriemias debidas a este microorganismo se han convertido en una importante causa de IACS en las unidades de intensivos neonatales y pediátricas, con aproximadamente 1 episodio por cada 1.000 pacientes admitidos, provocando una enfermedad generalmente grave, especialmente en los pacientes más inmunocomprometidos (Harbath et al, 1999).

La colonización fecal por bacterias multirresistentes puede ser también una fuente de IACS. En un estudio sobre la colonización fecal por cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en una UCIN, se realizaron muestreos en las heces de los neonatos que se encontraban en ese momento ingresados, encontrando que el 56% de los pacientes estaban colonizados por *K. pneumoniae* tipo BLEE. Sin

embargo, no todos los pacientes colonizados sufrieron alguna forma de infección durante el periodo de estudio. Pero, aunque la tasa de infección era baja con respecto a la de colonización, la infección siempre estuvo precedida por una colonización fecal. Por lo tanto se puede afirmar que: si bien la colonización intestinal constituye un factor de riesgo necesario para la aparición de una infección extraintestinal, otros factores tanto del huésped como ambientales contribuyen en la instauración de las infecciones (Desimoni et al, 2004); la colonización fecal por *E. cloacae* es una fuente de infección importante, especialmente para la aparición de bacteriemias.

Estas bacterias pueden ser transmitidas a otros neonatos a través de fluidos intravenosos, soluciones de nutrición parenteral total y equipamiento médico. Muchos brotes epidémicos producidos por un clon único pueden ser causados por transmisión cruzada a través de los cuidados realizados por el personal sanitario, lo que sugiere que los pacientes son el principal reservorio y la contaminación desde el reservorio del entorno es la excepción que confirma la regla (Talon et al, 2004).

Los recién nacidos, especialmente los prematuros, poseen un elevado riesgo de desarrollar una bacteriemia tras nacer, poco después o tras una larga hospitalización, y los factores que predisponen al neonato a una IACS aún no han sido completamente definidos (Cordero et al, 2004).

La sepsis neonatal continúa causando una alta mortalidad y morbilidad en los recién nacidos. Existen dos patrones de sepsis durante el primer mes de vida, "sepsis temprana o precoz" y "sepsis tardía". La sepsis temprana se presenta en los primeros 3 días de vida (7 para algunos autores) y frecuentemente está asociada a complicaciones obstétricas como rotura prematura de membrana y fiebre materna puerperal; generalmente afecta

a recién nacidos pretérmino y/o con bajo peso al nacer que adquieren los patógenos en el canal del parto. La sepsis tardía ocurre después de los 3 primeros días de vida (de los 7 para los mismos autores) y los patógenos, aunque también en algunos casos pueden proceder del tracto genital materno, suelen frecuentemente adquirirse tras el contacto con el personal sanitario, equipos, materiales o fómites contaminados (Jia-Horng et al, 2004).

Una vez realizado el relativamente difícil diagnóstico de sepsis o bacteriemia confirmada (algunas publicaciones, como las del “Grupo de Hospitales Castrillo” de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), consideran como “bacteriemia” el aislamiento en sangre de un patógeno habitual en RN con factores de riesgo, pero asintomático y sin alteraciones en las pruebas de laboratorio), combinando los criterios habituales clínicos (factores de riesgo y manifestaciones diversas, que en ocasiones son bastante inespecíficas y escasas –“sepsis latente”-), de laboratorio (alteraciones hematológicas y de reactantes bioquímicos como IL-6, IL-8, LBP, procalcitonina y PCR) y microbiológicos, recomendados por los diversos organismos nacionales e internacionales para la infección en el periodo neonatal (Grupo Castrillo de la SEN, red SEN1500, programa PREVINE de la SEMPSP y SEIMC en España; red europea EuroNeonet, ESPID; red internacional VON; CDC, NNIS, NCID y NHSN en los EE.UU.) y según el modo de contaminación o transmisión, debemos diferenciar la sepsis de transmisión vertical de la de transmisión asociada a cuidados sanitarios, aunque en algunos casos éste mecanismo será incierto y sólo podría ser considerado como “posible” o “probable”.

El diagnóstico de sepsis de transmisión vertical o precoz en el RN se basará en una clínica sugestiva de sepsis en los 3 primeros días de vida (7 para algunos autores), con alteraciones en el hemograma (leucocitosis

>30.000/mm³, leucopenia <5.000/mm³, neutropenia <1.500/mm³, índice de neutrófilos inmaduros/maduros superior a 0,2 o de inmaduros/totales superior a 0,16 y/o trombopenia <100.000/mm³), la elevación significativa de reactantes bioquímicos séricos (anteriormente referidos) y al menos un hemocultivo positivo a un microorganismo considerado como patógeno vertical. En estos 3 primeros días, sólo se considerará una sepsis precoz como IACS cuando se aísle el mismo microorganismo en otros recién nacidos, en el personal sanitario, en el material diagnóstico y/o tratamiento en contacto con el recién nacido. En la mayoría de los casos, que en ocasiones llega a representar hasta el 80%, las manifestaciones clínicas se inician en las primeras 24 horas de vida, sobre todo cuando se trata de infecciones que llevan ya varios días de evolución, por adquisición intraútero, y por tanto son más graves, fulminantes y tienen una mayor mortalidad directa. El tratamiento se debe iniciar de forma empírica e inmediata, tras la obtención de muestras biológicas para los cultivos (principalmente sangre –preferentemente 2 por punción más catéter venoso- y LCR, y en los casos en que estuviese indicado también exudado traqueal, frotis periféricos, placenta, orina, etc.); siendo de elección la combinación terapéutica de ampicilina y gentamicina endovenosas, a la espera del resultado de los cultivos, la evolución clínica y de las pruebas de laboratorio.

Las sepsis de transmisión asociada a cuidados sanitarios son causadas por microorganismos localizados en las unidades de neonatología y/o de maternidad, donde los factores de riesgo que favorecen su aparición son los siguientes:

1. Cuando en la UCIN existe de forma persistente una misma flora patógena, sobre todo si es multirresistente.

2. El lavado y desinfección de las manos es insuficiente antes de manejar al RN, así como la utilización de material diagnóstico y/o terapéutico insuficientemente desinfectado.
3. Punciones venosas y arteriales repetidas; pero sobre todo la implantación de catéteres vasculares invasivos que favorecen la penetración de la flora cutánea.
4. Las defensas disminuidas del recién nacido, especialmente en los neonatos prematuros y/o gravemente enfermos.

El diagnóstico de la sepsis tardía es similar al de la precoz y, también se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas en un RN de más de 3 días de vida (ó 7 para los mismos autores), generalmente con factores de riesgo, alteraciones en el hemograma, elevación de reactivos bioquímicos séricos y al menos un hemocultivo positivo a un microorganismo considerado patógeno nosocomial (para los *Estafilococos coagulasa negativa* (SCN) es preciso al menos 2, siendo obtenido al menos 1 por punción venosa, aunque este requisito no siempre es posible en la práctica clínica). Como antibioterapia empírica, igualmente tras la obtención de muestras para cultivos, se recomienda la asociación inicial de una cefalosporina de tercera generación (generalmente cefotaxima) con un aminoglucósido (generalmente gentamicina, tobramicina o amikacina) en administración endovenosa y, además, en los RN más graves, prematuros, con lesiones de piel y faneras, catéter vascular u otras técnicas invasivas, añadiremos también un glucopéptido (generalmente vancomicina o teicoplanina). La antibioterapia, empírica o no, debe individualizarse en cada UCIN, estableciendo un protocolo específico según los resultados obtenidos en el control y seguimiento de la IACS (López-Sastre et al, 2003).

Como el riesgo de presentar una sepsis asociada a cuidados sanitarios se incrementa en los pacientes prematuros, con bajo peso al nacimiento, una estancia prolongada, el uso de técnicas invasivas, etc. en la UCIN (Jia-Horng et al, 2004), es comprensible que los RN pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (RN<1500 g) tengan más infecciones por diversos motivos: ingresan siempre en la UCIN para su estabilización y vigilancia inicial, precisan métodos de diagnóstico y tratamiento más invasivos (punciones venosas, catéteres vasculares, nutrición parenteral y enteral por sonda, intubación endotraqueal, ventiloterapia, etc.); tienen disminuidas las defensas de superficie a nivel de la piel y mucosas (ocular, respiratoria y digestiva), y también las defensas inmunológicas para destruir las bacterias que invaden el torrente circulatorio; además, están más tiempo ingresados y por tanto sometidos a más días de riesgo de infección (López-Sastre et al, 2006). Así, en el estudio de Wen-Liang y cols. sobre la investigación de un brote por *E. cloacae* en una UCIN encontraron que el 83% de los casos afectaban a RN pretérmino y que los factores de riesgo que lideraron esta bacteriemia por *E. cloacae* fueron la menor edad gestacional, menor peso al nacer, exposición al personal sanitario con manos contaminadas y presencia de *E. cloacae* en las heces (Wen-Liang et al, 2000).

Los factores a considerar en la epidemiología de las infecciones nosocomiales o IACS son los siguientes:

- **Vigilancia.**

La vigilancia de las IACS es complicada, siendo difícil distinguir entre las infecciones que se deben a patógenos de origen materno y las que se deben a patógenos adquiridos en la UCIN. Por lo tanto, en este sentido, hay 3 categorías descriptivas, ampliamente utilizadas en

Medicina preventiva, según el número de días que pasan desde el nacimiento hasta que se desarrolla la infección (Saiman, 2003):

- infección temprana: Dentro de las primeras 48 horas desde el nacimiento.
- infección tardía: Entre los 3 y 30 días después del nacimiento.
- Infección tardía-tardía: Ocurre después de los 30 días del nacimiento.

- **Estratificación por factores de riesgo.**

El peso al nacer es uno de los factores de riesgo más importantes para adquirir una IACS en la UCIN. Según éste podemos clasificar a los recién nacidos en las siguientes categorías (Saiman, 2003):

- Recién nacidos con peso ≥ 2.500 g.
- Recién nacidos con peso entre 1.500- 2.500 g (RNBP).
- Recién nacidos con muy bajo peso al nacer, que se define con un peso inferior a 1.500 g (RNMBP).
- Recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo, que se define como un peso inferior a 1.000 g (RNEBP).
- Recién nacidos con un peso al nacer muy extremadamente bajo, que se define como un peso inferior a 750 g (esta categoría es considerada por algunos autores y actualmente por el NHSN) (Payne, 2004; Edwards, 2007).

Los días de uso de los dispositivos es otro factor de riesgo utilizado en el control de las IACS. La incidencia de infección puede ser calculada por el número de altas de pacientes, pacientes-día o dispositivo-días, así como el número de bacteriemias por 1.000 catéter venoso central-días (Saiman, 2003). En los EE.UU. el sistema National Healthcare Safety Network (NHNS) lo expresa según el número de admisiones, paciente-días y dispositivo-días dentro de 5 categorías de peso al nacer: menos de 750 g; de 751 a 1.000 g; de 1.001 a 1.500 g; de 1.501 a 2.500 g y más de 2.500 g. El hecho de usar diferentes rangos, medidas y definiciones alternativas complica el poder hacer comparaciones entre las distintas instituciones (Edwards et al, 2007).

II.3. FACTORES DE RIESGO DE LAS INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL.

Las IACS son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los neonatos, especialmente aquellos que requieren cuidados intensivos. Los avances en las terapias de soporte han permitido la supervivencia de neonatos con patologías graves, muy prematuros y de muy bajo peso al nacer (Moore, 2005).

El principal factor de riesgo en las bacteriemias es la cateterización central, que multiplica el riesgo de bacteriemia, hasta obtener una incidencia de 13-16 x 1.000 catéteres al día en los neonatos (Molina-Cabrillana et al, 2006).

Los recién nacidos, particularmente los pretérmino, están inmunocomprometidos si los comparamos con niños mayores o adultos. Los pacientes de la UCIN presentan factores de riesgo intrínsecos debido a

sus deficiencias inmunológicas o a unas inadecuadas barreras mecánicas (piel y mucosas, tracto gastrointestinal y respiratorio) y, al igual que en otras unidades de cuidados intensivos, estos pacientes también tienen factores de riesgo extrínsecos para adquirir una infección como es una hospitalización prolongada (Saiman, 2003; Couto et al, 2006).

- **Factores intrínsecos.** (Saiman, 2003)

- **Inmunología:** Los neonatos presentan deficiencias inmunológicas. Poseen escasos neutrófilos circulantes y tienen disminuida la adherencia al endotelio y la fagocitosis. La mayoría de las inmunoglobulinas G (IgG) son transportadas activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre, por ello en los niños a término los niveles de IgG son superiores a los niveles maternos; por el contrario, los niveles de estas inmunoglobulinas son más bajos en los niños pretérmino.

- **Barreras mecánicas:** En los niños pretérmino varias barreras mecánicas se encuentran alteradas, por ejemplo la piel es más fina y el uso de pomadas con base de absorción hidrofílica para proteger la piel y prevenir infecciones ha sido asociado con la contaminación de estos productos y un paradójico incremento de infecciones por SCN. Además, pequeñas abrasiones en la piel pueden ser una puerta de entrada para potentes patógenos bacterianos o fúngicos. Otra importante barrera para evitar infecciones es el tracto gastrointestinal, que puede ser alterada por el uso de antagonistas de receptores H₂, por enterocolitis necrotizante o por cirugía.

- **Peso al nacer:** El riesgo de infección es inversamente proporcional al peso al nacer, el cual además es un marcador de la inmadurez inmunológica e inmadurez de las funciones de las barreras.

- **Gravedad de la enfermedad:** Pueden existir variaciones en el proceso infeccioso en neonatos con igual peso al nacer pero con diferentes factores fisiológicos y, por tanto, también terapéuticos. Existen diversas escalas de valoración de la gravedad en los RN que ingresan en la UCIN que permiten conocer la influencia de este factor, cuantificando la gravedad a lo largo de las primeras 12 h de vida, como son el Score for Neonatal Acute Physiology y su reciente versión –Perinatal Extension II (SNAP y SNAP-PEII), aplicable a todos los RN, y el Clinical Risk Index for Babies (CRIB) utilizado sólo en los RN < 1.500 g. Respecto al soporte terapéutico instaurado, que debe ser directamente proporcional a la gravedad clínica, en estas unidades se suele cuantificar el Neonatal Therapeutic Index System Score (NTISS).

- **Factores extrínsecos.**

Muchos instrumentos, terapias y prácticas médicas son factores de riesgo para adquirir una infección en la UCIN. De ellos podemos destacar los principales:

- **Catéter vascular:** Cualquier tipo de catéter es un riesgo, ya sea un catéter venoso periférico, venoso central, venoso central de inserción por punción periférica (de silástico), venoso central umbilical, catéter arterial periférico radial o arterial central

umbilical (Baltimore, 1998). Los catéteres de vena central (CVC) se usan frecuentemente en los pacientes de la UCIN para administrar nutrientes o medicación y extracción de muestras sanguíneas con fines diagnósticos. Estos catéteres se usan por periodos de tiempo prolongados y los pacientes suelen requerir recambios secuenciales. Los CVC incluyen catéteres umbilicales y CVC de inserción percutánea. Varios estudios han determinado que el uso de catéter central y su duración (>21 días) son un importante factor de riesgo para desarrollar una bacteriemia. Los CVC son un importante factor de riesgo de sepsis tardía, particularmente en neonatos de muy bajo peso al nacer. Muchas de las infecciones relacionadas con catéteres se deben a *Staphylococcus epidermidis* y otros SCN, así como a otros microorganismos que también colonizan la piel (Saiman, 2003).

En los datos obtenidos en el año 2006 de los hospitales que participan en el NHSN las tasas de IACS asociada al uso de dispositivos y la ratio del uso de dispositivos, según el peso al nacer, fueron los siguientes (Edwards et al, 2007) (Tabla 2 y tabla 3):

Tabla 2: Tasa de bacteriemias asociadas al uso de catéter venoso umbilical-central (CVU)

Peso al nacer	Nº bacteriemias	Días CVU	Media (‰)
≤ 750 g	42	6.116	6,9
751-1.000 g	24	5.609	4,3
1.001-1.500 g	20	6.304	3,2
1.501-2.500 g	10	5.625	1,8
> 2.500 g	7	8.150	0,9

Tabla 3: Tasa de utilización de catéter umbilical-central (CVU)

Peso al nacer	Días CVU	Días-paciente	Media (%o)
≤ 750 g	6.116	53.523	0,11
751-1.000 g	5.609	54.855	0,10
1.001-1.500 g	6.304	72.120	0,09
1.501-2.500 g	5.625	89.228	0,06
> 2.500 g	8.150	79.983	0,10

- **Nutrición parenteral intravenosa y lípidos:** Son factores de riesgo en las infecciones adquiridas en el hospital, principalmente en los RN pretérmino. Se ha especulado que, además de la posibilidad de contaminación de soluciones y dispositivos, con estas prácticas de alimentación artificial se retrasa la adquisición de la arquitectura normal de las mucosas y de la flora del tracto intestinal y, se facilita su sustitución por microorganismos patógenos (fenómeno de translocación bacteriana) (Saiman, 2003).

- **Medicación:** El uso de antibióticos y la duración del tratamiento se asocia frecuentemente con bacteriemias, principalmente en RN pretérmino. También, el riesgo de candidemia es mayor en los pacientes que reciben terapia antibiótica por más de 5 días y, el uso de cefalosporinas de tercera generación está claramente relacionado con la emergencia de *Klebsiella pneumoniae* de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (Saiman, 2003).

No se ha demostrado que la administración sistemática de profilaxis antibiótica a neonatos no infectados, incluso los más prematuros y de extremo bajo peso, como la administración de vancomicina endovenosa a través del CVC en dosis única semanal para la prevención de su colonización y bacteriemia por Estafilococos, o la antibioterapia para la descontaminación intestinal, prevenga la IACS. De hecho, mientras los agentes antimicrobianos curan a los pacientes infectados, existe un mayor riesgo de infección cuando se administran de forma profiláctica a neonatos no infectados, provocando incluso infecciones por microorganismos resistentes (Baltimore, 1998). Sin embargo, en la última publicación del 2009 de la IDSA (Infectious Diseases Society of America), sí se recomienda que en aquellas unidades con una tasa muy elevada de infecciones invasivas por *Candida spp.* en RN<1.000 g se valore la profilaxis con fluconazol endovenoso, dados los potenciales beneficios observados y la evidencia científica existente.

- **Duración de la estancia:** Una larga estancia en la UCIN es un importante factor de riesgo para adquirir una infección intrahospitalaria (IIH) y, generalmente, los RN pretérmino y/o graves tienen estancias mucho más prolongadas (Saiman, 2003).

- **Exceso de ocupación y escasez de personal:** Un papel muy importante en el desarrollo de los brotes infecciosos es la escasez de personal sanitario y el exceso de pacientes en la UCIN, con el consiguiente aumento de las cargas de trabajo. Así, en el estudio de un brote por *E. cloacae* de Harbarth y cols. observaron que durante el periodo del brote el espacio habilitado por paciente

variaba entre 3,5 y 6 m², muy por debajo de las recomendaciones para el control de infecciones que aceptan un valor entre 7,4 y 9,3 m². Por lo tanto, la escasez de personal sanitario y la sobrepoblación de la unidad favorecen la transmisión cruzada, haciendo imposible el lavado e higiene de manos entre las manipulaciones de los pacientes. Los periodos de poca disposición de personal, de cambios por personal menos experto (sustituciones vacaciones y bajas del personal fijo) y con un exceso de trabajo, dan lugar a un incremento de las IACS y a unos cuidados de menor calidad. Así, en este estudio se observó que el 75% del personal sanitario no se lavaba las manos antes de un contacto de la vía intravenosa con el paciente. Por lo tanto, la presencia de pacientes colonizados junto con poco personal sanitario y un elevado número de pacientes favorece la transmisión cruzada (Harbath et al, 1999; Saiman, 2003).

- **Fuentes de patógenos potenciales.**

Durante el proceso del parto, el RN está expuesto a varias fuentes microbianas. Esto incluye principalmente el tracto genital de la madre, seguido del aire o agua según el tipo de parto, la manipulación del personal y los instrumentos utilizados, como en el caso de precisar reanimación cardiopulmonar neonatal (Srivasta y Shetty, 2007)

Existen numerosas fuentes reservorios de patógenos infecciosos. Muchos RN pueden desarrollar una infección por colonización de la flora endógena del tracto intestinal, piel, o del tracto respiratorio. La flora que se adquiere tras el nacimiento proviene de otros RN o del entorno, transmitiéndose principalmente a través de las manos de los cuidadores en la UCIN; menos frecuente es la adquisición a partir de los equipos de

material y aparataje médicos contaminados, de las medicaciones (viales y envases multiusos) o de los familiares y visitantes (Saiman, 2003)

- **Adquisición de la flora endógena.**

▪ **Niños a término:** El entorno fetal normalmente es estéril y la posterior adquisición de la flora por el RN es un proceso normal. Los RN a término adquieren la flora de las madres en el canal del parto. Después del nacimiento, la adquieren de sus madres, miembros de la familia, visitantes, entorno inanimado y del propio personal sanitario (Saiman, 2003).

▪ **Niños pretérmino:** Los RN ingresados en las unidades de cuidados intensivos tienen patrones de colonización diferentes a los de los RN sanos y a término. Factores principales como el nacimiento prematuro y en menor grado el parto por cesárea, el tratamiento con antibióticos y una prolongada hospitalización pueden alterar dramáticamente la flora endógena (Saiman, 2003). Los neonatos a término o pretérmino que nacen por cesárea tienen una adquisición de la flora endógena más lenta que los nacidos por vía vaginal (Srivasta y Shetty, 2007); los tratamientos prolongados con antibióticos y el uso de corticoides postnatales predisponen a la colonización con microorganismos bacterianos resistentes y a las infecciones por hongos (Molina-Cabrillana et al, 2006).

▪ **Neonatos hospitalizados:** La UCIN es una pequeña comunidad donde la flora es dispersada por el personal sanitario y los pacientes. Los pacientes ya colonizados actúan frecuentemente como reservorios de patógenos potenciales para otros neonatos también hospitalizados (Saiman, 2003).

▪ **Personal sanitario:** Otro factor que podemos destacar es la contaminación bacteriana de las manos del personal sanitario de las UCIN. La higiene de las manos es la medida más importante para prevenir la transmisión cruzada de microorganismos y disminuir la morbilidad y mortalidad por IACS.

Existe un estudio sobre la contaminación de las manos del personal sanitario de la UCIN que utilizaba unas placas especiales (COUNT-TACT, bioMérieux SA, Marcy l'Étoile, France) en las que se presionaban los dedos del personal durante 5 segundos, para luego incubarlas a 35°C en condiciones aeróbicas; los microorganismos se identificaban mediante tinción de Gram, crecimiento en agar MacConkey y API 20 E (bioMérieux SA); durante los cuidados neonatales, en el personal sanitario que no utilizaba guantes se aislaron microorganismos de la flora cutánea (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium spp.* y *Micrococcus spp.*) así como otros microorganismos (*Enterobacteriaceae*, *S. aureus* y hongos filamentosos); la mayoría de los cultivos positivos de Enterobacterias se obtuvieron de las manos del personal sanitario que había cuidado a neonatos de más de 14 días de edad. Por lo tanto, todo tipo de cuidados que no incluya el uso de guantes se asocia con un incremento significativo de la contaminación de las manos del personal sanitario. Sin embargo, aunque los guantes protejan las manos de la contaminación bacteriana, tanto la flora comensal como la patógena también se acumulan en ellos facilitando la transmisión cuando no se recambian adecuadamente y se limpian después de nuevo las manos. Existen determinados cuidados realizados en los neonatos que incrementan considerablemente la contaminación, como son el cambio de pañal y los cuidados respiratorios, siendo necesaria una adecuada higiene en las manos al

quitarse los guantes y cambiarlos entre los cuidados en diferentes localizaciones del mismo paciente. En conclusión, las manos se contaminan rápidamente con flora comensal y patógena durante los cuidados de rutina en la UCIN, por lo que es imprescindible realizar una higiene de las manos para la manipulación del paciente, además los guantes acumulan bacterias y no protegen totalmente frente a la contaminación de las manos, por lo que es necesario realizar un proceso antiséptico en el momento del cambio de guantes (Pessoa_Silva et al, 2004).

En otro estudio de un brote en una UCIN por *Klebsiella pneumoniae*-BLEE se encontró que el personal sanitario con cultivos de manos positivos (2 personas) para *K. pneumoniae*-BLEE no tenían cultivos positivos del tracto intestinal ni urinario para *K. pneumoniae*-BLEE. Sin embargo, uno de esos trabajadores tenía uñas artificiales y otro se hacía la manicura semanalmente y tenía unas uñas de una longitud mayor a la recomendada (Gupta et al, 2004).

El lavado de las manos con una preparación en base de alcohólica es el proceso de elección para la higiene de las manos, antes y después de las actividades de cuidados del paciente (Pessoa Silva et al, 2004). Así, el primer y fundamental concepto para prevenir la transmisión cruzada es seguir unas buenas prácticas en el lavado e higiene de manos por parte del personal sanitario (Harbath et al, 1999).

- **Medicamentos y soluciones contaminadas.**

Numerosas soluciones, medicamentos, equipos y desinfectantes pueden contaminarse y causar infecciones o brotes en los pacientes de la UCIN. Los viales multiusos se contaminan con frecuencia y se convierten en una fuente potencial de brotes; los bacilos gramnegativos (BGN) y las levaduras son causa frecuente de contaminación de las soluciones (Saiman, 2003).

- **Contaminación de la alimentación enteral.**

La alimentación enteral, bien con leche materna o con fórmulas para lactantes, a término o de bajo peso, puede servir de fuente de microorganismos patógenos. La leche obtenida de donantes es más fácil que se contamine y tiene más bacterias que la leche obtenida de las propias madres (Saiman, 2003).

- **Contaminación de los productos para la higiene de las manos.**

Irónicamente, las lociones y productos usados para desinfectar las manos de los cuidadores han sido en algunas ocasiones la fuente de brotes infecciosos. Existen varios casos de brotes por *K. pneumoniae* por la contaminación de un desinfectante y otro por *Serratia marcescens* debido al multiuso de un cepillo de manos (Saiman, 2003).

- **Contaminación de los equipos.**

Los equipos de terapia respiratoria incluidos laringoscopios están relacionados con infecciones por BGN (Saiman, 2003).

II.4. AGENTES CAUSALES.

Antes de la introducción de la penicilina los organismos más importantes causantes de sepsis o meningitis neonatal eran *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Echerichia coli* (Philip, 2005).

Los microorganismos grampositivos continúan en la actualidad causando la mayor proporción de las infecciones neonatales intrahospitalarias, y muchos son multiresistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), Estafilococo coagulasa negativa (SCN) y *Enterococcus faecium*. Los BGN causan del 20% al 30% de las sepsis tardías y el 30% de las neumonías neonatales adquiridas en los hospitales. La mortalidad asociada a BGN es muy alta, con un amplio rango comprendido entre el 40% y el 90%. *Candida spp.*, particularmente *Candida albicans* y, sobre todo en los últimos años *Candida parapsilosis*, se han incrementado como causa de infección causando alrededor del 10% de todas las infecciones tardías. Los virus también pueden causar infecciones en la UCIN y se han descrito brotes, principalmente por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y Rotavirus (Saiman, 2003).

- Bacterias.
 - Cocos grampositivos.
 - Estafilococo coagulasa negativa: Desde finales de los 1970s a primeros de los 1980s, particularmente *Staphylococcus epidermidis*, se han reconocido como la causa más común de bacteriemias en las UCIN. Aproximadamente el 40% de las infecciones están causadas por SCN y el 5% de los pacientes desarrolla una bacteriemia por SCN. La

mayoría de las infecciones por SCN adquiridas en el hospital son multirresistentes, incluida la resistencia a la oxacilina (Saiman, 2003).

- *Staphylococcus aureus*: Es un patógeno común en la UCIN y se han documentado brotes manifestados como síndrome de la piel escaldada estafilocócica (Saiman, 2003). También hay que destacar que en algunas UCIN los SARM son la causa más importante de IACS (Ahoyo, 2006) y que su colonización puede permanecer por un tiempo muy prolongado. Así, en el estudio de Kim YH y cols., la mayoría de los neonatos que se colonizaron permanecían en ese estado hasta poco antes del alta, o incluso tras ésta (Kim et al, 2007); además, la alimentación por sonda nasogástrica actúa como reservorio de microorganismos resistentes, como demuestra el estudio de Mehall y cols., en el cual se observó una transmisión por éste mecanismo de SARM (Mehall et al, 2002); o incluso estar asociada al personal sanitario, como en el brote descrito por Bertin y cols., en el que un sanitario con otitis externa crónica actuó de portador (Bertin et al, 2006).

- *Enterococcus spp.*: Es una causa poco común de sepsis precoz y una causa ocasional de sepsis tardía en la UCIN. Se han descrito brotes por *Enterococcus faecalis* vancomicina resistente en las UCIN, pero se han asociado más frecuentemente con colonización que con infección, durante esos brotes se observaba una amplia contaminación del entorno y que el brote terminaba satisfactoriamente con una buena limpieza y la restricción en el uso de la vancomicina (Saiman, 2003). La transmisión fecal-oral de cepas de Enterococo resistente a vancomicina (ERV) ha liderado en los últimos años epidemias asociadas a los cuidados sanitarios. El uso de antibióticos y la duración del tratamiento se asocia frecuentemente con bacteriemias en niños pretérmino y la mayoría de los pacientes tienen como factores asociados el bajo peso

al nacer y largas terapias antibióticas (Yüce et al, 2001). Un ejemplo de brote por *E. faecium* resistente a vancomicina es el descrito por Borgmann y cols. en el cual detectaron el tipo VanA en muestras fecales de pacientes y personal sanitario, pero no en muestras ambientales (Borgmann et al, 2004).

- *Streptococcus agalactiae*: Desde 1970 ha sido el agente bacteriano predominante causal de la infección invasiva perinatal de transmisión vertical. Los neonatos nacidos de madres que están colonizadas en el momento del parto con *S. agalactiae* poseen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Se considera que entre un 10-30% de las embarazadas tienen una colonización vagino-rectal y de éstas, entre el 1-2% de los neonatos desarrollan una infección invasiva precoz. La profilaxis intraparto recomendada actualmente se realiza con penicilina G endovenosa (anteriormente al año 2003 se utilizó la ampicilina) y, en las embarazadas alérgicas a las penicilinas eritromicina o clindamicina (Motlová et al, 2004).

Existen algunos estudios, como el de Stoll y cols., que consideran que desde la introducción de la profilaxis intraparto se está observando un cambio en la etiología de la sepsis precoz, especialmente en los neonatos de bajo peso al nacer. Así, en los últimos años, existiría una reducción progresiva de las sepsis por *Streptococcus* del grupo B (SGB), con un descenso del 5,9 al 1,7 por 1.000 nacidos vivos y, simultáneamente, un incremento de *E. coli*, con un aumento del 3,2 al 6,8 por 1.000 nacidos vivos; además, la mayoría de los aislamientos de *E. coli* presentarían resistencia a ampicilina, ya que las madres de estos pacientes recibieron en su mayoría profilaxis intraparto con dicho antibiótico (Levine et al, 1999; Stoll et al, 2002). Sin embargo, otros estudios más recientes, como el realizado en nuestro país por el "Grupo

de Hospitales Castrillo" de la SEN, no encuentran un aumento simultáneo estadísticamente significativo de las infecciones por *E. coli*, aunque recomiendan continuar la vigilancia epidemiológica al respecto (López-Sastre et al, 2005).

En el HUC la profilaxis se realiza desde el año 2003 con penicilina G sódica y, en caso de que la madre sea alérgica con eritromicina o clindamicina, siguiendo el documento de consenso vigente (SEGO, SEN, SEIMC, SEQ y SEMFyC, 2003), precedido de las recomendaciones de los CDC y la AAP en los EE.UU.

- **Bacilos gramnegativos (BGN).**
 - *Pseudomonas aeruginosa*: Es causa de sepsis, neumonía, conjuntivitis y endoftalmitis y se asocia con una alta tasa de mortalidad. Desde los 1960s se han descrito reservorios de *P. aeruginosa* en las salas de paritorio y en las UCIN, en los equipos de resucitación, incubadoras, humidificadores, grifos, neonatos ingresados con estancias hospitalarias prolongadas y en las manos de los cuidadores (Saiman, 2003).
 - *Serratia marcescens*: Ha emergido como un importante patógeno en las UCIN causando meningitis, sepsis, neumonía, conjuntivitis, infecciones del tracto urinario (ITU) e infecciones de heridas. La transmisión se asocia a la contaminación de equipos de ventilación, desinfectantes, manos del personal sanitario y al exceso de pacientes en la unidad. El reservorio principal puede ser el tracto intestinal de los neonatos hospitalizados (Saiman, 2003).

- *Klebsiella spp.*: Particularmente *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, se han establecido como patógenos de los pacientes en las UCIN y pueden causar sepsis, ITU y neumonía (Saiman, 2003). Los brotes asociados a las IACS son frecuentes y *K. pneumoniae* es causa de bacteriemias en los neonatos (Gastmeier et al, 2003). En el estudio de Richards y cols., *K. pneumoniae* ocasionó el 2,5% de las bacteriemias, siendo responsable de IACS tanto endémicas como epidémicas. Además, asociado a factores intrínsecos como el bajo peso al nacer y la menor edad gestacional, los brotes por *K. pneumoniae* se relacionan también con factores extrínsecos como la terapia intravenosa, el amplio uso de antibióticos y la transmisión cruzada en unidades con una amplia dispersión de colonización (Richards et al, 2004). La colonización del tracto intestinal de los niños puede actuar como reservorio y el patógeno puede ser dispersado paciente-paciente a través de las manos del personal sanitario (Saiman, 2003).
- *Enterobacter spp.*: Las infecciones por éste patógeno se asocian con una alta tasa de mortalidad (Saiman, 2003). *E. cloacae* es causa frecuente de brotes y sepsis neonatales y, además, es una bacteria frecuentemente multirresistente que coloniza a los pacientes en las UCIN (Kuboyama et al, 2003). Las IACS causadas por *E. cloacae* tienen un origen endógeno en el tracto intestinal, especialmente en los pacientes más débiles que han recibido previamente terapia antibiótica (Fernández-Baca et al, 2001).
- *E. coli*: Es la segunda causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatales y, aunque generalmente es de origen materno, también existe la posibilidad de transmisión por los cuidados sanitarios (Moore, 2004).

- BGN betalactamasa de espectro extendido (BLEE): Los BGN multirresistentes son una importante causa de IACS en las UCIN, considerándose que el 49,1% de los pacientes están colonizados por Enterobacterias productoras de BLEE y que la alimentación mediante fórmulas está significativamente asociada a este tipo de colonización, frente a la lactancia materna que es un claro factor protector (Mammìna et al, 2007). Los factores de riesgo para una IACS por Enterobacterias productoras de BLEE son pacientes pretérmino, de bajo peso, ventilación mecánica prolongada y uso previo de cefalosporinas de tercera generación (Huang et al, 2007).
- Hongos.
 - *Candida spp.* : Los RN pretérmino poseen un elevado riesgo de adquirir una infección por *Candida spp.*, particularmente por *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Sin embargo, también *C. tropicalis* y *C. lusitanae* han causado brotes en las UCIN. *Candida spp.* causa candidemia, particularmente relacionada con catéter, infección del tracto urinario, endocarditis, osteomielitis y meningitis.

Los factores de riesgo para la enfermedad invasiva por estos hongos patógenos incluyen (Saiman, 2003):

- Prematuridad.
- Catéter venoso central.
- Uso de antagonistas de receptores H₂ (ranitidina u omeprazol).
- Antibióticos (cefalosporinas de tercera generación).
- Corticoesteroides postnatales.
- Nutrición parenteral y medicamentos con lípidos.

- Intubación endotraqueal y ventiloterapia invasiva.
 - Estancia prolongada en la unidad (>7 días).
 - Colonización previa por *Candida spp.*
- *Malassezia spp.* y *Trichosporon spp.* : El uso de lípidos vía intravenosa, en la nutrición parenteral y también en algunas medicaciones, es el principal factor de riesgo para infecciones por *Malassezia spp.* (*M. furfur* y *M. pachydermatis*). *Trichosporon asahii* se ha descrito como una causa rara de enfermedad invasiva en las UCIN (Saiman, 2003).
- *Aspergillus spp.*: Tanto la infección cutánea primaria como la enfermedad invasiva han sido descritas en RN pretérminos (Saiman, 2003).
- **Virus.**

Se han descrito brotes en las UCIN por virus respiratorios, principalmente por el Virus Respiratorio Sincitial y el Virus de la gripe; y gastrointestinales, por Rotavirus e incluso Enterovirus (Saiman, 2003).

- **Virus de la gripe:** Los virus de la gripe son adquiridos en la comunidad por los cuidadores y visitantes no inmunizados, o en ocasiones por una escasa eficacia de la vacunación anual.

- **Virus Respiratorio Sincitial:** Tanto los cuidadores enfermos como los niños en general pueden actuar de fuente en un brote, que es dispersado por las manos del personal en contacto con secreciones o con el entorno contaminado.

- **Otros virus respiratorios:** Virus Parainfluenza, Rinovirus, Adenovirus y Coronavirus han sido causa de infección en las UCIN. Los factores de riesgo incluyen la intubación endotraqueal, la alimentación nasogástrica, el personal sanitario y los visitantes enfermos.

- **Rotavirus:** Tanto infecciones gastroentéricas endémicas como epidémicas han sido descritas en las UCIN. La ruta de transmisión es la fecal-oral y puede ocurrir a través de las manos del personal y visitantes o por el entorno contaminado.

- **Enterovirus:** Causan graves brotes, principalmente de gastroenteritis, y la transmisión es también fecal-oral. Además, el riesgo de infección puede aumentar con la intubación endotraqueal y una alimentación contaminada.

- **Virus Herpes Simple:** La mayoría de los neonatos adquieren la infección a partir de sus madres en el parto y la transmisión paciente-paciente es infrecuente.

- **Virus Varicela-Zoster:** Es un patógeno poco frecuente en las UCIN, pero podrían ocurrir exposiciones del personal o visitantes infectados. Su baja incidencia se atribuye a la protección que tienen los neonatos por el paso previo transplacentario de anticuerpos maternos en la mayoría de las gestantes, ya inmunes, de tipo IgG que los protegen durante los primeros 4-6 meses de vida.

II.5. SÍNDROMES CLÍNICOS.

La IACS en el neonato se define como aquella cuyos síntomas aparecen más allá de los 3 (7) días de vida. Es una causa muy relevante de morbimortalidad en las unidades que asisten a neonatos graves, con un mayor número de RN de peso al nacer y edad gestacional muy bajos, al estar sometidos a largas estancias hospitalarias y frecuentes técnicas invasivas, dada su significativa inmadurez y la elevada prevalencia de patología que suelen presentar. En el RN, el lactante y el niño mayor, las dos localizaciones más frecuentes de las IACS en las unidades de cuidados intensivos son la bacteriemia (Molina-Cabrillana et al, 2006) y la neumonía, seguidas de las infecciones oculares, óticas, nasales y faríngeas. También pueden desarrollar infecciones en la piel, tejidos blandos, heridas quirúrgicas, tractos gastrointestinal y urinario (Saiman, 2003).

Los BGN son responsables de un alto porcentaje de IACS en las UCIN (Goldmann et al, 1978). Los miembros del género *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* están ampliamente distribuidos en nuestro entorno y su presencia indica contaminación fecal por humanos y animales; además, son reconocidos como patógenos causantes de IACS, produciendo en ocasiones brotes nosocomiales de interés epidemiológico (Murray et al, 1999).

Los principales síndromes infecciosos clínicos en las UCIN son:

- **Bacteriemia:** Es la infección más común en los pacientes que ingresan en las UCIN. Dependiendo del peso al nacer, del 30% al 50% de las IACS son bacteriemias (Saiman, 2003). Estas infecciones aumentan la estancia hospitalaria de los pacientes. La reducción de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios reduce

significativamente la mortalidad, morbilidad y el coste asistencial sanitario asociado, principalmente en los RN de muy bajo peso al nacer (Payne et al, 2004).

La bacteriemia precoz, en los 3 primeros días de vida (7 para algunos autores), es mayoritariamente de transmisión vertical, presentándose generalmente al poco tiempo del nacimiento, como resultado de su adquisición al pasar por el canal del parto (menos frecuentemente por una corioamnionitis o por el paso transplacentario previo de algunos microorganismos patógenos); siendo considerada por ello como una infección de adquisición comunitaria. Clínicamente se caracteriza por una enfermedad multisistémica con manifestaciones muy variables y ocasionalmente inespecíficas (taquipnea, taquicardia, distermia, dificultad respiratoria, hipoxemia, apneas, rechazo de la alimentación, intolerancia digestiva, vómitos, distensión abdominal, hipotonía, letargo y/o irritabilidad, convulsiones, ictericia, acidosis, anemia, diátesis hemorrágica, etc.), presentándose frecuentemente como un shock séptico (taquicardia o bradicardia, cianosis o palidez cutánea, frialdad acra con relleno capilar distal lento, oligoanuria e hipotensión), que en los casos más graves tiene un curso fulminante (fallo multiorgánico) y una elevada mortalidad. Sus factores de riesgo son la prematuridad y el bajo peso al nacer, la rotura prolongada (>18 h) y/o prematura (<37 semanas y >18 h) de membranas amnióticas, la fiebre materna ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), la corioamnionitis (frecuentemente subclínicas), la infección del tracto urinario (ITU) materna (sobre todo en las 2 semanas previas al parto) y la pérdida del bienestar fetal (hipoxia-isquemia fetal intrauterina previa o durante el trabajo de parto).

Los microorganismos causales más prevalentes suelen ser *S. agalactiae* y *E. coli*.

La bacteriemia tardía, después del tercer día de vida (séptimo para los mismos autores), ocurre generalmente después de la primera semana de vida, siendo mayoritariamente nosocomial (IACS o IIH). Es causada por SCN, *S. aureus*, enterococo y BGN (Moore, 2004). Constituye un importante determinante de la morbilidad y mortalidad neonatal; con un riesgo global directo de morir por una sepsis tardía del 17%, que se incrementa de forma muy significativa en los casos producidos por BGN ($\geq 30\%$) (Saiman, 2003).

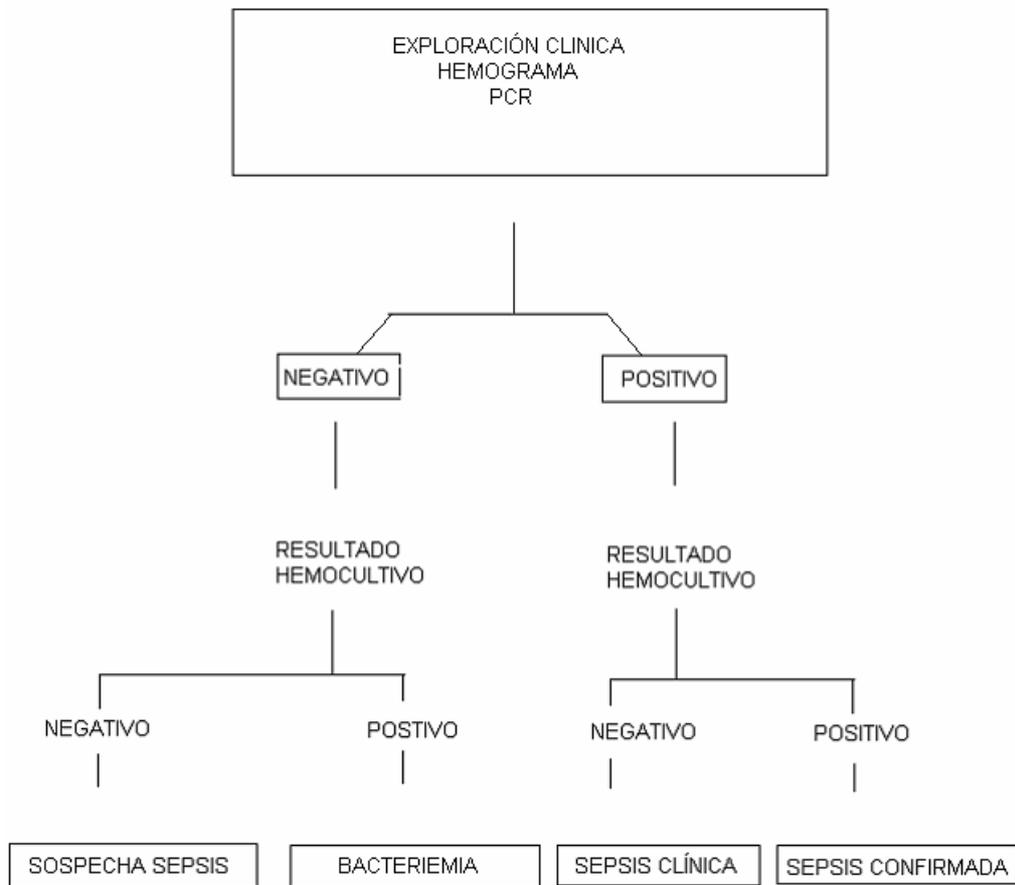
Para su diagnóstico el “*gold standard*” es el hemocultivo, aunque, en muchos casos es negativo. Así, la determinación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), cuya producción no se ve afectada por la edad gestacional, parece tener el mejor valor discriminatorio para la predicción de septicemia (Kaufman, 2004); sin embargo, su elevación es relativamente tardía (12-48 h). Por ello, para facilitar un diagnóstico lo más precoz posible, actualmente se recomienda su uso combinado con otros reactantes que tienen ya una utilidad demostrada en el neonato infectado en las primeras 6 - 12 h, como la LBP (proteína ligada a lipoproteínas), IL-6 e IL-8 (interleukinas 6 y 8).

Las bacteriemias primarias incluyen las bacteriemias confirmadas por el laboratorio y las denominadas “sepsis clínicas”. Cada vez son más frecuentes las sepsis con sólo manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio alteradas (hemograma y PCR-LBP-IL6-IL8), pero con el hemocultivo negativo; que tienen también

una significativa morbilidad, sobre todo en los RN más pequeños e inmaduros. Estas se presentan en RN con factores de riesgo de infección nosocomial, atribuyéndose la negatividad del hemocultivo a las dificultades y errores en la obtención de las muestras sanguíneas y medios idóneos de cultivo, así como también a la administración materna intraparto de antibióticos en los casos precoces. Deben diferenciarse del grupo de otras patologías neonatales con similares manifestaciones (FIRS –Fetal Inflammatory Response Syndrom- enfermedades digestivas como la enterocolitis necrotizante, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, malformaciones y enfermedades congénitas metabólicas como la galactosemia, etc.).

Es evidente la indicación del inmediato ingreso hospitalario, iniciando rápidamente la antibioterapia empírica endovenosa, tras obtener al menos un hemocultivo y el cultivo del LCR, en todo neonato que presente clínica con “sospecha de sepsis”, independientemente de si existen o no factores de riesgo y alteraciones en las pruebas de laboratorio (Illana et al, 2004).

En la figura 1 se expone un algoritmo diagnóstico de infecciones sistémicas, que permite clasificar las diferentes situaciones que pueden presentarse en el periodo neonatal:

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de infecciones sistémicas

Se diagnosticará una bacteriemia secundaria cuando el organismo aislado en el hemocultivo es compatible con otra localización de la infección (foco primario). Se determinará una bacteriemia asociada a dispositivo intravascular (catéter) cuando se aísle en el hemocultivo por punción venosa el mismo microorganismo que en el hemocultivo extraído del catéter, de la conexión o del cultivo del líquido de infusión; o bien cuando se realice la retirada del catéter y el paciente mejore, siendo positivo el cultivo de la punta (Illana et al, 2004).

- **Endocarditis:** En los últimos años se ha incrementado el diagnóstico de endocarditis neonatal, que con frecuencia es una complicación relacionada con la prematuridad extrema, cirugía mayor y uso prolongado de catéter venoso central, principalmente en los casos de enfermedades congénitas cardíacas (Saiman, 2003).
- **Infecciones del Sistema Nervioso Central:** Las meningitis y con menor frecuencia otras infecciones (ventriculitis, cerebritis y abscesos cerebrales) aparecen con relativa frecuencia como complicación de una sepsis (Saiman, 2003). Por lo que está indicada la punción lumbar diagnóstica, previo estudio de neuroimagen ultrasonográfico, en todo neonato séptico antes de iniciar la antibioterapia empírica (recomendando iniciarla a dosis endovenosas apropiadas para este tipo de infecciones, sobre todo si la punción es hemorrágica, hasta disponer del cultivo del LCR); con la excepción de los RN < 1.250 g o muy inestables, en quienes la punción lumbar estaría contraindicada hasta su estabilización y mejoría, con lo que más tarde el cultivo diferido no tendría ya validez, aunque sí el análisis de laboratorio, tinción de Gram y técnicas de aglutinación del LCR, que podrían orientarnos al respecto de la pauta antimicrobiana a seguir y de la necesidad de realizar un estrecho control para detectar las frecuentes complicaciones que ocasionan estas infecciones (irritabilidad por dolor, coma, convulsiones, hidrocefalia, sordera, ceguera, encefalopatía y parálisis cerebral infantil posinfecciosas).

- **Infecciones del tracto respiratorio:** La neumonía es la segunda IACS neonatal más frecuente. Tanto los BGN como los cocos grampositivos son agentes causales, aunque la mortalidad es mayor en el primer caso. La neumonía es muy difícil de diagnosticar, sobre todo en los neonatos de bajo peso al nacer, pues rara vez se someten a procesos de broncoscopia y frecuentemente tienen un amplio diagnóstico diferencial, con múltiples etiologías posibles, para justificar los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, como es el caso de los diferentes cuadros del síndrome de distres respiratorio, atelectasias, masas y malformaciones congénitas pulmonares (Saiman, 2003).
- **Infecciones gastrointestinales:** La enfermedad más común del tracto gastrointestinal en el neonato es la enterocolitis necrotizante (NEC), que tiene una base patogénica principalmente inflamatoria con hipoxia e isquemia local en clara relación con la alimentación enteral artificial (la leche materna es el factor protector principal más significativo disponiendo de una amplia evidencia científica al respecto). La NEC se presenta generalmente de forma esporádica, pero también en alguna ocasión en brotes epidémicos, que han sido relacionados con contaminación o translocación bacteriana patógena gastrointestinal, bacteriemia y sepsis. Así, la sepsis por flora gramnegativa del tracto gastrointestinal, cocos grampositivos, hongos y menos frecuentemente anaerobios pueden complicar la NEC, o incluso en algunos pocos casos ser un factor desencadenante (5%) (Saiman, 2003).

- **Infecciones del tracto urinario:** Ocurren aproximadamente en el 4% de los neonatos, principalmente en varones (por motivos estructurales, las mujeres se afectan con mayor frecuencia después del periodo neonatal), RN con malformaciones congénitas nefrourinarias y secundarias al sondaje vesical. Los patógenos más frecuentes son *Candida spp.* y BGN (Saiman, 2003).
- **Osteomielitis:** Es una infección intrahospitalaria poco común en la UCIN, pero se asocia con una grave morbilidad. Los cocos grampositivos como los estafilococos, principalmente el *S. aureus*, son agentes prevalentes; los BGN como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens* y *Enterobacter spp.* causan aproximadamente el 10% de los casos, probablemente también con una mayor gravedad (Saiman, 2003).
- **Infecciones oculares:** La conjuntivitis es una infección común adquirida en la UCIN, secundaria a la contaminación de incubadoras o secreciones respiratorias contaminadas que llegan a los ojos (como en el caso de rinitis por uso de CPAP y otras técnicas de ventiloterapia no invasiva aplicadas mediante mascarilla o cánulas nasales) (Saiman, 2003).

II.6. PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL.

- **Diseño.**

Las UCIN suelen diseñarse como salas abiertas que tienen un acceso propio y separado del resto de la unidad, con un área administrativa y zonas de almacén, descanso, aseos, etc. también externas a la misma. Disponemos de guías que definen el espacio

adecuado por paciente, equipos y número de puntos de lavado, pues un inadecuado diseño incrementaría el número de infecciones.

- **Personal sanitario e higiene de las manos.**

Los microorganismos que causan IACS en las UCIN generalmente son transmitidos por las manos de los facultativos, enfermeros, auxiliares, fisioterapeutas y otro personal sanitario visitante (Kilbride et al, 2003). The Centres for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta recomienda el lavado de manos antes y después del contacto con cada paciente.

En el estudio observacional de Lam y cols. demostraron que el cumplimiento del lavado de manos para todas las oportunidades de lavado era sólo de un 40%, aumentando al 53% después de la implantación del estudio. Observaron que el personal tenía una tendencia a recontaminarse las manos ya lavadas durante interrupciones en el cuidado del paciente, al tocar objetos inanimados como botones de alarma, el ratón del ordenador o dispensadores de medicamentos. Además, tras finalizar el cuidado del paciente, el personal tendía a tocar partes de su cuerpo y otros fómites después de haberse lavado las manos (Lam et al, 2004).

El personal médico, de enfermería y auxiliar debe tener tiempo suficiente para poner en práctica unas buenas prácticas clínicas y seguir el protocolo de una adecuada higiene de las manos, que incluya desinfectar las manos y la piel, además de mantener las uñas en buenas condiciones. Un efectivo lavado de manos es crítico para prevenir IACS y se recomienda que el personal de la UCIN tenga las uñas naturales y cortas (Saiman, 2003).

El lavado de manos entre contactos de pacientes es la medida más sencilla e importante en la prevención de las infecciones nosocomiales. Además, los guantes se llevarán en cualquier contacto con sangre o fluidos del cuerpo y se cambiarán entre contactos de pacientes con una nueva higiene de las manos previa. Para el lavado de las manos se usan jabones con agentes antimicrobianos, frecuentemente triclosan y clorhexidina (Siegel, 1998) o soluciones alcohólicas.

La descontaminación de las manos es considerada la mejor medida efectiva en la prevención de las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios y existen varios estudios que demuestran que es una práctica poco utilizada por el personal sanitario. La técnica consiste en 5 componentes cuando se realiza un lavado con jabón o un antiséptico (elección del producto, duración, número de superficies descontaminadas, secado y uso de toalla de papel); mientras que cuando se realiza una descontaminación con una solución de base alcohólica, la técnica se reduce a sólo 3 componentes (elección del producto, duración y número de superficies descontaminadas), lo que facilita su cumplimentación (Chudleigh et al, 2005).

- **Precauciones en la transmisión.**

El uso de precauciones adecuadas para evitar la transmisión es una estrategia efectiva para prevenir la IACS. El uso de guantes en cada contacto con los pacientes o con el equipo de los pacientes es una medida que reduce el número de infecciones (Saiman, 2003).

- **Limpieza del entorno.**

El personal debe estar entrenado en el control del equipamiento y estructura de la UCIN, entendiendo la importancia de una adecuada limpieza de todas las superficies. Se establecerán políticas de limpieza rutinaria y se designará individualmente los responsables de la misma. Los juguetes que traen los padres, sobre todo los que tengan materiales textiles y/o porosos, no deben estar dentro de las incubadoras porque se pueden contaminar más fácilmente con patógenos potenciales (Saiman, 2003).

- **Política de visitas.**

La práctica de visitas, principalmente de los padres y otros familiares sanos, no parece que suponga un incremento global de infección o de colonización. En general, los visitantes son fuentes poco comunes de IACS en las UCIN. Aunque en teoría, los niños pequeños y en edad escolar, aun encontrándose asintomáticos, sí conllevan un mayor riesgo de transmisión de patógenos potenciales, sobre todo respiratorios y gastroentéricos; aun así, los hermanos de los neonatos ingresados deben tener la posibilidad de acceso, aunque con un mayor grado de restricción. Cualquier visitante que padezca un proceso infecto-contagioso debería temporalmente abstenerse de acceder a la UCIN hasta su total curación; aunque, en el caso de las madres con procesos sólo leves y de bajo riesgo de transmisión, se valorará individualmente la situación, estableciendo las medidas de protección de contacto y/o respiratorias oportunas si el beneficio del contacto materno-neonatal es considerado muy superior al riesgo. Todos los visitantes, previamente informados por el personal de la unidad, deben cumplir estrictamente las normas de buena práctica

de higiene de las manos antes de entrar en la sala de hospitalización, disponiendo de una zona aparte y específica para ello, extremando las precauciones cuando entran en contacto con los neonatos y procurando no tocar, en la medida de lo posible las superficies del entorno y los equipos médicos, sobre todo los que no correspondan a la unidad asistencial de su hijo/a (Saiman, 2003).

- **Inmunización.**

Los RN prematuros deben ser vacunados a la edad de 2 meses si están estables y pesan al menos 2 Kg; para ello no se tendrá en cuenta la edad postconcepcional (EC o edad corregida calculada según la edad gestacional al nacimiento y la fecha teórica prevista del parto que corresponde con las 40 sem de gestación: $EC \text{ (sem)} = \text{edad cronológica} - [40 - \text{edad gestacional al nacimiento}]$), que tiene interés sólo para la cronología de la alimentación complementaria y la valoración del crecimiento y del desarrollo; el resto de RN lo hará igualmente a partir de los 2 meses de vida (edad cronológica).

Normalmente cuando a esa edad, considerada ya en el periodo de lactante pequeño, permanecen aún hospitalizados suelen estar en la UCMN, tras salir de la UCIN. Se comenzará su primovacunación según el calendario de vacunas oficial local, considerando además las otras recomendaciones específicas que anualmente emiten los comités de vacunas de las asociaciones y sociedades pediátricas nacionales e internacionales. Para ello es preciso que se encuentren estables y tengan al menos 2 Kg de peso y 2 meses (8 semanas) de edad cronológica. Una excepción a esta norma la constituye la vacunación anti-hepatitis B en RN con alto riesgo de transmisión vertical y perinatal, hijos de madres enfermas, portadoras del VHB o

no controladas durante la gestación, quienes deben recibir la vacuna en las primeras 24-72 h de vida, independientemente de su edad posconcepcional y peso, según las recomendaciones específicas establecidas para cada caso.

Nunca se administrarán en los pacientes hospitalizados, ni al personal y visitantes, vacunas con virus vivos ni atenuados (anti-rotavirus, anti-polio tipo Sabin –que afortunadamente ya no se administra en nuestro entorno sanitario-, antigripal atenuada, triple vírica o SaRuPa y anti-varicelosa), por el elevado riesgo que tienen estas vacunas de transmisión, de provocar enfermedad y brotes de infecciones intrahospitalarias graves.

Algunos autores recomiendan en los RN muy prematuros, dada su escasa inmunocompetencia, realizar determinaciones serológicas posvacunales, para confirmar una adecuada seroconversión, aunque ésta no suele ser una práctica generalizada (Saiman, 2003).

- **Salud laboral.**

Los trabajadores de la unidad deben estar vacunados frente a las enfermedades infectocontagiosas prevenibles, como el tétanos, difteria, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B, sarampión, rubéola, paperas, influenza y varicela.

También deben conocer los modos de transmisión de las enfermedades infectocontagiosas y las medidas de protección estándar y específicas recomendadas para el control de las IACS; considerándose un aspecto fundamental la formación continuada de todo el personal sanitario, con una mayor relevancia en los

servicios y unidades de hospitalización que conllevan un mayor riesgo, como es el caso de las UCIN (Saiman, 2003).

En general, el personal sanitario enfermo o potencialmente infectocontagioso, aun con manifestaciones mínimas o leves, no debe tener contacto directo con los pacientes ni visitantes, por lo que no deben acceder a los servicios ni unidades hospitalarias durante el periodo de contagio específico a cada caso. Esta debe ser una norma de especial cumplimiento en las UCIN, donde las especiales características predisponentes de los pacientes son de muy alto riesgo.

- **Programa de control antibiótico.**

El uso inapropiado de antibióticos tiene un impacto adverso en la morbimortalidad y además, los cambios en los tratamientos empíricos pueden alterar la ecología de los patógenos de la UCIN (Saiman, 2003). Por ello, una adecuada política en el uso de antibióticos, establecida por un comité interno específico de neonatología en colaboración con el servicio de medicina preventiva y farmacología clínica y, ratificada por el comité de infecciones de cada centro hospitalario, es también un aspecto fundamental. En la Sección de Neonatología del HUC desde el año 2001 existe un protocolo específico, que ha sido revisado periódicamente de acuerdo con las recomendaciones existentes, adaptándolo a los resultados obtenidos en el programa de vigilancia y prevención de la infección.

- **Vigilancia.**

Un programa de vigilancia activa es un componente esencial de la prevención y, es necesaria la colaboración e implicación de todo el personal sanitario, médico y de enfermería, en el diseño, puesta en práctica y control de los programas de prevención. Un elemento muy importante es comunicar a todo el personal, incluyendo al auxiliar, con antelación suficiente las prácticas que deben llevar a cabo y, periódicamente, conocer los resultados obtenidos para el control de la IACS, sobre todo los positivos cuando se presente un brote infeccioso.

Aunque existen algunas recomendaciones en pacientes pediátricos y adultos de cuidados intensivos, al ingreso, los cultivos rutinarios universales al ingreso de superficies corporales no están recomendados en las UCIN en periodos en los que no hay brotes, ya que no predicen qué pacientes están en riesgo de padecer una sepsis o infecciones nosocomiales graves. Sin embargo, sí están aconsejados cuando hay un brote nosocomial para poder identificar a los niños colonizados e infectados, con patógenos como BGN multirresistentes y SARM (Siegel, 1998).

En el caso de las infecciones de adquisición comunitaria, de transmisión vertical materno-fetal, la obtención de al menos 3 cultivos periféricos en las primeras 24 h de vida (ocular, ótico y rectal > umbilical, faríngeo o nasofaríngeo) en el RN sintomático o de muy alto riesgo y de la placenta en el momento del parto, sí ha demostrado una significativa utilidad práctica para orientarnos hacia una etiología “probable”, y al mismo tiempo adecuar el tratamiento antibiótico empírico previo, sobre todo en los cada vez más

frecuentes casos de sepsis clínica con hemocultivos negativos. Además, en los casos en que no se haya realizado el cultivo prenatal recto-vaginal materno para la detección de portadoras del SGB (entre las 35-37 semanas de gestación), se aconseja realizarlo tras el parto.

El NNIS se fundó en 1970 cuando un grupo de hospitales de EE.UU. comenzaron a proporcionar sus datos de vigilancia de las IACS para agregarlos a una base de datos nacional. Los hospitales que participan en el NNIS System proporcionan servicios médico-quirúrgicos a adultos, niños y neonatos hospitalizados que precisan cuidados precisos. Todos los datos del NNIS se recogen utilizando protocolos estandarizados en unidades de cuidados intensivos neonatales, pediátricos y de adultos además de pacientes quirúrgicos. Las infecciones son catalogadas por localizaciones utilizando definiciones estándar del CDC que incluyen los criterios clínicos y de laboratorio. Los profesionales del control de infecciones recogen datos de las localizaciones de las IACS y de todos los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (CDC NNIS personnel). Posteriormente en ese país, en el año 2005 se estableció el National Healthcare Safety Network (NHSN) integrando diferentes sedes de sistemas de vigilancia, los CDC, NNIS, Dialysis Surveillance Network (DSN) y National Surveillance of Healthcare Workers (NaSH) (Edwards et al, 2007).

- **Buenas prácticas.**

Para prevenir tanto las infecciones endémicas como epidémicas, todas las UCIN deben revisar sus prácticas y procedimientos, para evitar o reducir la exposición a factores de riesgo.

Las siguientes prácticas requieren el seguimiento de un protocolo y una educación continua:

1. Higiene de las manos antes del contacto con el paciente, después o en el cuidado de los equipos del paciente, además de entre contactos con diferentes pacientes.
2. El cuidado del catéter venoso central es necesario para reducir las bacteriemias por colonización del punto de inserción.
3. Todas las infusiones intravenosas, principalmente las que implican productos sanguíneos, nutrición parenteral y lípidos, pueden contaminarse fácilmente durante su preparación, conservación y manipulación. En estos casos, los puntos de administración deben cambiarse entre las 24 y 72 horas.
4. El procedimiento de alimentación enteral debe controlarse tanto en la preparación, conservación y manipulación como en la toma.
5. La farmacia del hospital deberá elaborar dosis únicas de ciertos medicamentos (monodosis) para evitar la contaminación de los viales multiusos.

En la tabla 4 se muestran las intervenciones que son más efectivas para reducir el riesgo de infección en las prácticas clínicas (Saiman, 2003).

Tabla 4: Intervenciones efectivas para reducir el riesgo de infección en las prácticas clínicas.

Práctica clínica	Intervención
Higiene de las manos	No usar uñas artificiales. Zonas de lavado de manos. Desinfectantes de base alcohólica
Inserción catéter venoso central	Personal entrenado en la práctica y en condiciones estériles
Infusión intravenosa	Cuidado en la preparación y administración
Productos de sangre	Preparación en condiciones estériles
Ventilación mecánica	Cambio de tubuladuras y sistemas
Alimentación enteral	Cuidado en la preparación y administración
Administración de medicamentos	Viales monodosis
Uso de antibióticos	Uso limitado de cefalosporinas de 3 ^a generación y vancomicina. Seguimiento de un programa específico de antibióticos
Uso de anti-H ₂ y esteroides	Evitarlos
Limpieza del entorno	Designar responsables de limpieza de la unidad de los equipos y superficies
Inmunización de neonatos	Inmunización rutinaria

II.7. IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE UN BROTE.

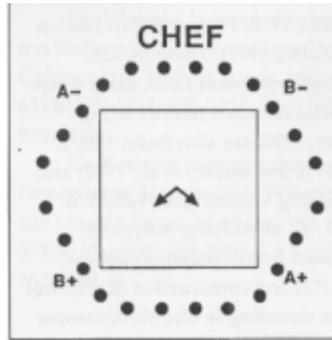
Muchos brotes son controlados instaurando una serie de medidas estándar y algunas específicas de control de infecciones. Esto incluye una vigilancia inicial para detectar rápidamente el posible brote, identificar precozmente a los niños colonizados e infectados, aislamiento inmediato y específico de los pacientes, aumentar otras medidas de prevención de su transmisión, determinando cuanto antes las posibles rutas de transmisión e identificando los posibles reservorios, lo que incluye cultivos del personal y del entorno de la unidad, así como la aplicación de técnicas de tipificación epidemiológica molecular.

La educación del personal y la familia es el componente principal de cualquier estrategia y debe incluir una revisión del procedimiento de higiene y lavado de las manos, transmisión de patógenos y precaución de la transmisión (Saiman, 2003).

- **Identificación y cohorte de niños colonizados o infectados:** Cuando se sospecha un brote se deben obtener muestras de todos los niños ingresados en la UCIN para realizar el cultivo microbiológico de los patógenos de interés. Las cepas obtenidas por los cultivos deberán ser analizadas por técnicas de tipificación molecular, siempre que sea posible. También se harán cultivos de las manos del personal para detectar portadores y cultivos del entorno para poder conocer la transmisión (viales multidosis, lociones de las manos, etc.). Los pacientes que estén infectados o colonizados deben permanecer en un lugar determinado de aislamiento, bajo medidas de precaución de transmisión que deben ser aplicadas por todo el personal sanitario y visitantes (Saiman, 2003).

- **Identificación de otros reservorios:** Los cultivos rutinarios del personal o del entorno no están indicados, pero sí en los brotes para identificar la transmisión de los patógenos. Se pueden realizar cultivos de las manos del personal sanitario y del entorno como grifos, viales multidosis, equipos de terapia respiratoria, incubadoras, etc (Dijk et al, 2002; Saiman, 2003).
- **Sistema de tipificación epidemiológica:** Históricamente, los laboratorios clínicos y de salud pública han utilizado sistemas de tipificación epidemiológicos convencionales, generalmente basados en caracterizaciones fenotípicas específicas. Desafortunadamente, estos sistemas clásicos no dan una buena discriminación en el estudio de brotes epidémicos. Además, el incremento de la movilidad o migración de la población dentro y entre países, ha aumentado la preocupación de diseminación de “nuevas enfermedades infecciosas” (importadas). Por lo tanto, son necesarias técnicas más rápidas y precisas de tipificación para ayudar en la detección y control precoz de estas enfermedades (Gautom, 1997).

La macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE) se ha convertido en la técnica de tipificación molecular de referencia debido a su alto poder discriminativo, reproducibilidad y estabilidad, además de poderse aplicar a muchas especies bacterianas. Utiliza enzimas de restricción para generar un número limitado (10-20) de fragmentos de restricción de alto peso molecular.



Estos fragmentos de alto peso molecular son difícilmente separables por una electroforesis convencional, por lo que se utiliza una electroforesis con alternancia de campos eléctricos, es decir, con variaciones programadas en ambas direcciones y en la duración del campo eléctrico obteniendo así los patrones electroforéticos. Al final, se identificarán unos patrones de bandas por cada aislamiento que se comparan entre sí para establecer su relación epidemiológica.

Entre las desventajas de la técnica tenemos la elevada laboriosidad y meticulosidad de la misma, el significativo consumo de tiempo para obtener resultados y el alto requerimiento de aparataje caro y sofisticado (Gautom, 1997).

El objetivo final de las técnicas de tipificación molecular aplicadas al análisis de brotes epidémicos, es el poner de manifiesto que los aislamientos relacionados con los datos de la investigación epidemiológica, lo están también genéticamente.

Es imprescindible conocer los fundamentos de las técnicas de PFGE y cómo ciertos cambios genéticos pueden alterar los patrones de bandas obtenidos para interpretar correctamente los resultados. Lo ideal sería que los patrones de PFGE de los aislamientos que representan un clon epidémico fueran idénticos y también fácilmente

diferenciables de los aislamientos epidemiológicamente no relacionados. Sin embargo, a veces, los cambios genéticos que ocurren de forma aleatoria alteran el perfil de los patrones del clon epidémico en el curso de un brote; además, la comparación e interpretación de los patrones de restricción tiene un importante componente de subjetividad por parte del observador. Son más fáciles de interpretar los patrones obtenidos de cepas aisladas en un periodo de tiempo corto y que han dado lugar a un brote epidémico también corto en el tiempo. En ocasiones, aislamientos no relacionados epidemiológicamente pueden presentar un genotipo idéntico o muy parecido, particularmente si pertenecen a una especie o subtipo con una diversidad genética limitada. Este es el caso de ciertos microorganismos multirresistentes o de ciertos subtipos bacterianos que, en una especie dada, se han hecho más prevalentes en todo el mundo. A la hora de interpretar los patrones de PFGE, debe estudiarse la colección completa de aislamientos en busca de un patrón epidémico, que sería el más común entre ellos. A continuación todos los otros patrones deben compararse con éste y a la vez entre sí. Es preciso contabilizar el número de fragmentos distintos de cada aislamiento con todos los demás, fragmento a fragmento.

En función del número de diferencias entre dos patrones clasificaremos a los aislamientos en (Coll et al, 2005):

1. Idénticos: Cuando los dos aislamientos presentan el mismo número de bandas y éstas tienen aparentemente el mismo tamaño. En este caso ambos aislamientos representan el mismo clon.

2. Genéticamente relacionados: Cuando el número de diferencias entre los dos aislamientos sea inferior o igual a 3. En este caso, los dos aislamientos pueden considerarse genéticamente relacionados (uno subtipo del otro o ambos derivados de un ancestro común) y sus diferencias pueden ser la consecuencia de los cambios genéticos que se acumulan en las sucesivas generaciones bacterianas.

3. Posiblemente relacionados: Cuando los cambios entre los dos patrones pueden ser atribuidos a dos hechos genéticos independientes, el número de cambios puede llegar a ser hasta de 6. Este número de variaciones puede verse entre aislamientos separados por largos periodos de tiempo, más de 6 meses, entre aislamientos que proceden de brotes que han afectado a un gran número de personas o entre aislamientos que proceden de situaciones endémicas prolongadas. En estos casos, antes de llegar a una conclusión sería interesante analizar las características fenotípicas de los aislamientos, su sensibilidad antibiótica y aplicar otros marcadores genotípicos si fuera necesario.

4. No relacionados: Cuando los cambios entre los dos patrones son atribuibles a tres o más cambios genéticos independientes, lo cual se traduce en un número de diferencias entre los dos patrones superior a 6. La interpretación en esta situación sería que los dos aislamientos pertenecen a clones distintos, sin relación epidemiológica.

Un ejemplo de la aplicación de la técnica PFGE lo tenemos en el estudio de un brote por *E. cloacae* en una UCIN realizado por Shu-Chih Liu y cols., que tras aplicar la técnica molecular encontraron que el brote de sepsis fue causado por dos cepas diferentes de *E. cloacae*. La cepa I la adquiere el paciente A de manera exógena y por las manos del personal sanitario se extiende a los pacientes B, C y D. La cepa II colonizaba el tracto gastrointestinal del paciente C y se extiende al paciente D por las manos del personal y por el uso de antibióticos selectivos. Finalmente la cepa II se transmite a otros pacientes de la UCIN y a neonatos sanos pretérmino. Además, afirman que la PFGE es una herramienta esencial en el control y vigilancia de los brotes por *E. cloacae* multirresistentes (Shu-Chih et al, 2002).

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. Datos demográficos y clínicos

El Hospital Universitario de Canarias (HUC) es un hospital docente de tercer nivel de 666 camas, afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, en el cual, como consta en su última memoria (2008), existe una actividad obstétrica de 2.895 partos y un 20,93% (606) de cesáreas sobre el total de los partos. Actualmente, la Unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) consta de 8 camas, un punto de lavado cada 3-4 niños y tiene un nivel asistencial III-B. En el año 2008 la estancia media en la UCIN es de 6,8 días y la tasa de mortalidad del 3,7%. La Unidad de cuidados intermedios (UCMN) consta de una Unidad de cuidados medios con 8 camas y la Unidad de cuidados mínimos con 10 camas. La relación enfermera/ paciente es de 1:2 en la UCIN, 1-2:8 en la Unidad de cuidados medios y 1-2:10 en la Unidad de cuidados mínimos. En el periodo comprendido entre los años 2001-2005 la UCIN tuvo un total de 507 ingresos, de los cuales 341 eran pacientes de muy bajo peso al nacer (≤ 1500 g) y 438 pacientes pretérmino (≤ 36 semanas); mientras que en la UCMN hubo un total de 2.732 ingresos, de los cuales 796 eran pacientes con bajo peso al nacer (< 2.500 g) y recién nacidos pretérmino.

Durante el periodo enero 2001 - diciembre 2005 se estudiaron las bacteriemias que padecieron los neonatos ingresados en la UCIN y la UCMN del HUC, centrando el estudio en las 84 bacteriemias producidas por *E. cloacae*, *E. coli* y *Klebsiella spp.* en 80 neonatos que estuvieron ingresados en dichas unidades y periodo de tiempo.

Respecto a las infecciones diagnosticadas se estudió el origen más probable (comunitaria o asociada a cuidados sanitarios –IACS-). Se considera infección comunitaria - vertical la bacteriemia neonatal con hemocultivo positivo que se desarrolle durante las primeras 72 horas de vida (aunque el niño estuviera previamente ingresado en el área de hospitalización neonatal) por un microorganismo que sea flora habitual del canal del parto y/o los que se demuestren que están presentes en el canal genital de la madre (aunque no sean flora habitual de la misma), siendo así el agente etiológico de la bacteriemia neonatal. Se considera IACS la bacteriemia neonatal con hemocultivo positivo que se desarrolle después de las 72 horas de vida (PREVINE, 1999; Molina-Cabrillana et al, 2006).

Se recogieron datos de las historias clínicas de los pacientes como las características demográficas (sexo, días de estancia, fechas de nacimiento, de ingreso y de alta de la unidad), así como el peso al nacer, edad gestacional, tipo de parto y fecha del hemocultivo positivo para Enterobacterias. En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, además se recogieron datos de la administración de antibióticos y el uso de dispositivos invasivos (sonda urinaria, ventilación mecánica, nutrición parenteral, enteral y catéteres), así como los de otra posible localización de la infección y el valor de la proteína C reactiva (PCR). Para esta recogida de datos también se utilizó el programa de registro de Neonatología Neosoft®.

III.2. Procesamiento de muestras, identificación y antibiograma.

Los hemocultivos se incubaron en BacTAlert® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Las muestras positivas con tinción de gram compatible con BGN se cultivaron en los medios de agar Columbia® con sangre al 5% y agar

MacConkey® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) a 37°C 24 horas (Loza-Fernández de Bobadilla et al, 2003).

Las identificaciones y antibiogramas se realizaron en tarjetas GN VITEK® 2 y AST_N057 VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). La preparación del inóculo se realiza mediante la técnica del patrón de turbidez. Así, se toman 4-5 colonias bien aisladas y se emulsionan en 3 ml de solución salina estéril al 0,85%. La turbidez final debe ser de 0,5 McFarland.

El estudio de las resistencias se hizo según las normas CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute). Para el posterior estudio mediante tipificación molecular de los aislamientos productores de las bacteriemias, éstos se conservaron en medio Le Minor.

III.3. Tipificación molecular: Macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE).

III.3.1 Extracción de ADN: preparación de insertos y lisis celular.

La extracción de ADN se realiza en lo que denominamos insertos, que son una mezcla homogénea de una suspensión celular del microorganismo a estudiar y agarosa de bajo punto de fusión (Coll et al, 2005).

Los pasos a seguir son los siguientes:

- 1.** A partir de un cultivo reciente en placa, se inoculan 3-4 colonias del microorganismo a estudiar en 15 mL de caldo LB (Luria Bertani). Se deja incubando a 37°C 18 horas.

2. Se mide la absorbancia a 540 nm y dependiendo de la densidad óptica se cogerán:

- 10 ml si es de 0,6-0,7.
- 7 ml si es de 1,3.
- 5 ml si es > 1,5.

3. El volumen escogido se centrifuga a 3.000 rpm, 10 minutos. Se decanta el sobrenadante y se resuspende en 4-5 mL de PET IV (10 mM Tris base; 1 M NaCl). Se pasa por vortex y se centrifuga a 3.000 rpm, 10 minutos. Se descarta el sobrenadante y se resuspende en 1 mL de PET IV.

4. Se limpian con agua destilada y etanol los moldes de los insertos (primero con agua destilada, después con etanol y finalmente con agua destilada). Se dejan secar totalmente los moldes y se sellan por la parte inferior con cinta adhesiva.

5. Los insertos se preparan al 0,8% de concentración final de agarosa de bajo punto de fusión® (BioRad, Hercules, USA). Hay que preparar la cantidad necesaria de agarosa de bajo punto de fusión al 1,6% y se mantiene a 40-45°C.

6. Se pipetea 300 µL de la suspensión en PET IV y se mezclan bien con 300 µL de agarosa en tubos de microcentrífuga, dispensando esta mezcla en los pocillos del molde (aproximadamente 100 µl en cada pocillo). Se deja solidificar 40-50 minutos a 4°C.

Cuando ya se han solidificado los insertos, se retira la cinta adhesiva y se extraen del molde con la ayuda de una pera de goma.

Presionando con la pera en la parte superior del molde, se transfieren los insertos directamente a un tubo con 2 mL de tampón lisis I, 20 μ L de Lisozima 100 mg/ml[®] (SIGMA, Steinheim, Germany) y 4 μ L de RNAsa 10 mg/ml[®] (SIGMA, Steinheim, Germany). Se incuban a 37°C 24 h.

Pasado el tiempo de incubación, se descarta el tampón lisis I y se añaden 2 ml de tampón lisis II y 10 μ L de proteinasa K[®] (10 mg/ml (Roche, Mannheim, Germany)). Con ello conseguiremos inhibir las nucleasas y eliminar proteínas unidas al ADN. Se incuba a 50-55°C 48 h. Se guardan a 4°C en esta solución.

III.3.2 Lavado de los insertos.

Antes de proceder a la digestión con enzimas de restricción es necesario inactivar la proteinasa K y eliminar los detergentes utilizados para la lisis celular, ya que estos podrían inactivar los enzimas de restricción (Coll et al, 2005).

Esto se realiza mediante varios lavados:

- 1.** Se transfiere un inserto a un tubo de 15 mL con aproximadamente 10 mL de TE (10mM Tris HCl (pH 8); 0,1 mM EDTA) y se deja hasta el día siguiente a 3-4°C.
- 2.** Se cambia el TE (2-4 mL) dos veces más y se mantiene a 3-4°C hasta la macrorrestricción.

III.3.3. Macrorrestricción.

La digestión del ADN tiene lugar en el mismo inserto por difusión del enzima a través de la agarosa. Los enzimas que se utilizan para el análisis de restricción de ADN cromosómico en electroforesis de campo pulsante (PFGE) son endonucleasas de baja frecuencia de corte, generándose de esta forma fragmentos grandes y poco numerosos. En concreto para el estudio de Enterobacterias se utiliza el *Xba*I 12u/μl® (Promega, Madison, USA) La digestión se realiza según el protocolo descrito por Smith y cols. (Smith et al, 1988).

Los pasos a seguir son los siguientes:

1. En un tubo estéril se prepara la mezcla calculando que por unidad hay que dispensar:
 - 143 μL de **agua estéril**.
 - 20 μL de **tampón específico *Xba*I**® (Promega, Madison, USA).
 - 2 μL de **BSA**® (a una concentración de 10 mg/ml) (Promega, Madison, USA).
 - 3 μL de ***Xba*I**® (12u/μl; Promega, Madison, USA).
2. Se pipetea 168 μL de la mezcla en tubos de microcentrífuga.
3. Con la ayuda de 2 cubre portas se corta menos de la cuarta parte del inserto y se introduce en el tubo correspondiente.
4. Se incuba en bloque térmico a 37°C, 18 horas.

III.3.4. Elaboración del gel de agarosa.

1. Para la elaboración del gel de agarosa se preparan 3 litros de TBE 0,5X: 300 mL de TBE 5X y 2700 mL de agua destilada miliQ®. Se prepara 100 ml de gel agarosa® (BioRad, Hercules, USA) a una concentración del 1% en TBE 0,5x (a 100 mL de TBE 0,5X, se le añade 1 gramo de agarosa® (BioRad, Hercules, USA, Pulse Field Certified Agarose Ultra Pure DNA Grade Agarose). Se disuelve en el microondas y se deja atemperar (Coll et al, 2005).
2. En el peine del molde se cargan los pocillos con los insertos digeridos. Nos ayudamos con una pipeta Pasteur con el extremo romo y un cubre portas. A continuación, se vuelca el gel en el molde y una vez solidificado cargaremos 3 pesos moleculares, 2 en las calles de los extremos del gel y 1 en una calle central. Se utiliza como peso molecular el ADN de concatámeros del fago lambda® (ProMega-Markers® Lambda Ladres (40-60 lanes)), que genera fragmentos entre 50 y 600 Kb en incrementos progresivos de 50 Kb.

III.3.5 Electroforesis en campo pulsante.

Para la separación de los fragmentos de alto peso molecular de ADN hay descritas diferentes variaciones de electroforesis en campo pulsante. El sistema utilizado es el creado por Chu y cols. en 1986 denominado *Contour Clamped Homogeneous Electric Field* (CHEF). Este sistema genera un campo eléctrico por electrodos puntuales equidistantes entre si y dispuestos de forma hexagonal. Los electrodos que determinan el ángulo seleccionado (puede variar entre 60°-120°) presentan mayor potencial que el resto de los electrodos, que funcionarán con potenciales intermedios. Esto genera un campo eléctrico homogéneo a lo largo de todo el gel.

El CHEF presenta la ventaja de una migración recta en las calles, una buena resolución de los fragmentos, permite utilizar rampas o “*ramping*” de pulsos y además permite separar fragmentos de alto peso molecular (aproximadamente hasta 10.000 Kb). La desventaja es su compleja electrónica.

El aparato utilizado es el CHEF II® (BioRad, Hercules, USA). Se añaden en la cubeta de electroforesis 2.500 ml aproximadamente de TBE 0,5x y se conecta un sistema de recirculación y refrigeración del tampón. Una vez que se alcanza la temperatura deseada, se introduce el gel en la cubeta. Las condiciones de electroforesis son un voltaje de 6 V/cm, 24 horas, pulso inicial 1 segundo y pulso final 30 segundos, a una temperatura de 14 °C (Fernández-Baca et al, 2001).

III.3.6. Tinción y visualización.

Transcurridas las 24 horas, una vez haya finalizado la electroforesis, la visualización de los fragmentos de ADN se realiza mediante la tinción del gel con bromuro de etidio. Colocamos el gel en una bandeja que contiene 500 ml de TBE 0,5X y 250 µl de bromuro de etidio (1 mg/ml). Se deja tiñendo en agitación 30 minutos. Se ve en el transiluminador Gel Logic 200® (Imagen system; Kodak) y se fotografía (Coll et al, 2005).

III.3.7. Análisis de las imágenes obtenidas.

El término de análisis de imágenes hace referencia a la comparación de dos o más patrones de bandas correspondientes a los distintos aislamientos. El objetivo de la comparación de los patrones de bandas, especialmente en la detección de brotes, es determinar la existencia de identidad entre patrones (tanto en el

número como en la posición de las bandas). Un objetivo adicional, serían los estudios poblacionales realizados durante largos periodos de tiempo, en el que se intenta determinar el grado de similitud que existe entre cada par de patrones que se están estudiando.

Para realizar la comparación, existen comercializados distintos softwares específicos. En este análisis hemos utilizado el InfoQuest™ FP software®.

El primer paso del análisis es asignar los pesos moleculares a las distintas bandas en función de la movilidad electroforética. Para ello se requiere de un marcador de peso molecular. A continuación, el siguiente paso consiste en determinar el grado de homología entre dos patrones a partir del número de bandas compartidas y no compartidas.

La representación del grado de similitud se realizó mediante el dendograma, el cual es el sistema de representación gráfica más ampliamente utilizado por su sencilla interpretación. Este sistema clasifica los patrones jerárquicamente en forma de árbol tras compararlos entre sí.

Los distintos tipos y subtipos se definen según los criterios de Tenover (Tenover et al, 1995) (Tabla 5):

Tabla 5: Criterios de Tenover

	Nº de eventos genéticos	Nº de fragmentos diferentes
IDÉNTICO	0	0
PROBABLEMENTE RELACIONADO	1	2-3
POSIBLEMENTE RELACIONADO	2	4-6
NO RELACIONADO	≥3	≥7

III.4. Estudio microbiológico ambiental y de colonización.

Cuando se detectan brotes se realiza un estudio microbiológico del entorno de la unidad y de la colonización en las heces de los neonatos. Para ello se toman muestras de heces a los neonatos y del entorno muestras de las incubadoras, viales multidosis abiertos, soluciones de nutrición parenteral, leches maternas y fórmulas para lactantes y, muestras de las superficies de preparación de medicamentos.

En el mes de mayo del año 2001 el Servicio de Medicina Preventiva declara un brote por *E. cloacae* en la UCIN del HUC. Ante este hecho se realizaron los estudios correspondientes.

Se recogieron muestras ambientales de distintas localizaciones, considerando fundamentalmente los puntos de mayor riesgo (incubadoras, lavabos, soluciones y envases multidosis, llaves de tres pasos de vías intravenosas, superficies, leche) y en distintos periodos correspondientes a los meses de junio y julio.

III.5. Composición y preparación de las soluciones y medios.

MEDIO LE MINOR

Extracto de carne® (Oxoid, Hampshire, England)	1,5 g
Peptona® (Difco, Detroit, USA)	3 g
Cloruro sódico® (Merck, Darmstadt, Germany)	0,9 g
Agar-agar® (Difco, Detroit, USA)	3 g
Agua destilada® (Braun Medical, SA. Rubi, Barcelona)	300 ml
Fosfato sódico® (Merck, Darmstadt, Germany)	0,6 g

Se añaden los componentes al agua destilada y se calienta hasta ebullición y observar disolución completa. Se distribuyen 5 ml en tubos de tapa rosca. Se autoclavan los tubos a 121°C durante 15 minutos, a 1 atmósfera.

CALDO LURIA-BERTANI (LB)

Triptona® (Bacto™ Tryptone BD)	5 g
Extracto de levadura® (Bacto™ Yeast Extract BD)	2,5 g
Cloruro sódico® (MERCK, Darmstadt, Germany)	5 g
Agua destilada® (Braun Medical, SA. Rubi, Barcelona)	500 ml

Disolver por calentamiento, mezclar bien y poner 15 ml en tubos de cristal con tapa de rosca de 20 mL de capacidad. Autoclavar a 121°C, 15 minutos a 1 atmósfera.

PET IV (10 mM Tris base; 1M NaCl)

Tris HCl® 1M (Trizma® (SIGMA, Steinheim, Germany) y ácido clorhídrico (Merck, Darmstadt, Germany))	10 mL
Cloruro sódico® (Merck, Darmstadt, Germany)	58,4 g
EDTA 0,5M® (SIGMA, Steinheim, Germany)	200 ml

Completar con agua destilada hasta un litro. Autoclavar a 121°C, 15 minutos a 1 atmósfera.

TAMPÓN LISIS I

Tris HCl® 1 M pH 7,6 (Trizma® (SIGMA, Steinheim, Germany) y ácido clorhídrico (Merck, Darmstadt, Germany))	600 µl
Cloruro sódico 4 M® (Merck, Darmstadt, Germany)	25 ml
EDTA 0, 5 M® (SIGMA, Steinheim, Germany)	20 ml
Agua destilada® (Braun Medical, SA. Rubi, Barcelona)	41,9 ml

Se autoclava a 121°C, 15 minutos a 1 atmósfera, y una vez enfriado añadir los detergentes a la concentración deseada (5 ml Brij 58 10% (SIGMA, Steinheim, Germany), 5 ml deoxicolato 4% (SIGMA, Steinheim, Germany) y 2,5 ml sarcosilato 20%(SIGMA, Steinheim, Germany)).

TAMPÓN LISIS II O ESP

Agua destilada® (Braun Medical, SA. Rubi, Barcelona)	80 mL
EDTA (titriple x III)® (SIGMA, Steinheim, Germany)	18,6 g
Hidróxido sódico®	hasta pH 9-9,5

Autoclavar a 121°C, 15 minutos a 1 atmósfera. Dejar enfriar. Añadir 5 ml de sarcosilato 20% (SIGMA, Steinheim, Germany).

TE (solución para lavado)

Tris HCl® 1 M (Trizma® (SIGMA, Steinheim, Germany) y ácido clorhídrico (Merck, Darmstadt, Germany))	5 ml
EDTA 0,5 M® (SIGMA, Steinheim, Germany)	20 µl
Agua destilada® (Braun Medical, SA. Rubi, Barcelona)	500 ml

TBE 5X

Trizma base® (SIGMA, Steinheim, Germany)	121,1 g
Ácido bórico® (Merck, Darmstadt, Germany)	61,83 g
EDTA® (SIGMA, Steinheim, Germany)	0,745 g.

Completar hasta dos litros con agua estéril.

III.6. Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los paquetes StatXact 5.0.3® (Cytel soft. Co; MA) y EpiInfo® (versión 6). Las comparaciones de densidades acumuladas se realizaron con la regresión de Poisson y con tablas 2x2 (para riesgos relativos).

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. Características demográficas de los pacientes en el periodo 2001-2005.

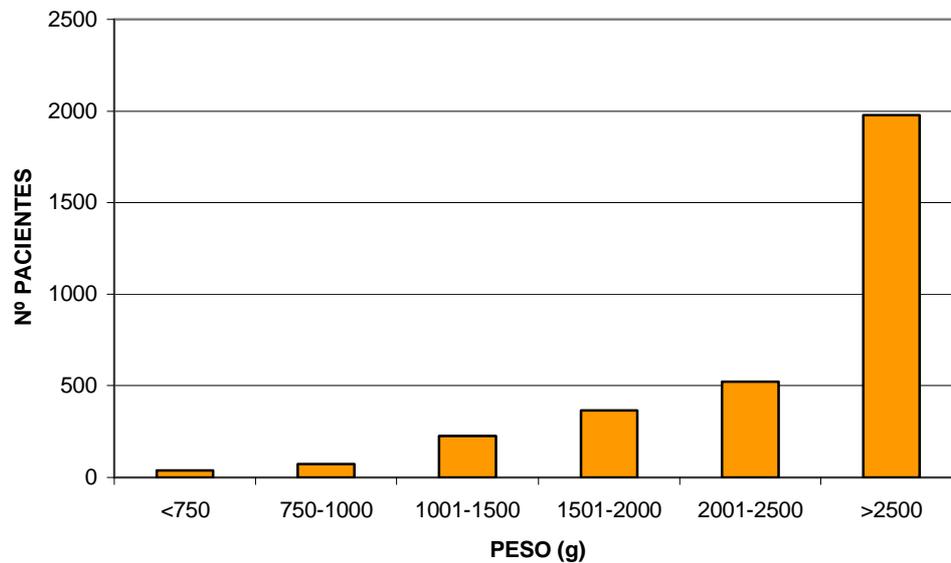
De acuerdo a la base de datos del Servicio de Neonatología del HUC, en el periodo 2001-2005 hubo un total de 12.912 ingresos. De este total de ingresos, 3.239 corresponden a la UCIN y la UCMN (el 15,7% de los RN ingresaron en la UCIN y el 84,3% en la UCMN).

La distribución de los 3.239 RN (30 RN ingresados en la UCMN no constaba el peso al nacer en la base de datos) según el peso al nacer fue la siguiente (tabla 6 y figura 2):

Tabla 6: Distribución de frecuencias y porcentajes de los RN ingresados en la UCIN y UCMN en función del peso al nacer en el periodo 2001-2005

Peso al nacer (g)	Nº Total de pacientes	% Pacientes
<750	40	1,23
750-1.000	74	2,28
1.001-1.500	227	7,01
1.501-2.000	367	11,33
2.001-2.500	523	16,15
>2.500	1978	61,06

Figura 2: Distribución de frecuencias de los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función del peso al nacer en el periodo 2001- 2005

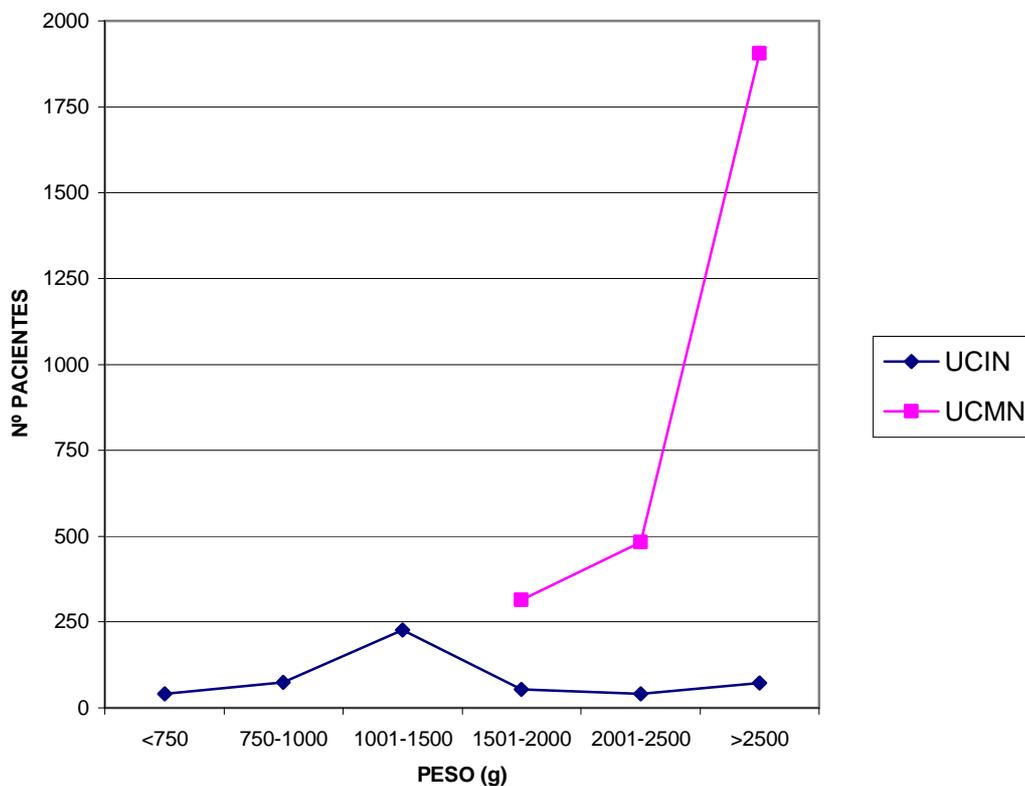


Según la unidad en la que fueron ingresados, se observa que en la UCIN los ingresos según el peso al nacer presentan un pico entre 1.001-1.500 g, y en la UCMN en > 2.500 g (tabla 7 y figura 3).

Tabla 7: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes ingresados en función del peso al nacer y la unidad de ingreso.

Peso al nacer (g)	Nº pacientes en UCIN	%Pacientes en UCIN	Nº pacientes en UCMN	%Pacientes en UCMN
<750	40	7,89	0	0
750-1.000	74	14,60	0	0
1.001-1.500	227	44,77	0	0
1.501-2.000	54	10,65	313	11,46
2.001-2.500	40	7,89	483	17,68
>2.500	72	14,20	1.906	69,77

Figura 3: Distribución de frecuencia de pacientes ingresados en función de la unidad de ingreso y el peso al nacer

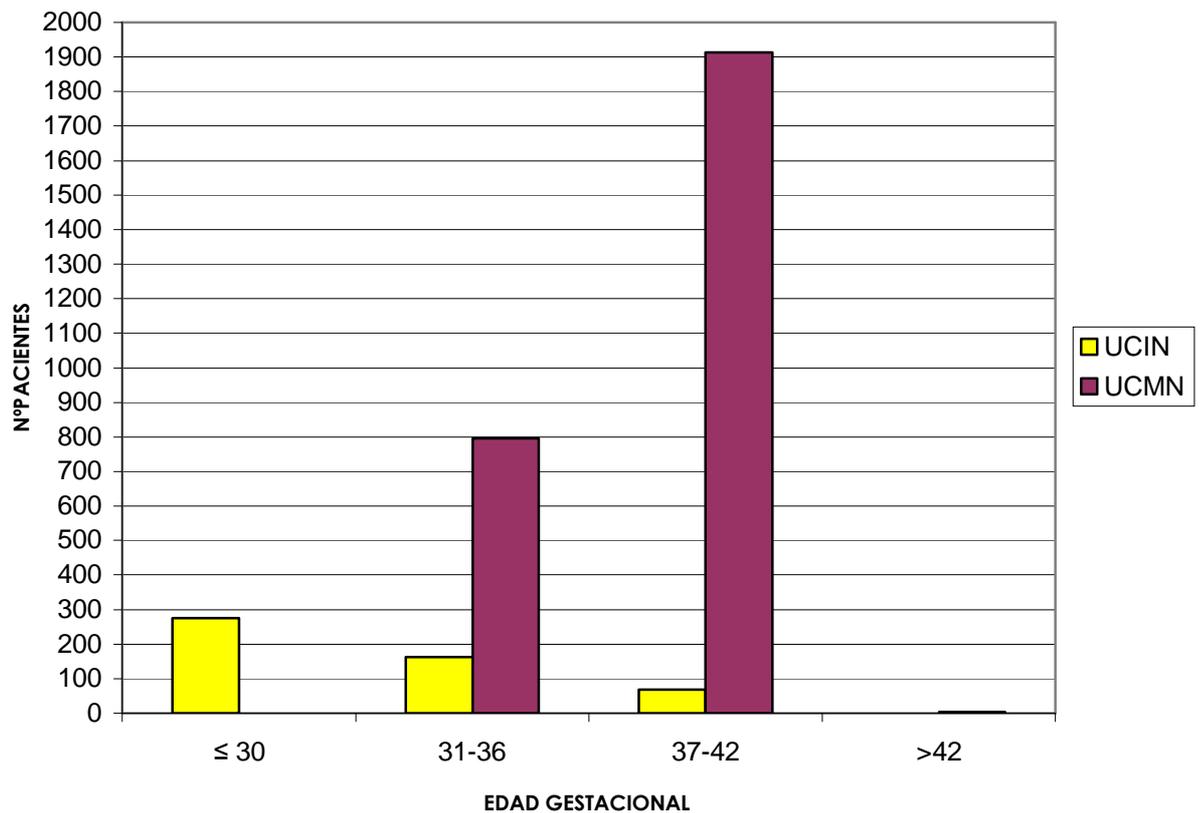


La tabla 8 muestra la distribución de los 3.239 RN (18 RN no constaba la edad gestacional en la base de datos) ingresados según la edad gestacional.

Tabla 8: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes ingresados en función de la edad gestacional y unidad de ingreso

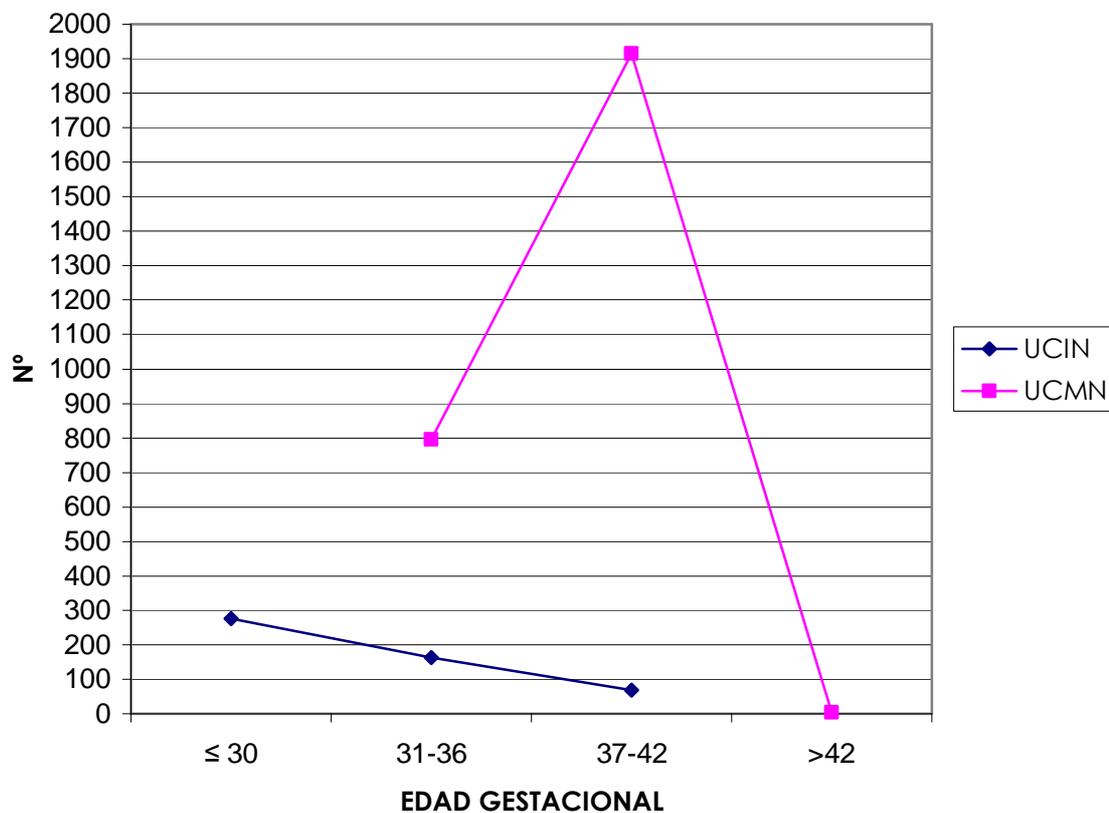
Edad gestacional (semanas)	Pacientes en UCIN	Pacientes en UCMN	Nº Total pacientes	% Pacientes
≤ 30	276	0	276	8,52
31-36	162	796	958	29,58
37-42	69	1.914	1983	61,22
>42	0	4	4	0,12

Figura 4: Distribución de frecuencias de los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función de la edad gestacional



En la UCIN se observa un descenso progresivo de los ingresos según va aumentando la edad gestacional de los neonatos, sin embargo en la UCMN encontramos un pico de ingresos entre las semanas 37-42 (figura 5):

Figura 5: Distribución de frecuencias de los pacientes ingresados en función de la unidad de ingreso y la edad gestacional.



El 57,58% (1.865) de los pacientes ingresados en la UCIN y la UCMN fueron de sexo masculino y el 42,42 % (1.254) de sexo femenino. En el periodo 2001- 2005 hubo total de 12.912 ingresos en Neonatología, de los cuales 6.800 eran RN de sexo masculino y 6.112 de sexo femenino. De los 6.800 ingresos de sexo masculino un 27,43% fueron ingresados en la UCIN o UCMN; del total de 6.112 ingresos de RN de sexo femenino un 20,51% fueron ingresados en la UCIN y UCMN (tabla 9).

Tabla 9: Distribución porcentual de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función del sexo y total de RN ingresados.

Sexo	Nº Pacientes UCIN y UCMN	Nº Pacientes en Neonatología	% Pacientes en la UCIN y UCMN	p
MASCULINO	1.865	6.800	27,43	< 0,001
FEMENINO	1.254	6.112	20,51	

La proporción de niños (27,43%) ingresados en la UCIN y UCMN es superior que la de niñas (20,51%); $p < 0,001$.

La actividad obstétrica media en el HUC fue de 2.463 partos al año (1.947 partos vaginales/año (79,05%) y 516 cesáreas/año (20,95%)), de los que un 2,72% (una media de 67 partos al año) corresponden a gestaciones múltiples. Los pacientes nacidos tras gestación múltiple presentaron un peso medio al nacer de 2.248 g y una edad gestacional media de 36 semanas.

Según el tipo de parto, en la UCIN y UCMN existe una media de 248 ingresos/año de pacientes nacidos tras un parto por cesárea y de 400 ingresos/año de pacientes nacidos tras un parto por vía vaginal. La distribución de los pacientes en estas unidades en estudio durante el periodo 2001-2005 fue la siguiente:

Tabla 10: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función del tipo de parto

Tipo de parto	Nº Pacientes	% Pacientes
CESÁREA	1.240	38,28
VAGINAL	1.999	61,72

En estas unidades en estudio se observan diferencias significativas entre los RN por cesárea y por parto vaginal (tabla 11). La OR de ser ingresado tras nacer por cesárea es del 2,3 (IC 95% 1,99-2,74)

Tabla 11: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes/año ingresados en la UCIN y UCMN en función del tipo de parto

Tipo de parto	Total de partos/año en el HUC	Total de pacientes/año ingresados en UCIN y UCMN	% pacientes/año ingresados en la UCIN y UCMN	p
VAGINAL	1.947	400	20,5	< 0,001
CESÁREA	516	248	48,1	

Los pacientes nacidos por cesárea e ingresados en la UCIN y UCMN presentaron la siguiente distribución según el peso al nacer (tabla 12 y 13):

Tabla 12: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes nacidos tras una cesárea en función del peso al nacer durante el periodo 2001- 2005 e ingresados en la UCIN y UCMN, así como la distribución de frecuencia de los pacientes/año.

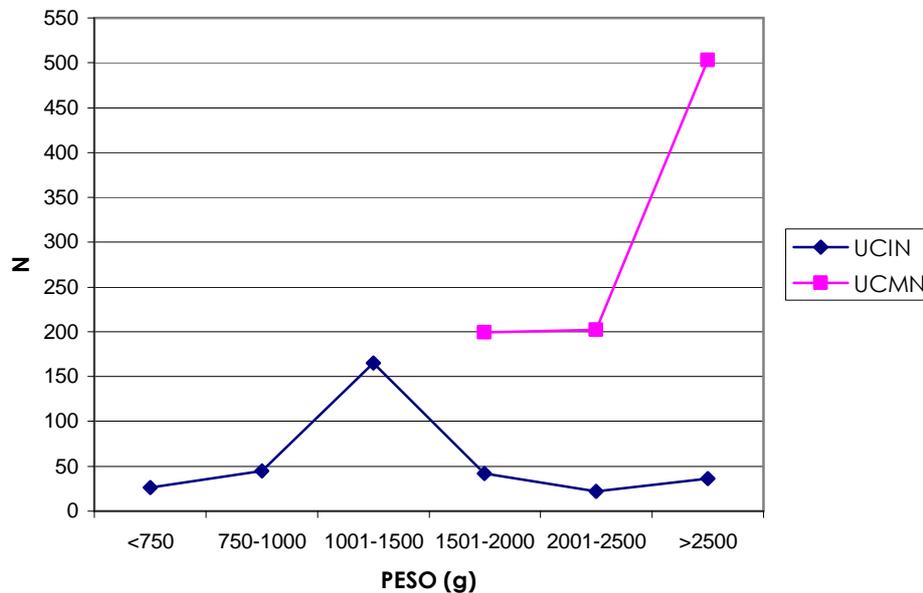
Peso al nacer (g)	Nº Pacientes	% Pacientes	Nº Pacientes/año
<750	26	2,1	5
750-1.000	45	3,63	9
1.001-1.500	165	13,31	33
1.501-2.000	241	19,43	48
2.001-2.500	224	18,06	45
>2.500	539	43,46	108

De los 1.240 pacientes ingresados en estas unidades tras nacer por cesárea se observa que 336 cesáreas son de pacientes de la UCIN y 904 de la UCMN. Esto supone que para el total de ingresos en la UCIN un 66,27% corresponden a pacientes nacidos tras una cesárea y del total de ingresos en la UCMN un 33,01%.

Tabla 13: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes nacidos tras una cesárea en función del peso al nacer y unidad de ingreso.

Peso al nacer (g)	UCIN	%Pacientes en UCIN	UCMN	%Pacientes en UCMN
<750	26	7,74	0	0
750-1.000	45	13,39	0	0
1.001-1.500	165	49,12	0	0
1.501-2.000	42	12,5	199	22,01
2.001-2.500	22	6,55	202	22,35
>2.500	36	10,71	503	55,64

Figura 6: Distribución de frecuencias de los pacientes nacidos por cesárea en función del peso al nacer y la unidad de ingreso



El total de estancias hospitalarias para estas unidades fue de 39.025 días en el periodo 2001-2005 (7.805 días/año), de los cuales 9.991 días (1.998 días/año) corresponden a la UCIN. La tabla 14 muestra la distribución de frecuencias de los días de hospitalización de los 3.239 RN (8 RN no constaba los días de estancia en la base de datos) ingresados en la UCIN y UCMN.

Tabla 14: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función de los intervalos de días de hospitalización.

Intervalos de días de hospitalización	Nº Pacientes	% Pacientes	Nº Pacientes/año
1-15	2.392	73,85	478
16-30	405	12,50	81
31-60	309	9,54	62
> 60	125	3,86	25

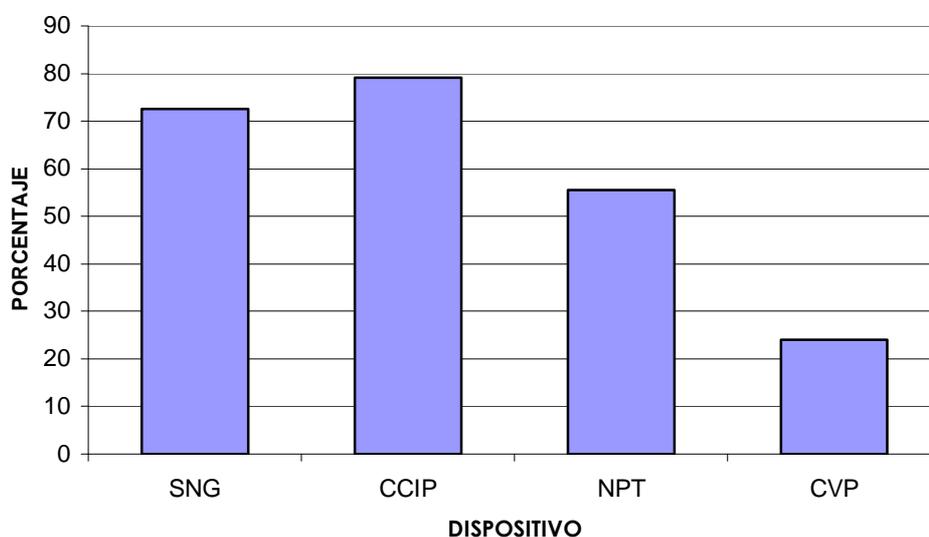
En la UCIN, durante el 2001-2005, el porcentaje de pacientes sometidos a dispositivos fue de 79,12% a catéter central de inserción periférica, 72,53% a sonda nasogástrica, 55,56% a nutrición parenteral y 24% a catéter venoso periférico (figura 7). En la tabla 15 se indican las tasas de días de uso de dichos dispositivos.

Tabla 15: Tasa de uso de dispositivos en la UCIN durante el periodo 2001-2005.

Dispositivo	Días de uso	TI
SNG	6.065	0,61
CCIP	4.989	0,46
NPT	3.879	0,39
CVP	1.180	0,12

SNG: sonda nasogástrica; CCIP: catéter venoso central de inserción periférica.
 NPT: nutrición parenteral; CVP: catéter venoso periférico
 TI: tasa de uso de dispositivos = días de uso/total días de estancia.

Figura 7: Distribución porcentual de los pacientes de la UCIN sometidos a dispositivos en el periodo 2001- 2005



IV.2. Pacientes ingresados en la UCIN y UCMN con hemocultivos positivos.

En el periodo de Enero 2001-Diciembre 2005 se observaron un total de 354 pacientes con hemocultivo positivo, que incluyen tanto bacteriemias comunitarias como asociadas a cuidados sanitarios en neonatos de la UCIN UCMN (figura 8 y 9).

Figura 8: Distribución de frecuencias de las bacteriemias- candidemias por distintos microorganismos (periodo 2001-2005) y por unidad.

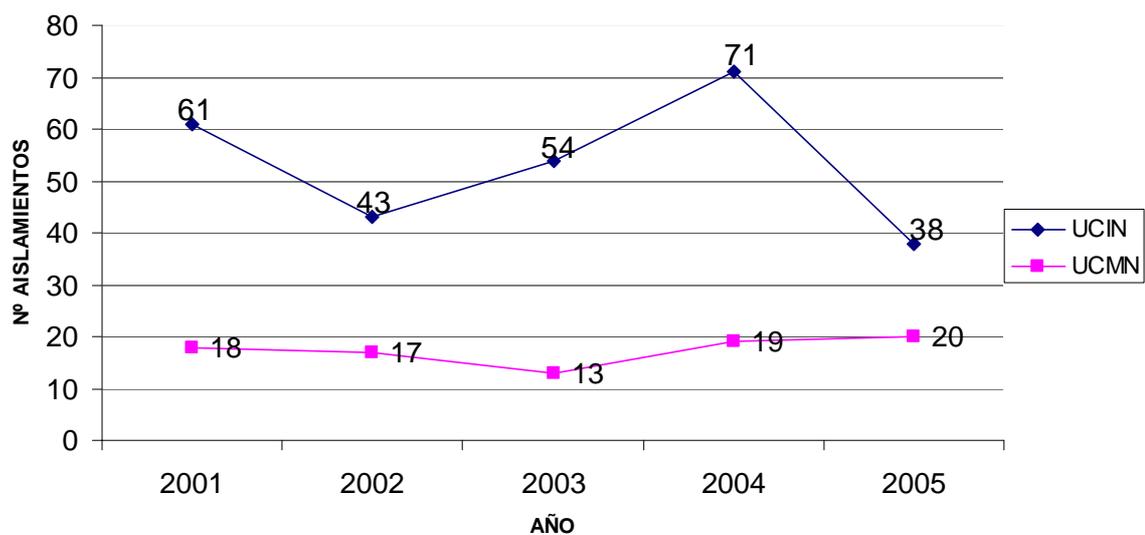
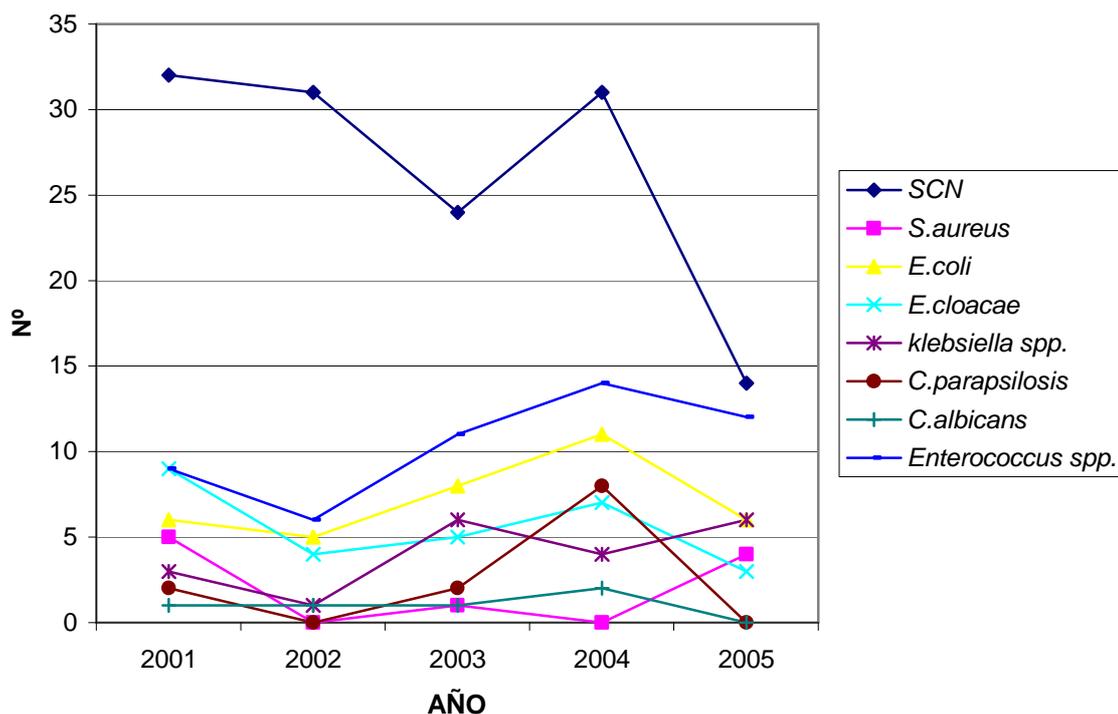


Figura 9: Distribución de frecuencias de los aislamientos en hemocultivos positivos según microorganismos en pacientes ingresados en la UCIN y UCMN (periodo 2001- 2005)



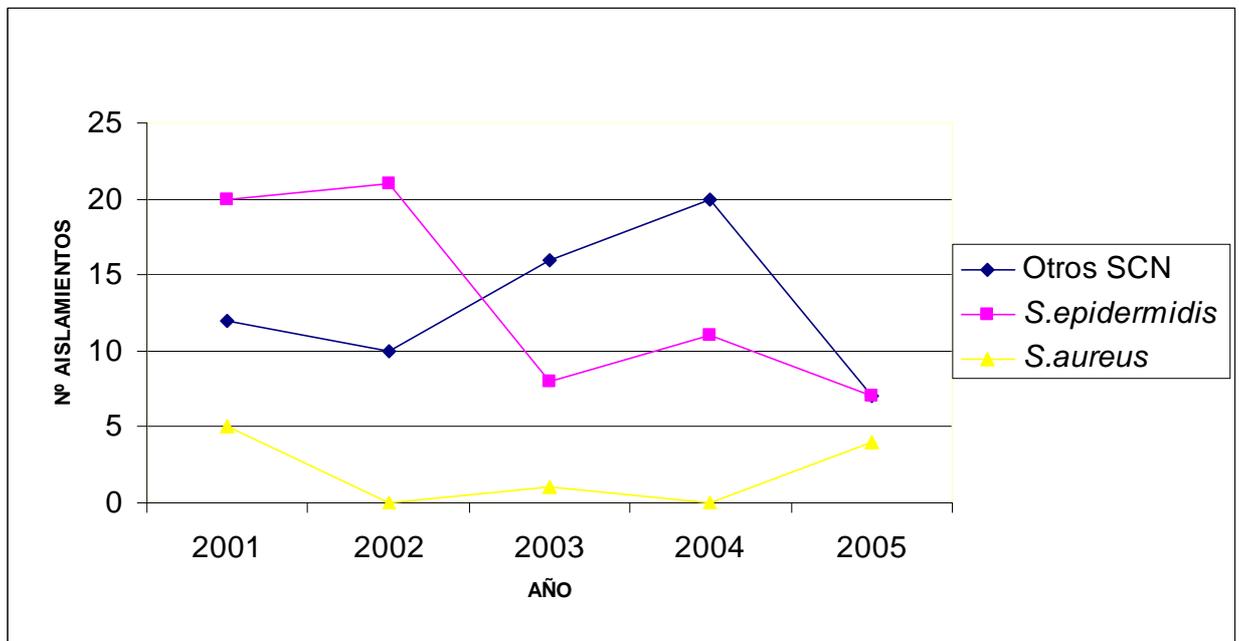
- *Staphylococcus spp.*: 142 aislamientos presentaron la siguiente distribución (tabla 16 y figura 10)

Tabla 16: Distribución de frecuencias de bacteriemias por *Staphylococcus spp.* en el periodo 2001- 2005 en pacientes de la UCIN y UCMN

Aislamiento	AÑO 2001	AÑO 2002	AÑO 2003	AÑO 2004	AÑO 2005	TOTAL
Otros SCN	12	10	16	20	7	65
<i>S.epidermidis</i>	20	21	8	11	7	67
SASM	5	0	1	0	4	10

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina

Figura 10: Distribución de frecuencias de las bacteriemias por *Staphylococcus spp.* según el año

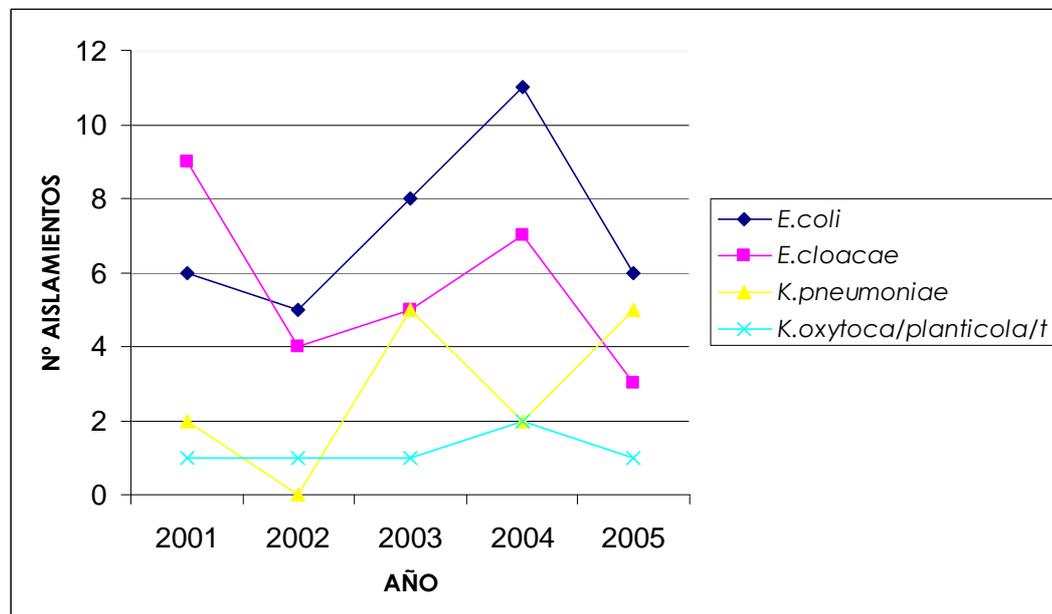


- **Bacilos gramnegativos:** Se observaron un total de 100 bacteriemias, tanto por Enterobacterias como por bacilos gramnegativos no fermentadores, siendo los más frecuentes *E. cloacae*, *E. coli* y *K.pneumoniae* (tabla17 y figura 11).

Tabla 17: Distribución de frecuencias de las bacteriemias por BGN en el periodo 2001- 2005 en los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

Aislamiento	AÑO 2001	AÑO 2002	AÑO 2003	AÑO 2004	AÑO 2005	TOTAL
<i>E.coli</i>	6	5	8	11	6	36
<i>E.cloacae</i>	9	4	5	7	3	28
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	5	2	5	14
<i>K.oxytoca/planticola/t</i>	1	1	1	2	1	6
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1	2	1	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0	1	1	0	3
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	1	0	0	2
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	0	1	0	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas spp</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Haemophylus influenzae I</i>	1	0	0	0	0	1

Figura 11: Representación gráfica de la distribución de frecuencias de las bacteriemias por Enterobacterias en el periodo 2001- 2005 en los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

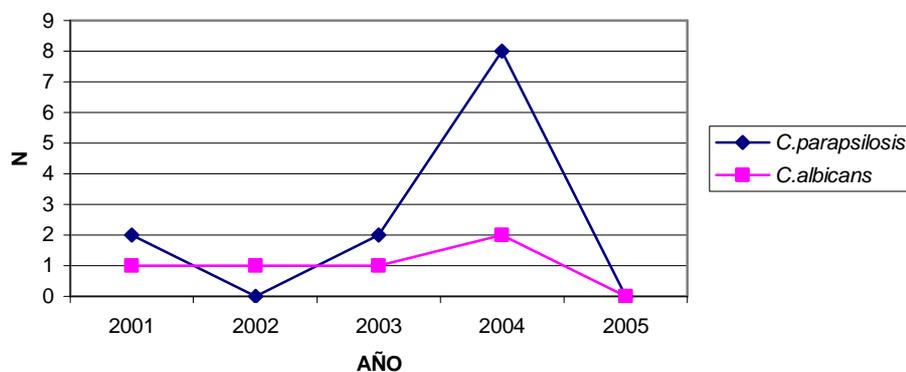


- **Candida spp:** 18 bacteriemias se debieron a *Candida spp.*, siendo la más frecuente *Candida parapsilosis* (66,67%)(Tabla 18 y figura 12)

Tabla 18: Distribución de frecuencias de candidemias durante 2001-2005 en pacientes de la UCIN y UCMN

Aislamiento	AÑO 2001	AÑO 2002	AÑO 2003	AÑO 2004	AÑO 2005	TOTAL
<i>C.parapsilosis</i>	2	0	2	8	0	12
<i>C.albicans</i>	1	1	1	2	0	5
<i>Candida spp</i>	1	0	0	0	0	1

Figura 12: Representación gráfica de la distribución de frecuencias de candidemias durante 2001- 2005 en pacientes de la UCIN y UCMN



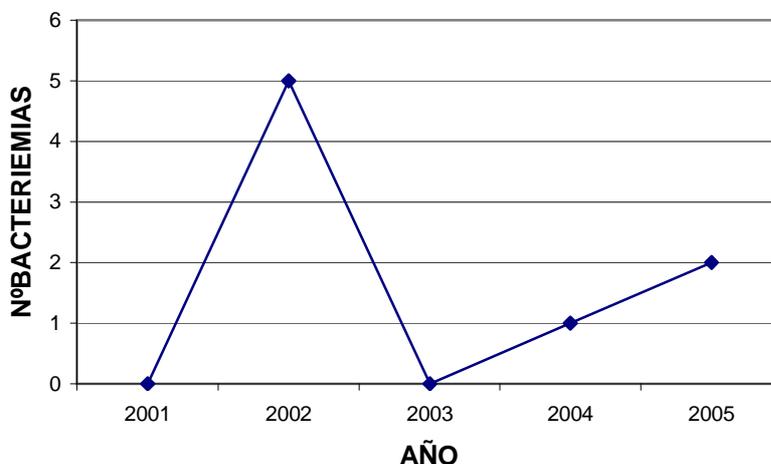
- **Otros microorganismos:** 91 aislamientos se debieron a una gran variedad de microorganismos. El 8,79% de los aislamientos fueron *S. agalactiae* y el 48,55% *E. faecalis* (tabla 19).

Tabla 19: Distribución de frecuencias de aislamientos de otros microorganismos durante 2001- 2005 en pacientes de la UCIN y UCMN

Aislamiento	AÑO 2001	AÑO 2002	AÑO 2003	AÑO 2004	AÑO 2005	TOTAL
<i>E. faecalis</i>	8	5	10	12	9	44
<i>E. faecium</i>	1	1	1	2	3	8
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0	0	1	0	1
<i>Corynebacterium spp</i>	3	2	2	1	1	9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	5	0	1	2	8
<i>Streptococcus sanguis</i>	3	0	0	0	0	3
<i>Streptococcus acidominimus</i>	0	1	1	1	0	3
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0	0	0	1	2
<i>Aerococcus viridans</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Micrococcus luteus</i>	0	1	1	1	0	3
<i>Kocuria rosea</i>	0	0	0	1	1	2
<i>Eubacterium lentum</i>	0	0	0	1	2	3
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Bacillus spp</i>	0	1	0	0	2	3
<i>Listeria spp.</i>	0	0	0	1	0	1
<i>Pantoea dispersa</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Neisseria spp.</i>	0	0	0	1	0	1

En el año 2003 se implantan en el HUC las medidas de cribado prenatal de colonización vagino-rectal por *S. agalactiae* y, de profilaxis antibiótica intraparto, observándose que la evolución temporal de estas bacteriemias fue la siguiente (figura 13):

Figura 13: Evolución temporal de las bacteriemias por *S. agalactiae* en pacientes de la UCIN y UCMN durante el periodo 2001- 2005



En este periodo se diagnosticaron 248 bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios descritas por el Servicio de Medicina Preventiva. La incidencia acumulada (IA) y la densidad de incidencia (DI) fue la siguiente (tabla 20):

Tabla 20: Incidencia acumulada (IA) y densidad de incidencia (DI) de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios en el periodo 2001-2005

Nº Bacteriemias totales	Nº Ingresos	IA%	Estancia (días)	DI‰
248	3.239	7,66	39.025	6,35

IA: nº bacteriemias HAI * 100 / nº pacientes ingresados

DI: nº bacteriemias HAI * 1000 / suma de estancias

IV.3. Bacteriemias por Enterobacterias (*E. coli*, *E. cloacae*, *Klebsiella spp.*)

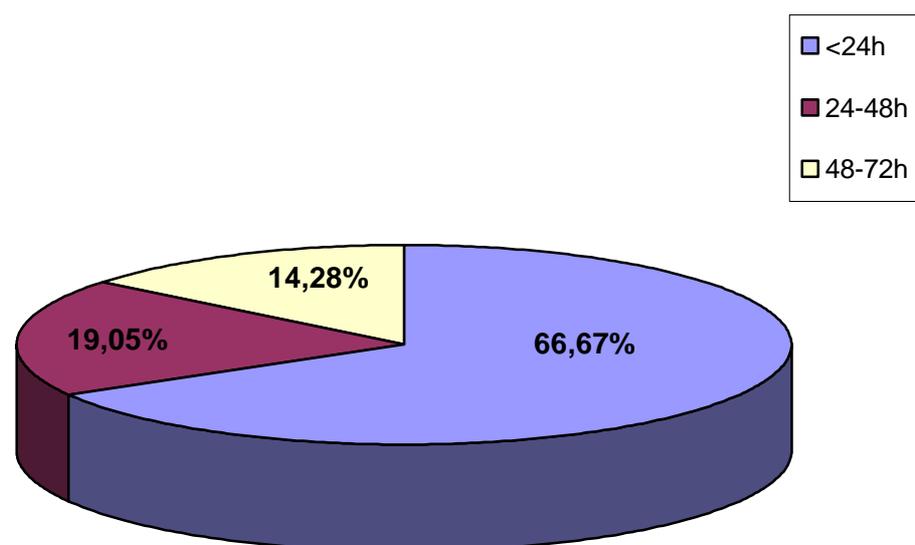
En nuestro estudio encontramos 84 bacteriemias por *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp.* De estas bacteriemias, 63 (75%) son bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios y 21 (25%) son comunitarias.

IV.3.1. Bacteriemias por Enterobacterias de origen comunitario:

Se detectaron 21 bacteriemias en 21 pacientes (12 en la UCMN y 9 en la UCIN).

El 66,67% de los pacientes desarrollaron la bacteriemia en 24 horas, 19,05% entre 24 - 48 horas y el 14,28% entre 48 - 72 horas desde el ingreso o nacimiento (figura 14)

Figura 14: Distribución porcentual de pacientes en función del tiempo de ingreso previo a la aparición de la bacteriemia comunitaria



❖ Peso al nacer:

Los pacientes con bacteriemia por Enterobacteria de origen comunitario presentaban la siguiente distribución (tabla 21):

Tabla 21: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias en función del peso al nacer

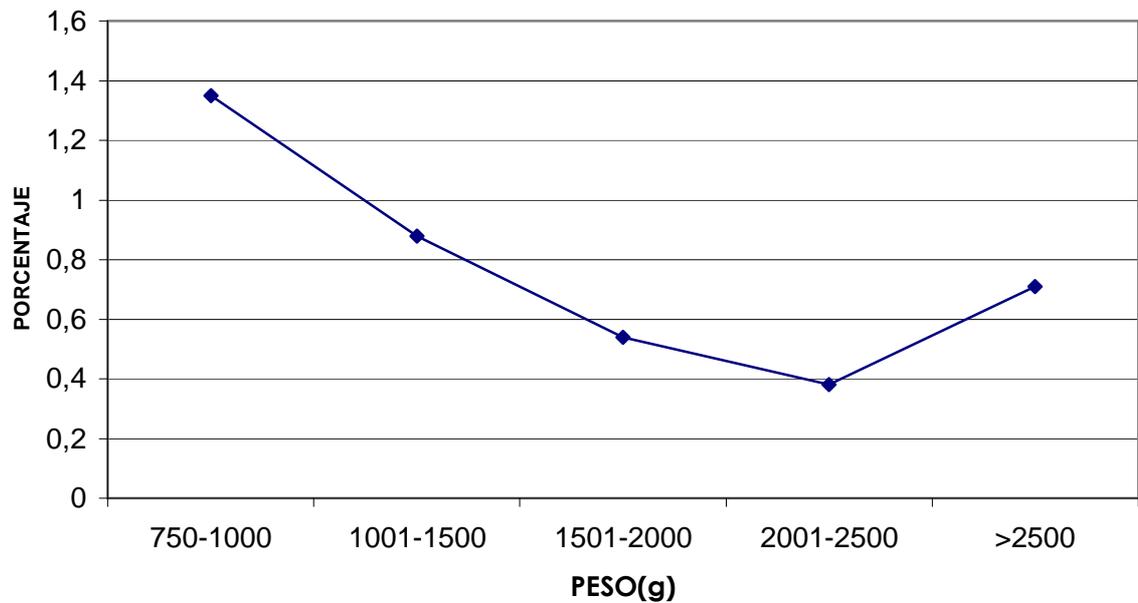
Peso al nacer (g)	Nº Pacientes	%
<750		
750-1.000	1	4,76
1.001-1.500	2	9,52
1.501-2.000	2	9,52
2.001-2.500	2	9,52
>2.500	14	66,66

El mayor porcentaje (66,66%) de este tipo de bacteriemias tuvo lugar en los neonatos de más de 2.500 g, pero cuando lo comparamos frente al total de los pacientes ingresados con ese peso al nacer (1.978), observamos que el grupo con más porcentaje (1,35%) corresponde a los pacientes entre 750 -1.000 g (tabla 22 y figura 15)

Tabla 22: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias frente al total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en función del peso al nacer

Peso al nacer (g)	Nº pacientes en UCIN y UCMN	Nº Pacientes con bacteriemia	% Pacientes con bacteriemia comunitaria
< 750	40	0	-
750-1.000	74	1	1,35
1.001-1.500	227	2	0,88
1.501-2.000	367	2	0,54
2.001-2.500	523	2	0,38
>2.500	1.978	14	0,71

Figura 15: Distribución porcentual de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias frente al total de pacientes ingresados en UCIN y UCMN en función del peso al nacer



En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas ($p=0,81$) entre los < 1.500 g y los ≥ 1.500 g de peso al nacer de padecer una bacteriemia comunitaria por Enterobacterias.

❖ **Edad gestacional de los neonatos:**

La distribución de los pacientes con bacteriemia por Enterobacterias de origen comunitario según la edad gestacional es la siguiente (tabla 23):

Tabla 23: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia comunitaria en función de la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	Nº Pacientes	%
≤30	2	9,52
31-36	8	38,1
37-42	9	42,9
Desconocido	2	9,52

El mayor porcentaje (42,9%) de los pacientes nacieron entre la 37-42 semana de gestación, pero al comparar con el total de pacientes ingresados con esa edad gestacional en estas unidades (1.983), observamos que el mayor porcentaje (0,83%) corresponde a los nacidos entre 31-36 semanas (tabla 24 y figura 16).

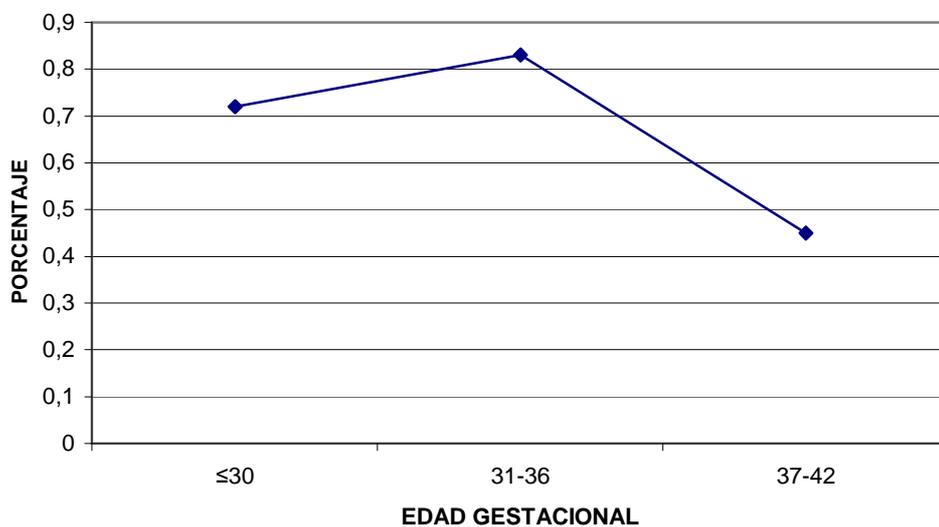
Tabla 24: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias frente al total de pacientes ingresados en UCIN y UCMN y en función de la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	Nº Pacientes en la UCIN y UCMN	Nº Pacientes con bacteriemia	%Pacientes ingresados en las unidades en estudio
≤30	276	2	0,72
31-36	958	8	0,83
37-42	1983	9	0,45
>42	4	0	-

*En 2 pacientes se desconoce la edad gestacional

Según el análisis estadístico, no se observan diferencias significativas ($p=0,11$) entre los ≤ 36 semanas y los > 36 semanas de edad gestacional para padecer una bacteriemia comunitaria por Enterobacterias.

Figura 16: Distribución porcentual de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias frente al total de pacientes ingresados en UCIN y UCMN en función de la edad gestacional



❖ Sexo:

El mayor porcentaje de bacteriemias comunitarias por Enterobacterias ocurrió en niños de sexo masculino (tabla 27).

Tabla 25: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN con bacteriemias comunitarias por Enterobacterias en función del sexo del paciente.

Sexo	NºPacientes	%
MASCULINO	18	85,71
FEMENINO	3	14,28

Teniendo en cuenta que en la UCIN y UCMN hubo un total de 1.865 ingresos de pacientes de sexo masculino, el 0,97% de ellos sufrió una bacteriemia por una de estas Enterobacterias. Respecto a los pacientes de sexo femenino hubo un total de 1.374 ingresos y sólo el 0,24% tuvo una bacteriemia por Enterobacterias.

No se observan diferencias significativas en padecer una bacteriemia por Enterobacterias según el sexo del RN (tabla 26).

Tabla 26: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia en función del sexo y el total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

Sexo	Nº pacientes ingresados en la UCIN y UCMN	Nº pacientes con bacteriemia	% Pacientes con bacteriemia	p
MASCULINO	1.865	18	0,97	0,07
FEMENINO	1.374	3	0,24	

❖ **Mortalidad:**

De los 21 pacientes sólo hubo un exitus atribuible a una bacteriemia por *E. coli*. El paciente tenía un peso al nacer >3.000 g y 40 semanas de edad gestacional e ingresó por causa de un distrés respiratorio. La mortalidad supone el 4,76% de los pacientes.

❖ **Tipo de parto:**

El 76,19% de los pacientes nacieron por parto vaginal y el 23,81% por cesárea (tabla 27).

Tabla 27: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias en función del tipo de parto.

Tipo de parto	Nº Pacientes	%
CESÁREA	5	23,81
VAGINAL	16	76,19

Respecto al global de partos, los pacientes que ingresados en estas unidades sufrieron una bacteriemia por una de las Enterobacterias en estudio fue (tabla 28):

Tabla 28: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con bacteriemia comunitaria por Enterobacterias ingresados en la UCIN y UCMN frente al total de pacientes ingresados en función del tipo de parto

Tipo parto	Nº Pacientes con bacteriemia	% Pacientes con bacteriemia	p
CESÁREA	5	0,36	0,15
VAGINAL	16	0,8	

Como se observa en las distintas tablas, la mayoría de los neonatos nacieron a término (42,9%), con más de 36 semanas de edad gestacional, y por vía vaginal (76,19%). (Tablas 23 y 27)

No se observan diferencias significativas en padecer una bacteriemia comunitaria por Enterobacterias según el tipo de parto (tabla 28).

Sólo 2 pacientes nacieron en parto múltiple, 1 en el año 2003 y otro en el año 2005 y frente a la media de 67 partos múltiples/año que se dan en el HUC, el porcentaje de pacientes que nacen en parto múltiple y que se pueden ver afectados por una bacteriemia por Enterobacterias de origen comunitario es del 1,49 % al año.

❖ **Microorganismo causal de la bacteriemia comunitaria por Enterobacterias:**

E. coli fue el agente causal de 17 (80,95%) de las bacteriemias, *K. pneumoniae* de 3 (14,29%) y *E. cloacae* de 1 (4,76%). Otro dato interesante, es que el 14,3% de los pacientes nacieron tras un parto

que se presentó con rotura prolongada de membrana (> 18 horas) y estos pacientes padecieron una bacteriemia por *E. coli*.

A la UCIN corresponden 9 bacteriemias por *E. coli*. A la UCMN corresponden 8 bacteriemias por *E. coli*, 3 por *K. pneumoniae* y 1 por *E. cloacae*.

Figura 17: Distribución porcentual de bacteriemias comunitarias por Enterobacterias

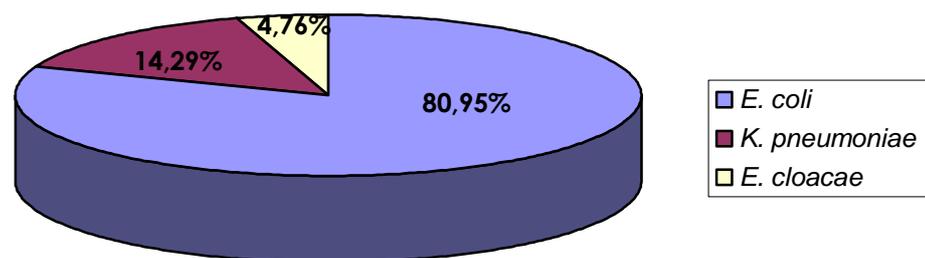
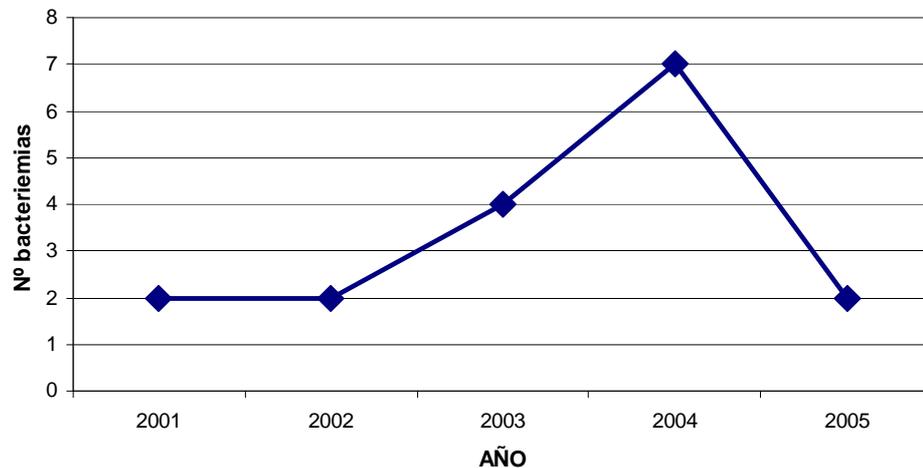


Figura 18: Distribución de frecuencias de las bacteriemias comunitarias por *E. coli* en el periodo 2001- 2005



Teniendo en cuenta el total de pacientes ingresados en estas unidades obtenemos la siguiente distribución (Tabla 29):

Tabla 29: Distribución porcentual de pacientes con bacteriemia comunitaria en función de las distintas Enterobacterias en estudio y frente al total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

Unidad de ingreso	% Pacientes con bacteriemias por <i>E. cloacae</i>	% Pacientes con bacteriemias por <i>E. coli</i>	% Pacientes con bacteriemias por <i>K.pneumoniae</i>
UCIN	-	1,78%	-
UCMN	0,04%	0,29%	0,11%

De tal modo, que para el total de 3.239 ingresos en ambas unidades encontramos que el 0,52% de los pacientes padecieron bacteriemias comunitarias por *E. coli*, el 0,09% por *K. pneumoniae* y el 0,03% por *E. cloacae*.

❖ **Antibióticos:**

El perfil de resistencia antibiótica de los microorganismos aislados fue el siguiente (tabla 30 y figura 19):

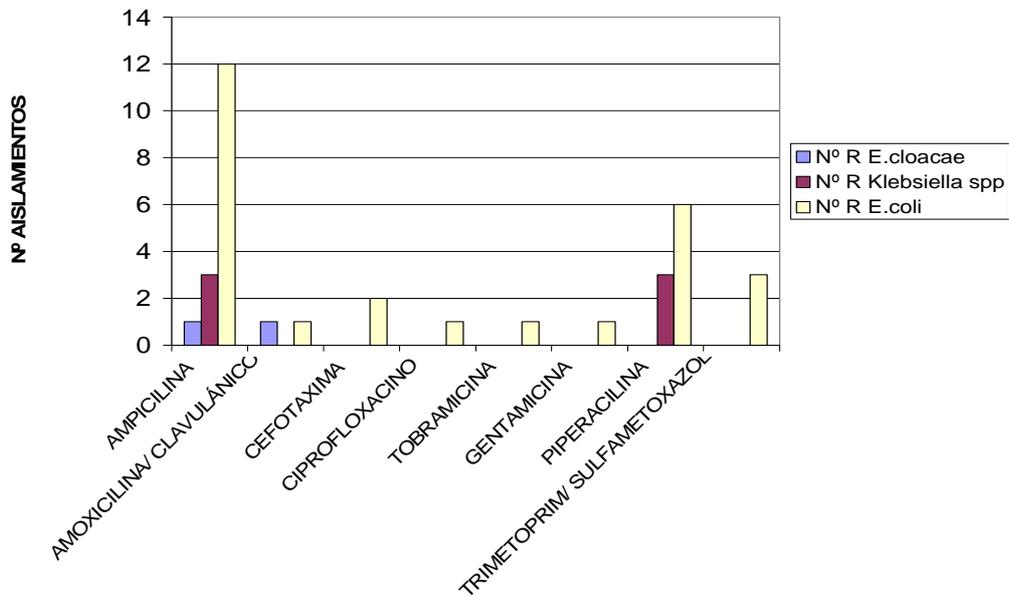
Tabla 30: Distribución porcentual de la resistencia a distintos antibióticos de las Enterobacterias causantes de bacteriemias de origen comunitario.

Antibiótico	Nº R <i>E.cloacae</i>	Nº R <i>Klebsiella</i> <i>spp</i>	Nº R <i>E.coli</i>	Nº Total	% Resistencia
AMPICILINA	1	3	12	16	76,19
AMOXICILINA/CLAVULÁNICO	1		1	2	9,52
CEFOTAXIMA*			2	2	9,52
CIPROFLOXACINO			1	1	4,76
TOBRAMICINA			1	1	4,76
GENTAMICINA			1	1	4,76
PIPERACILINA		3	6	9	42,86
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL			3	3	14,29

* *E. coli* - BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

NºR: número de aislamientos resistentes

Figura 19: Distribución de frecuencias de los aislamientos resistentes a antibióticos en las Enterobacterias causantes de bacteriemias comunitarias en el periodo 2001- 2005



IV.3.2. Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios.

Se detectaron 63 bacteriemias en 59 pacientes ingresados en estas unidades (43 de la UCIN y 16 de la UCMN).

La IA y la DI para estas bacteriemias tuvieron los siguientes valores (tabla 31):

Tabla 31: Incidencia acumulada (IA) y densidad de incidencia (DI) de las IACS por Enterobacterias en la UCIN y UCMN

Unidad	NºBacteriemias por Enterobacterias	NºIngresos	IA%	Estancia (días)	DI‰	p
UCIN	43	507	8,48	9.991	4,3	<0,001
UCMN	16	2.732	0,58	29.034	0,55	

IA: nº bacteriemias HAI * 100 / nº pacientes ingresados

DI: nº bacteriemias HAI * 1000 / suma de estancias

Se observaron diferencias significativas (tabla 31) entre las densidades de incidencia de bacteriemias por Enterobacterias entre la UCIN y UCMN.

❖ **Peso al nacer:**

Hay que destacar que 2 pacientes con peso al nacer entre 1.001-1.500 g sufrieron 2 bacteriemias cada uno y, 1 paciente con peso al nacer < 750 g padeció 3 bacteriemias (tabla 32).

Tabla 32: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias en función del peso al nacer e ingresados en la UCIN y UCMN

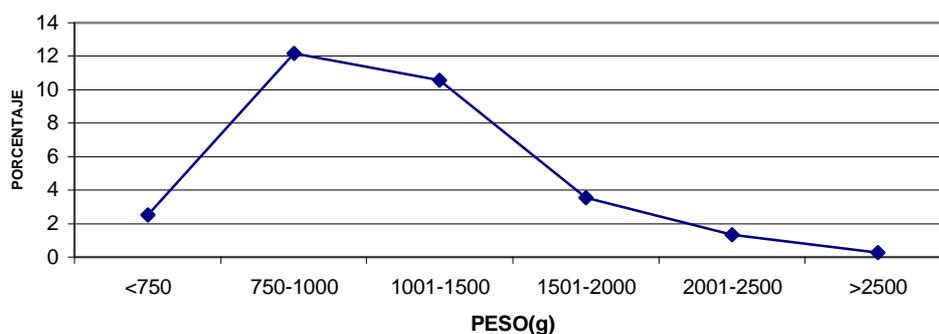
Peso al nacer (g)	Nº Pacientes	%
<750	1	1,69
750-1.000	9	15,25
1.001-1.500	24	40,68
1.501-2.000	13	22,03
2.001-2.500	7	11,86
>2.500	5	8,47

El mayor porcentaje de pacientes con bacteriemia fue el 40,68% en los pacientes con un peso al nacer entre 1.001-1.500 g, pero al compararlo con el total de pacientes ingresados en estas unidades se observa que el mayor porcentaje (12,16%) es el de los pacientes entre 750-1.000 g (Tabla 33 y figura 20).

Tabla 33: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias frente al total de ingresos en la UCIN y UCMN en función del peso al nacer.

Peso al nacer (g)	Nº pacientes en UCIN y UCMN	Nº Pacientes con bacteriemia	% Pacientes ingresados en las unidades en estudio
<750	40	1	2,5
750-1.000	74	9	12,16
1.001-1.500	227	24	10,57
1.501-2.000	367	13	3,54
2.001-2.500	523	7	1,34
>2.500	1978	5	0,25

Figura 20: Distribución porcentual de pacientes con bacteriemia por Enterobacterias ingresados en la UCIN y UCMN respecto al total de pacientes ingresados



En el análisis estadístico se observan diferencias significativas entre las proporciones de niños con IACS por Enterobacterias entre los ≤ 1.500 g y los > 1.500 g peso al nacer (9,97% vs 0,87%; $p < 0,001$).

Teniendo en cuenta que hubo un total de 3.239 ingresos en estas unidades y un total de días de estancia de 39.025, la IA y la DI de las bacteriemias según el peso al nacer de los pacientes fue (tabla 34):

Tabla 34: Incidencia acumulada (IA) y densidad de incidencia (DI) de las IACS por Enterobacterias en función del peso al nacer de los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN

Peso al nacer (g)	Nº Bacteriemias	Nº ingresos en la UCIN y UCMN	IA (%)	Días de estancia en UCIN y UCMN	DI (‰)
<750	3	40	7,5	560	5,36
750-1.000	9	74	12,16	2.431	3,70
1.001-1.500	26	227	11,45	6.123	4,25
1.501-2.000	13	367	3,54	9.994	1,30
2.001-2.500	7	523	1,34	6.461	1,08
>2.500	5	1.978	0,25	13.456	0,37

IA: nº bacteriemias HAI * 100 / nº pacientes ingresados

DI: nº bacteriemias HAI * 1000 / suma de estancias

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los ≤ 1.500 g y >1.500 g de peso al nacer en la densidad de incidencia de padecer una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios.

❖ **Edad gestacional:**

Según la edad gestacional, encontramos que la mayor proporción de pacientes con bacteriemias son los niños pretérmino (tabla 35).

Tabla 35: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias ingresados en la UCIN y UCMN en función de la edad gestacional

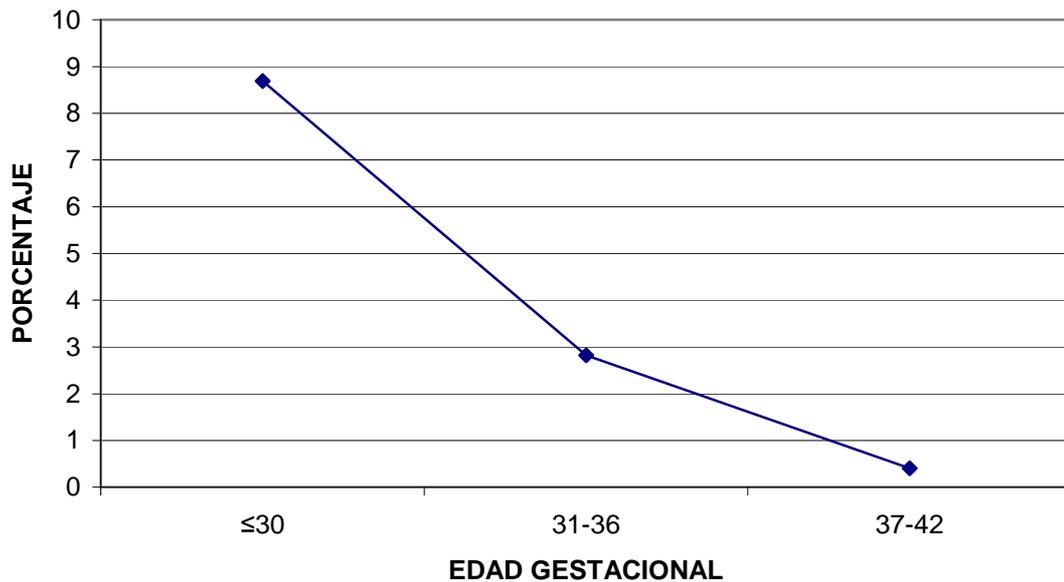
Edad gestacional (semanas)	Nº Pacientes	%
≤30	24	40,67
31-36	27	45,76
37-42	8	13,56

Respecto al total de niños ingresados en el periodo 2001-2005 la proporción es la siguiente (tabla 36 y figura 21):

Tabla 36: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias frente al total de ingresos en la UCIN y UCMN en función de la edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	Nº pacientes ingresados en UCIN y UCMN	Nº Pacientes con bacteriemia	% Pacientes con bacteriemia
≤30	276	24	8,69
31-36	958	27	2,82
37-42	1.983	8	0,4
>42	4	0	-

Figura 21: Distribución porcentual de pacientes con IACS por Enterobacterias respecto al total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN



Se observan diferencias significativas entre las proporciones de niños con IACS por Enterobacterias entre los ≤ 36 semanas de edad gestacional y los > 36 semanas (4,13% vs 0,4%; $p < 0,001$).

❖ Sexo:

Los pacientes presentaban aproximadamente igual proporción por sexos (tabla 37).

Tabla 37: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias ingresados en la UCIN y UCMN en función del sexo

Sexo	Nº Pacientes	%
MASCULINO	30	50,64
FEMENINO	29	49,15

En el periodo a estudio hubo un total de 1.865 pacientes de sexo masculino, por lo que el 1,61% de ellos sufrió una bacteriemia por una de estas Enterobacterias. Respecto a los pacientes de sexo femenino, hubo un total de 1.254 ingresos y el 2,31% tuvo una bacteriemia por Enterobacterias (tabla 38).

Tabla 38: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias frente al total de ingresos en la UCIN y UCMN en función del sexo.

Sexo	Nºingresos en UCIN y UCMN	Nº Pacientes con bacteriemia	%Pacientes con bacteriemia	p
MASCULINO	1.865	30	1,61	0,16
FEMENINO	1.254	29	2,31	

No se observan diferencias significativas entre padecer una bacteriemia por Enterobacterias frente al sexo (tabla 38).

❖ **Mortalidad:**

De los 59 pacientes, 8 fueron exitus, y sólo 5 fueron atribuidas a la bacteriemia, lo que supone el 8,47% de los pacientes que padecieron una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios por Enterobacterias. De estos pacientes, 3 se encontraban entre 1.001-1.500 g, 1 entre 1.501-2.000 g y 1 entre 750-1.000 g. Todos ellos fueron pretérmino (≤ 36 semanas). (Tabla 39)

Tabla 39: Características demográficas de los pacientes con mortalidad atribuida a la IACS por Enterobacterias en la UCIN y UCMN.

Paciente	Peso al nacer (g)	Edad gestacional (semanas)	Aislamiento en la bacteriemia
Nº 1	1.340	30	<i>E. coli</i>
Nº 2	1.300	30	<i>K. oxytoca</i>
Nº 3	1.330	31	<i>K.pneumoniae</i>
Nº 4	910	25	<i>E. cloacae</i>
Nº 5	1.763	32	<i>E. cloacae</i>

❖ **Tipo de parto:**

El 61,02 % de los pacientes nacieron por cesárea y el 38,98 % por parto vaginal (tabla 40).

Tabla 40: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias en función del tipo de parto en la UCIN y UCMN

Tipo parto	Nº Pacientes	%
CESÁREA	36	61,02
VAGINAL	23	38,98

Respecto al global de partos, los pacientes que ingresados en estas unidades sufrieron una bacteriemia por Enterobacterias fue (tabla 41):

Tabla 41: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias frente al total de ingresos en la UCIN y UCMN en función del tipo de parto.

Tipo de parto	Nº Pacientes con bacteriemia	% Pacientes con bacteriemia respecto total ingresos	p
CESÁREA	36	2,62	0,001
VAGINAL	23	1,15	

Se observan diferencias significativas entre el tipo de parto de padecer una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios por Enterobacterias, dándose la mayor proporción en los partos por cesáreas (tabla 41).

❖ **Gestación múltiple:**

En nuestro estudio se ha observado que una media de 4 pacientes al año que nacen tras gestación múltiple y son ingresados en la UCIN o UCMN padecen una bacteriemia por Enterobacterias, frente a 11 pacientes anuales no nacidos de gestación múltiple.

Al realizar el análisis estadístico obtenemos que en estos pacientes se observan diferencias significativas según sea la gestación múltiple o no de padecer una IACS por Enterobacterias (tabla 42). La OR de nacer tras gestación múltiple es de 13 (IC 95% 3,02- 43,9).

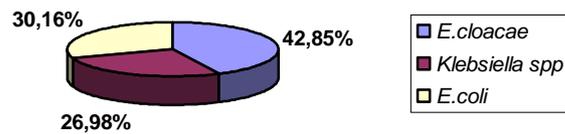
Tabla 42: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes/año con bacteriemia por Enterobacterias frente al total de partos anuales en el HUC en función de la gestación múltiple.

Gestación múltiple	N° partos anuales	N° pacientes/año con bacteriemia	% pacientes/año con bacteriemia	p
SI	67	4	5,97	<0,001
NO	2.396	11	0,45	

❖ **Microorganismo causal de la bacteriemia asociada a cuidados sanitarios:**

Según el microorganismo causal de la bacteriemia encontramos 27 (42,85%) bacteriemias por *E. cloacae* en 25 pacientes, 19 (30,16%) por *E. coli* en 19 pacientes y 17 (26,98%) por *Klebsiella spp* (11 *K. pneumoniae* y 6 *K. oxytoca*) en 17 pacientes, destacando que un mismo paciente tuvo una bacteriemia por *E. cloacae* y por *E. coli*.

Figura 22: Distribución porcentual de IACS según la Enterobacteria.



A la UCIN corresponden 19 pacientes con bacteriemias por *E. cloacae*, 16 por *E. coli* y 10 por *Klebsiella spp*. A la UCMN corresponden 7 pacientes con bacteriemias por *Klebsiella spp*., 6 por *E. cloacae* y 3 por *E. coli*. Teniendo en cuenta el total de pacientes ingresados en estas unidades obtenemos la siguiente distribución (tabla 43):

Tabla 43: Distribución de porcentajes de pacientes con IACS en función del tipo de Enterobacteria y respecto al total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

Unidad	% Pacientes con bacteriemias por <i>E.cloacae</i>	% Pacientes con bacteriemias por <i>E.coli</i>	% Pacientes con bacteriemias por <i>Klebsiella spp.</i>
UCIN	3,74	3,16	1,97
UCMN	0,22	0,11	0,26

De tal modo, que para un total de 3.239 ingresos en ambas unidades encontramos que el 0,77% de los pacientes padecieron bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios por *E. cloacae*, el 0,59% por *E. coli* y el 0,52% por *K. pneumoniae*.

❖ **Proteína C reactiva (PCR):**

El valor de la PCR fue > 10 mg/l en el 77,78% de las bacteriemias producidas por *E.cloacae*, 76,47% de las producidas por *Klebsiella spp.* y 84,21% de las bacteriemias por *E. coli*.

❖ **Uso de dispositivos:**

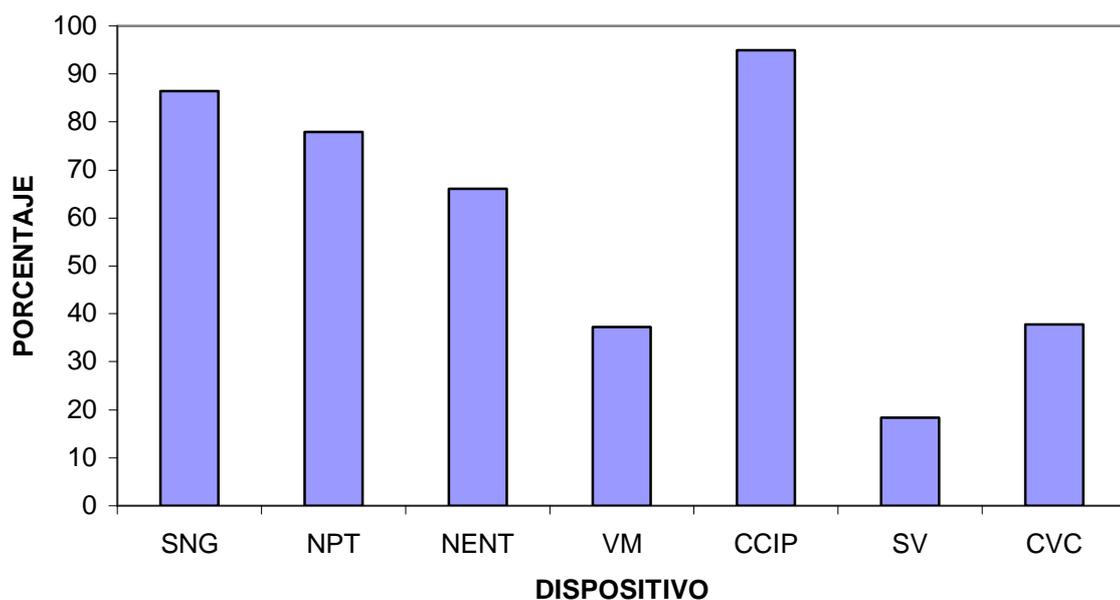
En cada paciente se estudió los tipos de dispositivos a los que estuvo sometido previamente a la aparición de la bacteriemia y se observó que, los dispositivos más utilizados eran el catéter central de inserción periférica, sonda nasogástrica y nutrición parenteral (Tabla 44y figura 23).

Tabla 44: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con IACS por Enterobacterias sometidos a dispositivos previamente a la aparición de la bacteriemia.

Dispositivos	Nº	%
SNG	51	86,44
NPT	46	77,97
NENT	39	66,1
VM	22	37,29
CCIP	56	94,91
CVC	23	37,70%
SV	11	18,64

SNG: sonda nasogátrica; NPT: nutrición parenteral
 NENT: nutrición enteral; VM: ventilación mecánica
 CCIP: catéter venoso central de inserción periférica
 CVC: catéter venoso central (otros); SV: sonda vesical

Figura 23: Distribución porcentual de pacientes con IACS por Enterobacterias sometidos a dispositivos en la UCIN y UCMN previamente a la aparición de la bacteriemia.



De los 43 pacientes de la UCIN que tuvieron una bacteriemia por Enterobacterias, la proporción de pacientes con dispositivos frente al total de pacientes sometidos a dispositivos fue (tabla 45):

Tabla 45: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes con IACS por Enterobacterias sometidos a dispositivos previamente a la aparición de la bacteriemia frente al total de pacientes de la UCIN sometidos a dispositivos.

Dispositivo	Nº Pacientes con bacteriemia	%
CCIP	40	11,59
SNG	36	12
NPT	35	10,6

SNG: sonda nasogástrica

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

NPT: nutrición parenteral

Con respecto a los días de utilización de dispositivos, los 43 pacientes de la UCIN estuvieron sometidos durante el periodo de hospitalización previo a la aparición de la bacteriemia, al total de días de utilización que se detalla a continuación (tabla 46):

Tabla 46: Tasa de uso de dispositivos en los pacientes con IACS por Enterobacterias previamente a la aparición de la bacteriemia.

Dispositivos	Días de uso	TI
SNG	1169	0.12
CCIP	1088	0.11
NPT	1036	0.10

TI: Tasa de uso = días de uso del dispositivo/total de días de estancia

SNG: sonda nasogástrica

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

NPT: nutrición parenteral

Además, el total de días de estancia en la UCIN fue de 9.991 días durante el periodo 2001-2005. Respecto al total, el 11,7% de los días de utilización de dispositivos corresponde a SNG, el 10,88% a CCIP y el 10,57% a NPT.

Según los días de uso de dispositivos en los pacientes de la UCIN previos a la aparición de la IACS por Enterobacterias durante el periodo en estudio, encontramos que no se observan diferencias significativas (tabla 47).

Tabla 47: Asociación estadística entre los dispositivos más utilizados previamente a la aparición de la bacteriemia en los pacientes de la UCIN con IACS por Enterobacterias en función de los días de uso de dispositivos

Dispositivos	p
SNG-CCIP	0,43
SNG-NPT	0,69
CCIP-NPT	0,71

SNG: sonda nasogástrica

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

NPT: nutrición parenteral

❖ **Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios según el tipo de Enterobacteria.**

- **Peso al nacer:**

En el estudio hubo 25 pacientes con bacteriemias por *E. cloacae*, 19 por *E. coli* y 17 por *Klebsiella spp.*, siendo su distribución por peso al nacer la siguiente (tabla 48):

Tabla 48: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS por Enterobacterias ingresados en la UCIN y UCMN por peso al nacer en función del tipo de Enterobacteria causal de la bacteriemia.

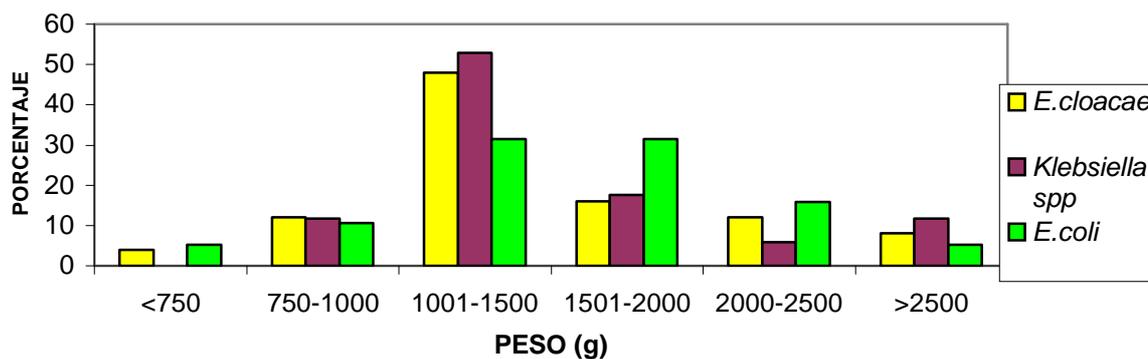
Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750	1	4			1	5,26
750-1.000	3	12	2	11,76	2	10,53
1.001-1.500	12	48	9	52,94	6	31,58
1.501-2.000	4	16	3	17,65	6	31,58
2.001-2.500	3	12	1	5,88	3	15,79
>2.500	2	8	2	11,76	1	5,26

Total de pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*: 25

Total de pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp*: 17

Total de pacientes con bacteriemia por *E. coli*: 19

Figura 24: Distribución porcentual de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por Enterobacterias en función del aislamiento y peso al nacer



Los mayores porcentajes de bacteriemias se dieron en los pacientes que presentaron un peso al nacer entre 1.001-1.500 g (figura 24).

La proporción de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios según el total de niños ingresados en estas unidades con esa distribución por peso al nacer fue la siguiente (tabla 49):

Tabla 49: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes por peso al nacer y tipo de Enterobacteria causal de la bacteriemia frente al total de pacientes ingresados.

Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750	1	2,5			1	2,5
750-1.000	3	4,05	2	2,7	2	2,7
1.001-1.500	12	5,29	9	3,96	6	2,64
1.501-2.000	4	1,09	3	0,82	6	1,63
2.001-2.500	3	0,57	1	0,19	3	0,57
>2.500	2	0,1	2	0,1	1	0,05

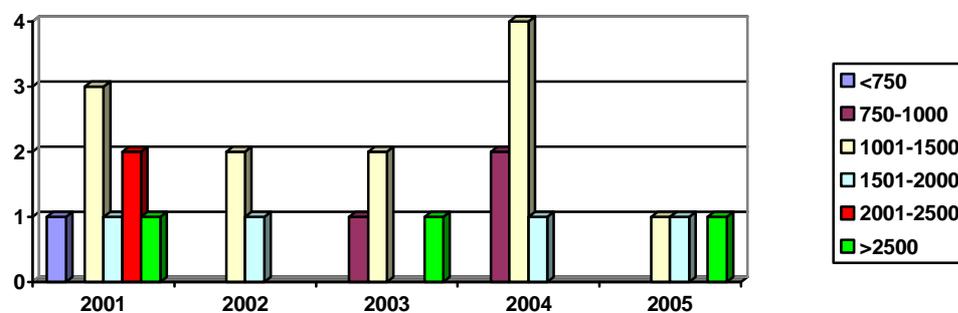
La distribución de las bacteriemias por Enterobacterias por años es la siguiente (tablas 50, 51 y 52; figuras 25, 26 y 27):

- Enterobacter cloacae:

Tabla 50: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS por *E.cloacae* en los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN en el periodo 2001 -2005

Peso al nacer (g)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
<750	1					40
750-1.000			1	2		74
1.001-1.500	3	2	2	4	1	227
1.501-2.000	1	1		1	1	367
2.001-2.500	2					523
>2.500	1		1		1	1.978

Figura 25: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *E. cloacae* en función del peso al nacer y el año.

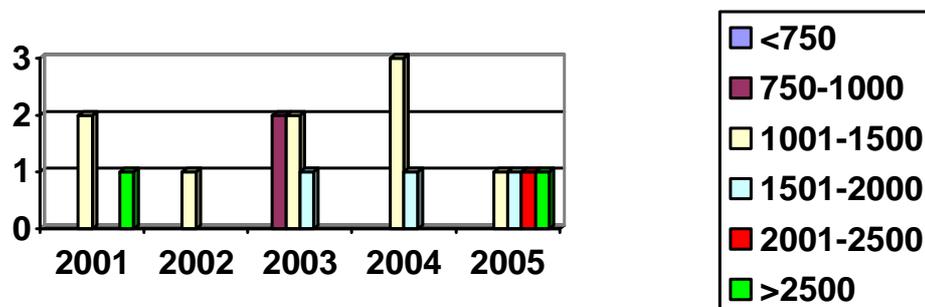


- *Klebsiella spp.*:

Tabla 51: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS por *Klebsiella spp.* en la UCIN y UCMN en el periodo 2001 -2005

Peso al nacer (g)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
<750						40
750-1.000			2			74
1.001-1.500	2	1	2	3	1	227
1.501-2.000			1	1	1	367
2.001-2.500					1	523
>2.500	1				1	1.978

Figura 26: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *Klebsiella spp.* en función del peso al nacer y el año.

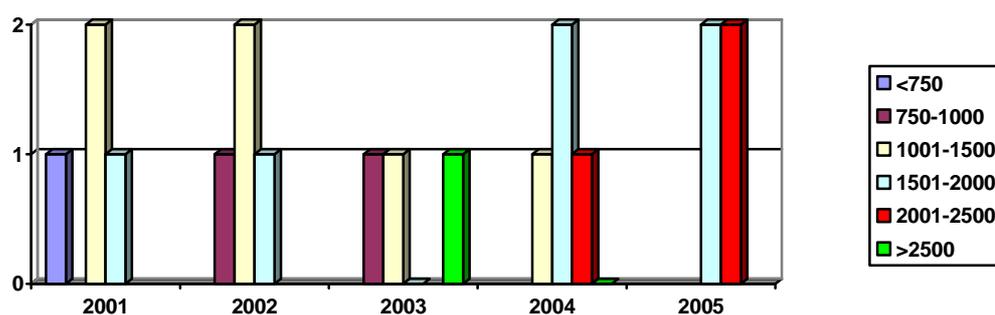


- E. coli:

Tabla 52: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS por *E. coli* en la UCIN y UCMN en el periodo 2001 -2005

Peso al nacer (g)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
<750	1					40
750-1.000		1	1			74
1.001-1.500	2	2	1	1		227
1.501-2.000	1	1	0	2	2	367
2.001-2.500				1	2	523
>2.500			1	0		1.978

Figura 27: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *E. coli* en función del peso al nacer y el año



Según la unidad de ingreso en la que el RN padeció la bacteriemia por Enterobacterias, los pacientes se distribuyen de acuerdo a los siguientes datos (tablas 53 y 55):

- UCIN:

Tabla 53: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCIN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y el peso al nacer

Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750	1	5,26			1	6,25
750-1.000	3	15,79	1	10	2	12,5
1.001-1.500	11	57,89	7	70	6	37,5
1.501-2.000	2	10,52	2	20	5	31,25
2.001-2.500	2	10,52			1	6,25
>2.500					1	6,25

Teniendo en cuenta el total de ingresos en la UCIN, la distribución porcentual de los pacientes con bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (19 por *E. cloacae*, 16 por *E. coli* y 10 por *Klebsiella spp*) por alguna de las Enterobacterias a estudio es (tabla 54):

Tabla 54: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCIN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y el peso al nacer frente al total de ingresos en la UCIN.

Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750	1	0,2			1	0,2
750-1.000	3	0,59	1	0,2	2	0,39
1.001-1.500	11	2,17	7	1,38	6	1,18
1.501-2.000	2	0,39	2	0,39	5	0,99
2.001-2.500	2	0,39			1	0,2
>2.500					1	0,2

- UCMN:

Tabla 55: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCMN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y el peso al nacer

Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750						
750-1.000			1	14,28		
1.001-1.500	1	16,67	2	28,57	1	33,33
1.501-2.000	2	33,33	1	14,28	2	66,67
2.001-2.500			1	14,28		
>2.500	3	50	2	28,57		

Respecto al total de ingresos en la UCMN, la distribución porcentual de los pacientes con bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (7 *Klebsiella spp*, 6 *E. cloacae* y 3 *E. coli*) por alguna de las Enterobacterias en estudio fue (tabla 56):

Tabla 56: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCMN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y el peso al nacer frente al total de ingresos en la UCMN.

Peso al nacer (g)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
<750						
750-1.000			1	0,04		
1.001-1.500	1	0,04	2	0,07	1	0,04
1.501-2.000	2	0,07	1	0,04	2	0,07
2.001-2.500			1	0,04		
>2.500	3	0,11	2	0,07		

- **Edad gestacional:**

Las bacteriemias por *E. cloacae* se dieron en mayor porcentaje en los pacientes que nacieron con una edad gestacional ≤ 30 semanas, mientras que por *Klebsiella spp.* y *E. coli* fueron en pacientes entre 31-36 semanas (tabla 57).

Tabla 57: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y el peso al nacer

Edad gestacional (semanas)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
≤30	12	48	6	35,29	8	42,10
31-36	8	32	9	52,94	10	52,63
37-42	5	20	2	11,76	1	5,26

Total de pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*: 25

Total de pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp*: 17

Total de pacientes con bacteriemia por *E. coli*: 19

La proporción de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, según el total de niños ingresados en estas unidades con esa distribución por edad gestacional, fue la siguiente (tabla 58):

Tabla 58: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes según la edad gestacional y el tipo de Enterobacteria causal de la bacteriemia frente al total de pacientes ingresados en la UCIN y UCMN.

Edad gestacional (semanas)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
≤30	12	4,35	6	2,17	8	2,90
31-36	8	0,83	9	0,94	10	1,04
37-42	5	0,25	2	0,1	1	0,05

La distribución de las bacteriemias por Enterobacterias por años fue la siguiente (tablas 59, 60 y 61):

- *Enterobacter cloacae*:

Tabla 59: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *E. cloacae* en el periodo 2001 -2005 en función de la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
≤30	3	2	2	5		276
31-36	2	1	1	2	2	958
37-42	3		1		1	1.983

- Klebsiella spp.:

Tabla 60: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *Klebsiella spp.* en el periodo 2001 -2005 en función de la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
≤30	1		4	1		276
31-36	1	1	1	3	3	958
37-42	1				1	1.983

- E.coli:

Tabla 61: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por *E. coli* en el periodo 2001 -2005 en función de la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	2001	2002	2003	2004	2005	Nº pacientes en UCIN y UCMN
≤30	3	2	3			276
31-36	1	1		4	4	958
37-42			1			1.983

Según la unidad de ingreso, tuvimos la siguiente distribución de pacientes de acuerdo a la edad gestacional (tablas 62 y 63):

- UCIN:

Tabla 62: Distribución porcentual de pacientes de la UCIN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
≤30	11	57,89	4	40	8	50
31-36	6	31,58	6	60	7	43,75
37-42	2	10,53			1	6,25

Como se observa en la tabla 62, los pacientes con bacteriemias por *E.cloacae* y *E.coli* fueron grandes prematuros en una mayor proporción.

- UCMN:

Tabla 63: Distribución porcentual de pacientes de la UCMN con IACS en función del tipo de Enterobacteria y la edad gestacional

Edad gestacional (semanas)	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
≤30	1	16,67	2	28,57		
31-36	2	33,33	3	42,86	3	100
37-42	3	50	2	28,57		

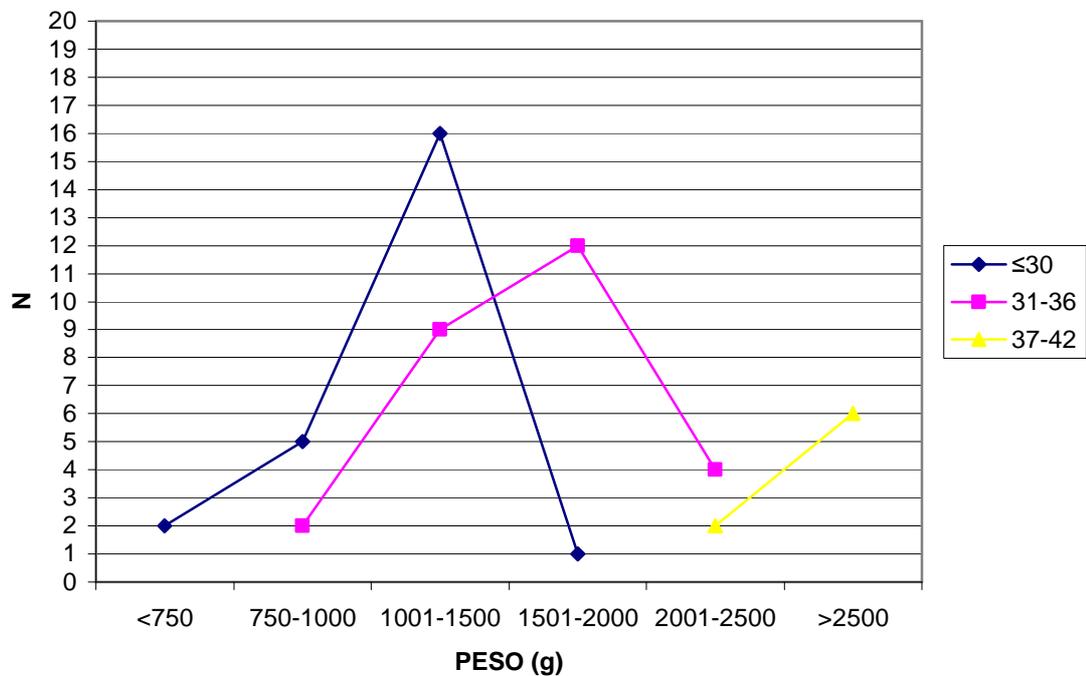
Como se observa en la tabla 63, los pacientes con bacteriemias por *Klebsiella spp* y *E.coli* fueron prematuros en una mayor proporción.

Si contrastamos los pesos al nacer con la edad gestacional, observamos que la gran mayoría de las bacteriemias ocurrieron en pacientes que nacieron pretérmino con un peso al nacer entre 1.001 g y 2.000 g (tabla 64 y figura 28).

Tabla 64: Distribución de frecuencia de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por Enterobacterias comparando la edad gestacional y el peso al nacer.

EDAD GEST. \ PESO	≤30	31-36	37-42
<750	2		
750-1.000	5	2	
1.001-1.500	16	9	
1.501-2.000	1	12	
2.001-2.500		4	2
>2.500			6

Figura 28: Representación gráfica de la distribución de frecuencia de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por Enterobacterias comparando la edad gestacional y el peso al nacer.



- **Tipo de parto:**

Tabla 65: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes con IACS ingresados en la UCIN y UCMN en función del tipo de parto y Enterobacteria causal de la bacteriemia.

Tipo parto	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
CESÁREA	15	60	13	76,47	9	47,37
VAGINAL	10	40	4	23,53	10	52,63

La distribución en los distintos años del periodo en estudio de estas bacteriemias según el tipo de parto por el que nacieron los pacientes fue (tabla 66, 67 y 68):

- *E. cloacae*:

Tabla 66: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCN y UCMN con bacteriemia por *E. cloacae* en el periodo 2001 -2005

Tipo parto	2001	2002	2003	2004	2005	p
CESÁREA	3	2	3	5	3	0,03
VAGINAL	5	1	1	2	0	

- *Klebsiella spp.*:

Tabla 67: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCN y UCMN con bacteriemia por *Klebsiella spp.* en el periodo 2001 -2005

Tipo parto	2001	2002	2003	2004	2005	p
CESÁREA	2	1	4	4	2	0,001
VAGINAL	1	0	1	0	2	

- *E. coli*:

Tabla 68: Distribución de frecuencias de pacientes de la UCN y UCMN con bacteriemia por *E. coli* en el periodo 2001 -2005

Tipo parto	2001	2002	2003	2004	2005	p
CESÁREA	3	1	2	2	1	0,48
VAGINAL	1	2	2	2	3	

Según el análisis estadístico se observan diferencias significativas en el tipo de parto para padecer una bacteriemia por *E. cloacae* y por *Klebsiella spp.*, sin embargo no existen diferencias significativas en las bacteriemias por *E. coli*. (Tablas 66, 67 y 68)

- **Gestación múltiple:**

Tabla 69: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS por Enterobacterias según hayan nacido por gestación múltiple o no.

Gestación múltiple	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
SI	6	24	7	41,18	8	42,11
NO	19	76	10	58,82	11	57,89

La distribución de las gestaciones múltiples en los diferentes aislamientos en los distintos años y, la proporción de pacientes que presentó una bacteriemia respecto a la media de 67 partos múltiples/año, fue la siguiente (tabla 70):

Tabla 70: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS de la UCIN y UCMN nacidos tras gestación múltiple según el año y el tipo de Enterobacteria.

Año	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	Total Pacientes nacidos por parto múltiple	%
2001	1		2	3	4,48
2002	1	1		2	2,99
2003	1	3	3	7	10,45
2004	3	2	1	6	8,96
2005		1	2	3	4,48

De estos datos obtenemos una proporción media anual de pacientes nacidos por parto múltiple, padeciendo una bacteriemia asociada a cuidados sanitarios por Enterobacterias del 5,97%.

Según la unidad de ingreso tenemos la siguiente distribución de pacientes con IACS por Enterobacterias nacidos tras gestación múltiple (tablas 71 y 72):

- UCIN:

Tabla 71: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes de la UCIN con IACS por Enterobacterias nacidos tras gestación múltiple según el tipo de Enterobacteria.

	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
Nº pacientes nacidos de una gestación múltiple	4	21,05	5	50	7	43,75

Total de pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*: 19

Total de pacientes con bacteriemia por *E. coli*: 16

Total de pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp*: 10

- UCMN:

Tabla 72: Distribución de frecuencias y porcentajes de los pacientes de la UCMN con IACS por Enterobacterias nacidos tras gestación múltiple según el tipo de Enterobacteria.

	Pacientes con bacteriemia por <i>E.cloacae</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	%	Pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	%
Nº pacientes nacidos de una gestación múltiple	2	33,33	2	28,57	1	33,33

Total de pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*: 6

Total de pacientes con bacteriemia por *E. coli*: 3

Total de pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp*: 7

Observando las tablas 71 y 72, obtenemos que en la UCIN, los pacientes nacidos tras una gestación múltiple que padecieron en mayor proporción una bacteriemia por alguna Enterobacteria fueron aquellos en los que el agente causal fue *Klebsiella spp*. Sin embargo, en la UCMN, la proporción fue similar para los distintos tipos de Enterobacterias.

Se observan diferencias significativas de padecer una IACS por *E. cloacae*, *Klebsiella spp* y por *E. coli* según nacimiento tras gestación múltiple (tablas 73, 74 y 75).

- **E. cloacae:**

Tabla 73: Asociación estadística entre nacer o no tras una gestación múltiple de los pacientes con IACS por *E. cloacae*.

Gestación múltiple	% Anual de pacientes con bacteriemia por <i>E. cloacae</i>	p
SI	1,49	0,02
NO	0,17	

- **Klebsiella spp.:**

Tabla 74: Asociación estadística entre nacer o no tras una gestación múltiple de los pacientes con IACS por *Klebsiella spp.*

Gestación múltiple	% Anual de pacientes con bacteriemia por <i>Klebsiella spp.</i>	P
SI	1,49	< 0,001
NO	0,08	

- **E. coli:**

Tabla 75: Asociación estadística entre nacer o no tras una gestación múltiple de los pacientes con IACS por *E. coli*.

Gestación múltiple	% Anual de pacientes con bacteriemia por <i>E.coli</i>	p
SI	2,98	< 0,001
NO	0,08	

- **Uso de dispositivos:**

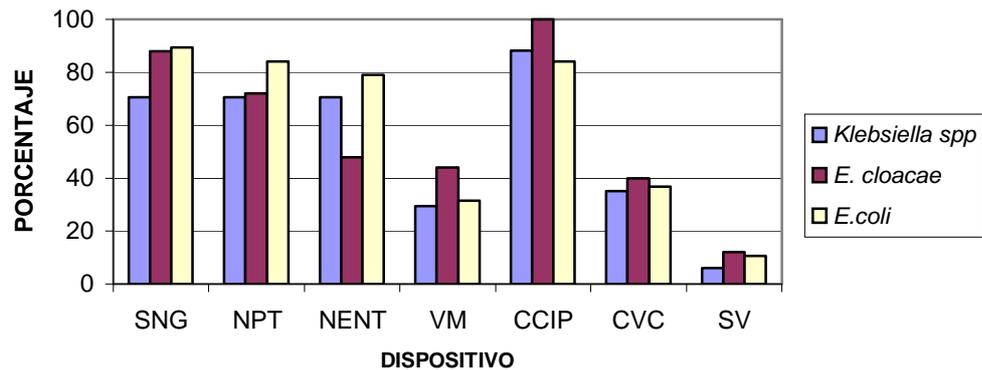
Según la Enterobacteria causante de la IACS, la distribución de los dispositivos utilizados en los pacientes de la UCIN y UCMN fue la siguiente (tabla 76 y figura 29):

Tabla 76: Distribución de porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia según la Enterobacteria causal de la bacteriemia.

Dispositivos	% pacientes con <i>Klebsiella</i> <i>spp</i>	% pacientes con <i>E.cloacae</i>	% pacientes con <i>E.coli</i>
SNG	70,59	88	89,47
NPT	70,59	72	84,21
NENT	70,59	78	78,95
VM	29,41	44	31,58
CCIP	88,24	100	84,21
CVC	35,29	40	36,84
SV	6	12	10,53

SNG: sonda nasogátrica; NPT: nutrición parenteral; NENT: nutrición enteral; VM: ventilación mecánica; CCIP: catéter venoso central de inserción periférica; CVC: catéter venoso central (otros); SV: sonda vesical

Figura 29: Representación gráfica de la distribución de porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN con IACS sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia según la Enterobacteria causal de la bacteriemia.



SNG: sonda nasogátrica
 NPT: nutrición parenteral
 NENT: nutrición enteral
 VM: ventilación mecánica
 CCIP: catéter venoso central de inserción periférica
 CVC: catéter venoso central (otros)
 SV: sonda vesical

Según el tiempo que los pacientes estuvieron sometidos al uso de dispositivos, previamente a la aparición de la bacteriemia por Enterobacterias, encontramos los siguientes días de uso totales (tabla 77):

Tabla 77: Días de uso de los dispositivos más frecuentemente utilizados en los pacientes con IACS por Enterobacterias previamente al desarrollo de la bacteriemia según la Enterobacteria.

Dispositivo	Días de uso en bacteriemia por <i>E.coli</i>	Días de uso en bacteriemia por <i>Klebsiella spp</i>	Días de uso en bacteriemia por <i>E. cloacae</i>
SNG	524	255	390
CCIP	347	180	561
NPT	396	154	486

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

Según la media de días de uso de los dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia, la distribución de los pacientes con IACS por Enterobacterias según el microorganismo sería la siguiente (Tablas 78, 80 y 82, figura 30):

- Pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*:

Tabla 78: Máximo, mínimo y media de días de uso de los dispositivos más frecuentemente utilizados en los pacientes con IACS por *E. cloacae*

T(días)	SNG	NPT	CCIP
Máximo	79	81	76
Mínimo	2	2	7
Media	28,14	33,44	28,8

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

Tabla 79: Distribución de frecuencia de los pacientes con IACS por *E. cloacae* sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia según intervalos de días de uso.

Días	Pacientes con SNG	Pacientes con NPT	Pacientes con CCIP
1-15	8	4	7
16-30	2	4	5
31-60	6	3	5
> 60		3	2

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

- Pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp.*:

Tabla 80: Máximo, mínimo y media de días de uso de los dispositivos más frecuentemente utilizados en los pacientes con IACS por *Klebsiella spp.*

T(días)	SNG	NPT	CCIP
Máximo	58	50	47
Mínimo	8	2	5
Media	31	20	21,8

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

Tabla 81: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS por *Klebsiella spp.* sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia según intervalos de días de uso.

Días	Pacientes con SNG	Pacientes con NPT	Pacientes con CCIP
1-15		2	2
16-30	2	4	6
31-60	4	1	1
> 60			

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

- Pacientes con bacteriemia por *E.coli*:

Tabla 82: Máximo, mínimo y media de días de uso de los dispositivos más frecuentemente utilizados en los pacientes con IACS por *E. coli*.

T(días)	SNG	NPT	CCIP
Máximo	127	120	120
Mínimo	2	4	2
Media	35,52	29,73	27,33

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

Tabla 83: Distribución de frecuencias de los pacientes con IACS por *E. coli* sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia según intervalos de días de uso.

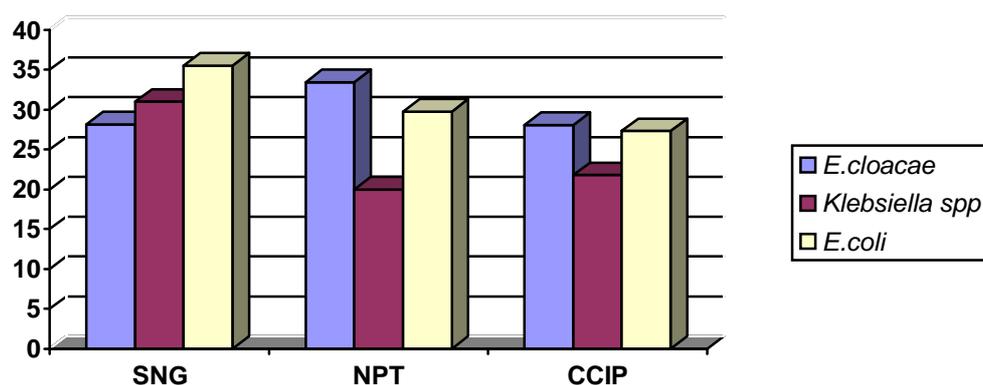
Días	Pacientes con SNG	Pacientes con NPT	Pacientes con CCIP
1-15	5	6	5
16-30	2	3	7
31-60	5	4	
> 60	2	1	1

SNG: sonda nasogátrica

NPT: nutrición parenteral

CCIP: catéter venoso central de inserción periférica

Figura 30: Representación gráfica de la media de días de uso de dispositivos según la Enterobacteria causal de la bacteriemia.



- **Uso de antibióticos.**

De cada paciente de la UCIN y UCMN con IACS por Enterobacterias, se revisaron los antibióticos que les fueron administrados previamente al aislamiento y la duración del tratamiento (tabla 84 y 85; figura 31 y 32).

Tabla 84: Distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN que recibieron tratamiento antibiótico previamente a la aparición de la bacteriemia por Enterobacterias.

Antibiótico	Nº	%
AMPICILINA	35	59,32
TOBRAMICINA	15	25,42
AMIKACINA	6	10,16
CEFTAZIDIMA	13	22,03
CEFOTAXIMA	30	50,84
TEICOPLANINA	12	20,33
VANCOMICINA	24	40,68
GENTAMICINA	27	45,76
IMIPENEM	2	3,39
MEROPENEM	6	10,16
NETILMICINA	7	11,86
CLINDAMICINA	2	3,39
AMOXICILINA/CLAV	3	5,1
PIPERACILINA/TAZO	1	1,69
RIFAMPICINA	2	3,39
LINEZOLID	2	3,39
TRIMETOPRIM/SULFA	1	1,69
METRONIDAZOL	2	3,39
ERITROMICINA	1	1,69
CEFTRIAXONA	1	1,69

Figura 31: Distribución de porcentajes de pacientes de la UCIN y UCMN que recibieron tratamiento antibiótico previamente a la aparición de la bacteriemia por Enterobacterias.

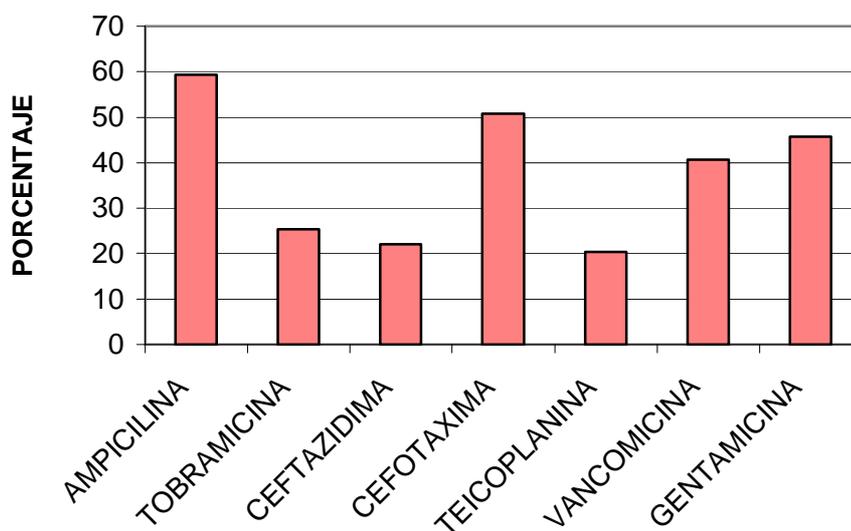
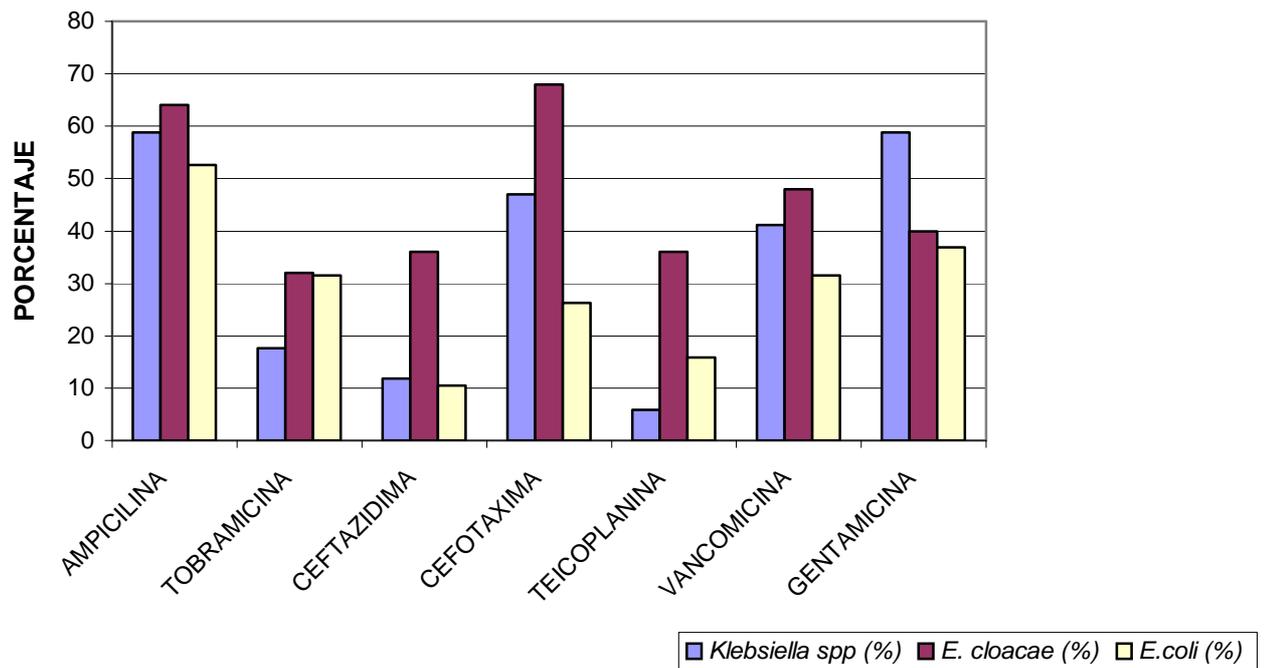


Tabla 85: Distribución de porcentajes pacientes sometidos a los antibióticos más empleados previamente a la aparición de las diferentes bacteriemias según la Enterobacteria.

Antibiótico	% pacientes con <i>Klebsiella spp</i>	% pacientes con <i>E. cloacae</i>	% pacientes con <i>E. coli</i>
AMPICILINA	58,82	64	52,63
TOBRAMICINA	17,65	32	31,58
CEFTAZIDIMA	11,76	36	10,53
CEFOTAXIMA	47,06	68	26,32
TEICOPLANINA	5,88	36	15,79
VANCOMICINA	41,18	48	31,58
GENTAMICINA	58,82	40	36,84

Figura 32: Representación gráfica de la distribución de porcentaje pacientes sometidos a los antibióticos más empleados previamente a la aparición de las diferentes bacteriemias según la Enterobacteria.

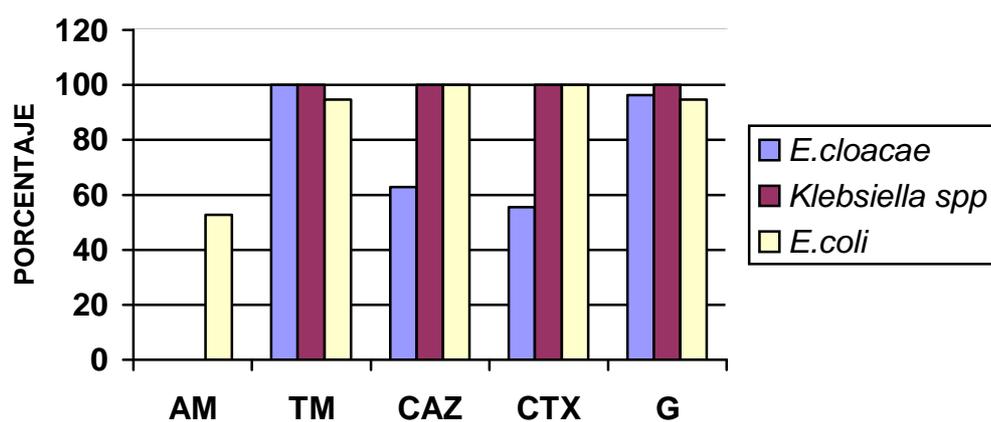


Los **perfiles de sensibilidad** de los microorganismos aislados frente a los antibióticos más frecuentemente administrados previamente al diagnóstico de la bacteriemia fueron los siguientes (tabla 86):

Tabla 86: Distribución de porcentaje de sensibilidad de los antibióticos más frecuentemente administrados en los distintos aislamientos de Enterobacterias.

Antibiótico	<i>E.cloacae</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>E.coli</i>
AMPICILINA	0	0	52,63%
TOBRAMICINA	100%	100%	94,73%
CEFTAZIDIMA	62,96%	100%	100%
CEFOTAXIMA	55,56%	100%	100%
GENTAMICINA	96,3%	100%	94,73%

Figura 33: Representación gráfica de los porcentajes de sensibilidad de los aislamientos de Enterobacterias a los antibióticos más frecuentemente administrados a los pacientes previamente al desarrollo de una IACS por una Enterobacteria.



AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima.
CTX: cefotaxima. G: gentamicina

La media de días de administración de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia por una Enterobacteria fue la siguiente (tablas 87, 88 y 89; figura 34):

- Pacientes con bacteriemia por *E. cloacae*.

Tabla 87: Máximo, mínimo y media de días de administración de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia por *E. cloacae*.

T(días)	AM	TM	CAZ	CTX	T	V	G
Máximo	13	26	29	22	33	40	12
Mínimo	3	1	2	1	5	5	4
Media	5,19	12,25	9,11	10,24	10,88	19,17	6,3

AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima. CTX: cefotaxima.
T: teicoplanina. V: vancomicina. G: gentamicina

- Pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp.*

Tabla 88: Máximo, mínimo y media de días de administración de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia por *Klebsiella spp.*

T(días)	AM	TM	CAZ	CTX	T	V	G
Máximo	9	23	13	16	12	29	14
Mínimo	4	6	6	4	12	4	3
Media	6,4	12	9,5	9,13	12	16	7,7

AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima. CTX: cefotaxima.
T: teicoplanina. V: vancomicina. G: gentamicina

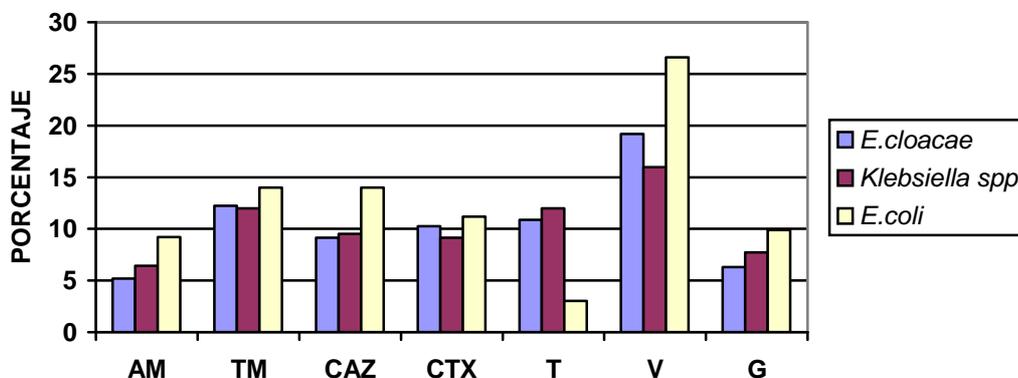
- Pacientes con bacteriemia por *E. coli*.

Tabla 89: Máximo, mínimo y media de días de administración de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia por *E. coli*.

T(días)	AM	TM	CAZ	CTX	T	V	G
Máx	20	23	18	14	4	65	19
Mín	3	5	10	8	2	8	2
Media	9,22	14	14	11,2	3	26,6	9,86

AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima. CTX: cefotaxima.
T: teicoplanina. V: vancomicina. G: gentamicina

Figura 34: Media de días de administración de antibióticos previamente a la IACS según las distintas Enterobacterias.



AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima. CTX: cefotaxima.
T: teicoplanina. V: vancomicina. G: gentamicina

- **Otros datos epidemiológicos.**

La **estancia media hospitalaria** de los pacientes antes de la aparición de la bacteriemia fue:

- ***E. cloacae***: 27 días (máx 106 días; mín 4 días).
- ***Klebsiella spp***: 18,59 días (máx 60 días; mín 4 días).
- ***E. coli***: 25,58 días (máx 110 días; mín 4 días).

Algunos pacientes presentaron hemocultivos positivos frente a otros microorganismos previamente a la aparición de la bacteriemia por las Enterobacterias en estudio. De los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *E. cloacae* 11 (44%) presentaron otras bacteriemias, los de *E. coli* 2 (10%) y los de *Klebsiella spp* 8 (47,06%).

Estas bacteriemias fueron las siguientes (tabla 90, 91 y 92):

- En 11 pacientes con bacteriemias por *E. cloacae*.

Tabla 90: Distribución de frecuencias de bacteriemias por otros microorganismos en los pacientes que padecieron una IACS por *E. cloacae*

Microorganismo	Nº bacteriemias
<i>S. epidermidis</i>	5
SCN	1
<i>E. faecalis</i>	3
<i>S. marcescens</i>	1
<i>C. parapsilosis</i>	1
<i>H. influenzae</i>	1

- En 8 pacientes con bacteriemias por *Klebsiella spp.*

Tabla 91: Distribución de frecuencias de bacteriemias por otros microorganismos en los pacientes que padecieron una IACS por *Klebsiella spp.*

Microorganismo	Nº bacteriemias
<i>S. epidermidis</i>	4
<i>S. haemolyticus</i>	3
<i>E. faecalis</i>	1
<i>A. baumannii</i>	1

- En 2 pacientes con bacteriemia por *E. coli*.

Tabla 92: Distribución de frecuencias de bacteriemias por otros microorganismos en los pacientes que padecieron una IACS por *E. coli*

Microorganismo	Nº bacteriemias
<i>E. faecalis</i>	2

A algunos pacientes se les aisló la Enterobacteria causante de la bacteriemia en otras localizaciones, ya sea en muestras anteriores o posteriores a la aparición de la bacteriemia por las Enterobacterias en estudio, o incluso en otras muestras de la misma fecha que el hemocultivo positivo. Ninguna de nuestras bacteriemias se asoció a un cultivo positivo de catéter (tablas 93, 94)

-E. cloacae: 11 pacientes. Se diagnosticaron 3 bacteriemias secundarias a neumonía por *E.cloacae*.

Tabla 93: Distribución de frecuencias y porcentajes de aislamientos de *E. cloacae* en otras localizaciones en pacientes con IACS por *E. cloacae*.

Localización	Anterior a la bacteriemia	%	Bacteriemia	%	Posterior a la bacteriemia	%
Secreción Bronquial	3	27,27			1	9,1
Orina			1	9,1	2	18,18
Heces					3	27,27
Exudado ocular	1	9,1				
LCR						
Exudado rectal					1	9,1
Frotis nasal					3	27,27
Frotis faringeo						
Tubo endotraqueal	1	9,1				

-Klebsiella spp: en 3 pacientes se aisló el microorganismo en secreciones bronquiales de la misma fecha que el hemocultivo positivo y fueron diagnosticados de bacteriemia secundaria a neumonía por *K. pneumoniae*.

-E. coli: 4 pacientes.

Tabla 94: Distribución de frecuencias y porcentajes de aislamientos de *E. coli* en otras localizaciones en pacientes con IACS por *E. coli*

Localización	Anterior a la bacteriemia	%	Bacteriemia	%	Posterior a la bacteriemia	%
Orina					1	25
Exudado rectal	1	25				
Frotis faringeo	1	25			1	25

IV.4. Estudio del brote epidémico por *E. cloacae* en la UCIN y UCMN.

Antes del año 2001 la UCIN del HUC disponía de 6 camas, la UCMN de 16 camas. Los ratios enfermera/paciente eran de 1:2 en la UCIN y 1:11 en el resto, además existían insuficientes puntos de lavados.

En el año 2001 se detectó un aumento de las bacteriemias por *E. cloacae* durante el periodo comprendido entre enero y junio del 2001, detectándose un brote en el que se vieron afectados 8 pacientes de la UCIN y UCMN con bacteriemia por *E. cloacae* (tabla 105). De estos 8 pacientes, el 62,5% nacieron pretérmino y el 37,5% por cesárea. El 50% de los pacientes tenía un peso al nacer menor o igual a 1.500 g.

Tabla 105: Características demográficas de los ocho pacientes de la UCIN y UCMN con IACS que estuvieron implicados en el brote por *E. cloacae*.

Paciente	Peso al nacer (g)	Edad gestacional (semanas)	Tipo parto
1	1.500	36	cesárea
2	680	26	cesárea
3	3.340	40	vaginal
4	1.130	29	vaginal
5	2.430	38	vaginal
6	2.350	41	vaginal
7	1.320	29	vaginal
8	1.960	32	cesárea

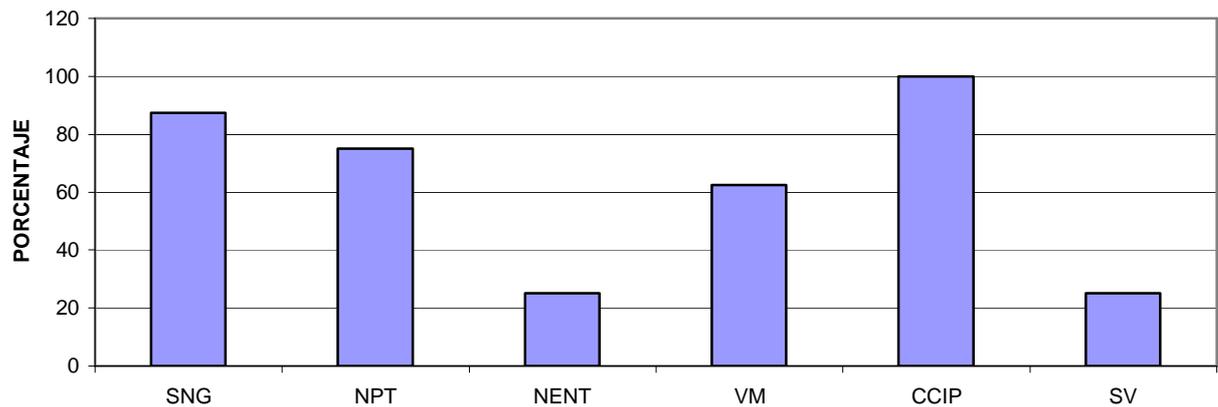
La estancia media de hospitalización previa a la bacteriemia fue de 28 días (mínimo 4 días, máximo 94 días). (Tabla 106).

Tabla 106: Fechas de ingreso y fechas de las bacteriemias de los pacientes de la UCIN y UCMN implicados en el brote por *E. cloacae*.

Paciente	Fecha ingreso	Fecha bacteriemia
1	14/12/2000	23/1/2001
2	19/2/2001	30/4/2001
2	19/2/2001	25/5/2001
3	13/4/2001	21/5/2001
4	11/5/2001	21/5/2001
5	15/5/2001	21/5/2001
6	3/6/2001	7/6/2001
7	6/6/2001	29/6/2001
8	17/6/2001	26/6/2001

Con respecto al uso de dispositivos previamente a la aparición de la bacteriemia por *E. cloacae*, el 100% de los pacientes del brote estuvieron sometidos a CCIP, 87,5 % a SNG, 75% a NPT, 62,5 % VM, 25% NENT y 25% SV (figura 35). Con respecto al uso de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia, al 75% de los pacientes implicados en el brote se les administró ampicilina, al 37,5% tobramicina, al 62,5% ceftazidima, al 75% cefotaxima, al 62,5% teicoplanina y al 25% vancomicina (Figura 36).

Figura 35: Distribución en porcentajes de pacientes implicados en el brote por *E. cloacae* sometidos a dispositivos previamente al desarrollo de la bacteriemia.

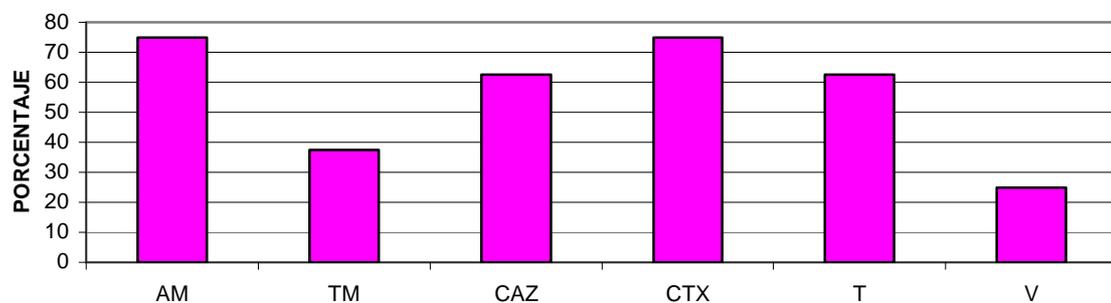


SNG: sonda nasogástrica. NPT: nutrición parenteral. NENT: nutrición enteral.

VM: ventilación mecánica. CCIP: catéter central de inserción periférica.

SV: sonda vesical

Figura 36: Distribución en porcentajes de pacientes implicados en el brote por *E. cloacae* sometidos a la administración de antibióticos previamente a la aparición de la bacteriemia.



AM: ampicilina. TM: tobramicina. CAZ: ceftazidima. CTX: cefotaxima.

T: teicoplanina. V: vancomicina

Cuando se detectó el brote por *E. cloacae* se decidió hacer un estudio microbiológico ambiental y de portadores en heces. El Servicio de Medicina Preventiva del HUC realizó el siguiente estudio:

– ESTUDIO AMBIENTAL.

❖ Incubadoras (junio 2001):

Se tomaron muestras en distintos puntos de cada una de las incubadoras de la unidad. De ambos lados de la incubadora se tomaron muestras de:

- mecanismo de apertura (puerta derecha e izquierda)
- cara interna de la puerta derecha e izquierda.
- arandela de goma de la puerta derecha e izquierda.

Resultado: no se aisló *E. cloacae* en ninguna de las muestras.

❖ Viales multidosis (julio 2001):

Se tomaron muestras de 9 viales multidosis que estaban abiertos en la unidad en un día y no se aisló *E. cloacae* en ninguno de ellos.

❖ Nutrición parenteral (julio 2001):

Se tomaron muestras de las llaves de tres pasos correspondientes a la nutrición parenteral de los niños ingresados en la UCIN y UCMN. Del total de 8 muestras una fue positiva para *E. cloacae*.

❖ Leche (julio 2001):

Se tomaron muestras de leche, 2 maternas y 10 preparadas en la unidad. En ninguna de las muestras se aisló *E. cloacae*.

❖ Superficies (julio 2001):

Se tomaron muestras de distintos puntos de las superficies de la UCIN de forma aleatoria en localizaciones de riesgo ubicadas en la zona de preparación de medicación.

Resultado: No se aisló *E. cloacae*.

❖ Cordones umbilicales (julio 2001):

Se tomaron muestras de los cordones umbilicales de los niños ingresados y no se aisló *E. cloacae*.

– ESTUDIO DE PORTADORES EN HECES.

Se realizaron dos periodos de estudio:

- 31 de mayo 2001: Se estudiaron 11 niños (1 muestra por niño). En 5 niños se aisló *E. cloacae* en heces (4 aislamientos pertenecen al mismo pulso tipo (D) y 1 aislamiento a otro pulso tipo (J)). Los niños colonizados tenían periodos de ingresos entre 24 y 268 días.

- Semana del 2 de julio 2001: Se estudiaron 17 niños (2 muestras por niño). En 10 niños se aisló *E. cloacae* en heces (6 aislamientos pertenecían al mismo pulstipo (G2) y los otros 4 aislamientos a 4 pulstipos diferentes (G1, E, I, J)). Tres de estos 10 niños estuvieron ingresados solamente entre 3 y 8 días cuando se detectó la colonización.

En este estudio de portadores en heces, se encuentra que cuatro de los pacientes del brote (paciente 2, 3, 7 y 8) presentaron coprocultivo positivo para *E. cloacae* con la misma tipificación que el aislamiento de la bacteriemia (tabla 107).

Tabla 107: Tipificación de los aislamientos de *E. cloacae* en muestras de sangre y de heces de los 8 pacientes de la UCIN y UCMN implicados en el brote por *E. cloacae*.

Nº Paciente	Tipificación del aislado en la bacteriemia	Tipificación del aislado en el coprocultivo
1	B	J
2	D	D
3	D	D
4	C	NR
5	K	NR
6	D	NR
7	I	I
8	G1	G1

NR: No realizado

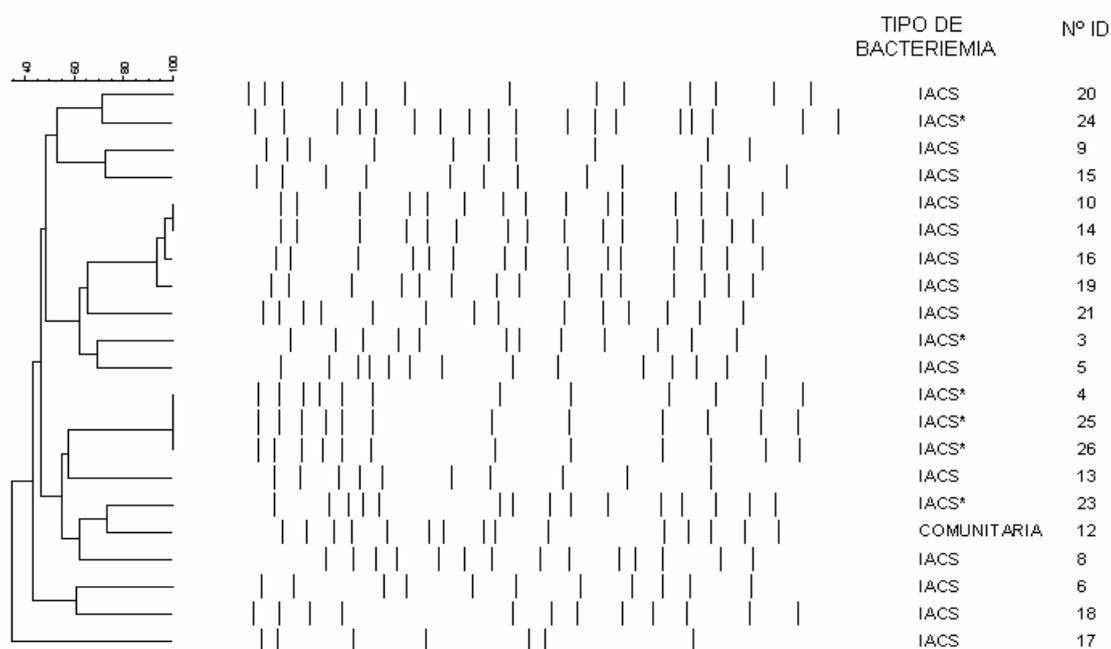
Debido al brote, se procedió al cierre de la unidad con un traslado temporal a otra unidad de cuidados intensivos, para diseñar una nueva UCIN y UCMN que permitieran un adecuado control de las infecciones.

IV.5. Estudio de biología molecular.

❖ PFGE de *E. cloacae*:

De los 28 aislados en las bacteriemias por *E. cloacae*, se realizó el PFGE a 21 aislados (7 no se recuperaron de los medios de conservación) (figura 37) y de otros 3 aislados pertenecientes al brote se disponía de información previa.

Figura 37: Representación del porcentaje de similitud entre los aislamientos de *E. cloacae* en bacteriemias comunitarias e IACS



* Bacteriemias implicadas en el brote por *E. cloacae*

Nº ID: número de identificación del aislado

Tres aislados (n° ID: 4, 25 y 26) pertenecían al mismo clon con un grado de similitud del 100% y otros 4 aislados (n° ID: 10, 14, 16 y 19) con un grado de similitud entre el 90 y 100%. El resto de los aislados pertenecían a clones diferentes.

❖ PFGE de *K. pneumoniae*:

De los 14 aislados en las bacteriemias por *K. pneumoniae*, se realizó el PFGE a 8 aislados (6 aislados no se recuperaron de los medios de conservación), encontrándose los siguientes patrones de bandas (figura 38):

Figura 38: Representación del porcentaje de similitud entre los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*.



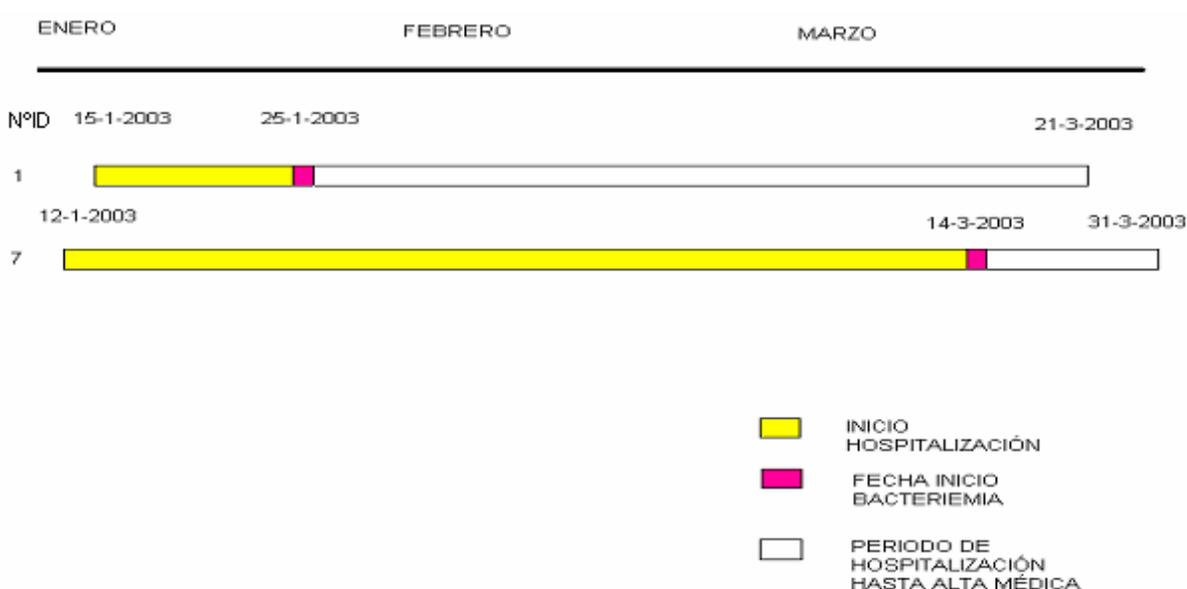
Nº ID: número de identificación del aislado de *K. pneumoniae*

Los aislados identificados con los números 1 y 7 pueden pertenecer al mismo clon con un 96% de similitud y el aislado 11 con casi un 88% de similitud. El resto de los aislados serían clones diferentes.

La bacteriemia producida por el aislado identificado con el número 1 se produjo el 25 de enero del 2003 y la del identificado como número 7

el 14 de marzo del 2003 (figura 39), sin embargo la bacteriemia producida por el aislado número 11 fue en otro año, el 14 de noviembre del 2005.

Figura 39: Descripción de la estancia hospitalaria de los 2 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* con porcentaje de similitud del 96% entre los aislados.

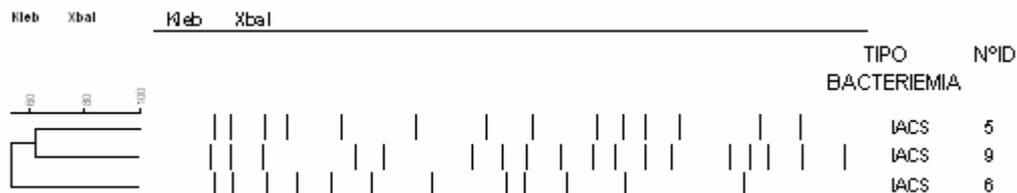


Nº ID: número de identificación del aislado de *K. pneumoniae*

❖ PFGE de *K. oxytoca*:

De los 6 aislados en las bacteriemias por *K. oxytoca* se realizó el PFGE a 3 aislados (3 aislados no se recuperaron de los medios de conservación), encontrándose patrones de bandas diferentes (figura 40):

Figura 40: Representación del porcentaje de similitud entre los aislamientos de *K. oxytoca*.

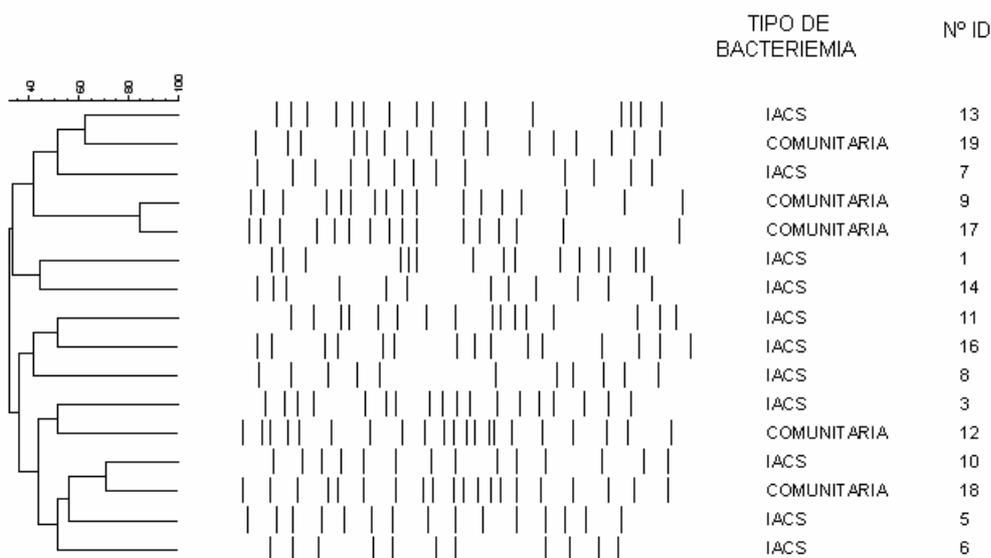


Nº ID: número de identificación del aislado de *K. oxytoca*

❖ **PFGE de *E. coli*:**

De los 36 aislados en las bacteriemias por *E. coli* se realizó el PFGE a 16 aislados (20 aislados no se recuperaron de los medios de conservación) (figura 41)

Figura 41: Representación del porcentaje de similitud entre los aislamientos de *E. coli* en bacteriemias comunitarias e IACS.



Nº ID: número de identificación del aislado de *E. coli*

Dos aislados (nº ID 9 y 17) pertenecían al mismo clon con un grado de similitud de más del 85% y corresponden a bacteriemias de origen comunitario. El resto de aislados pertenecían a clones diferentes.

❖ **Brote por *E. cloacae*:**

Ocho pacientes de la unidad desarrollaron 9 bacteriemias por *E. cloacae* en el periodo enero-junio del año 2001. En el brote se observó que 4 aislados en las bacteriemias pertenecían al mismo clon (paciente 2, paciente 3 y paciente 6) y que los otros 5 aislados pertenecían a clones diferentes (figura 42). La descripción de la tipificación del brote que se indica a continuación se ha elaborado con los datos de tipificación cedidos por los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva (HUC) realizados en el año 2001 cuando se describió el brote junto con el perfil del dendograma realizado en este estudio (tabla 108, figura 42 y 43).

Tabla 108: Descripción de la tipificación del brote por *E. cloacae* en el que se vieron implicados 8 pacientes de la UCIN y UCMN

Paciente	Tipificación	Fecha ingreso	Fecha bacteriemia	Fecha alta	Nº ID en el dendograma
1	B	14-12-2000	23-1-2001	26-3-2001	3
2*	D	19-2-2001	30-4-2001 y 25-5-2001	03-8-2001	4 25
3	D	13-04-2001	21-5-2001	11-7-2001	26
4	C	11-5-2001	21-5-2001	22-5-2001	23
5	K	15-5-2001	21-5-2001	15-6-2001	NR
6	D	3-6-2001	7-6-2001	29-6-2001	NR**
7	I	6-6-2001	29-6-2001	7-8-2001	24
8	G ₁	17-6-2001	26-6-2001	3-7-2001	NR

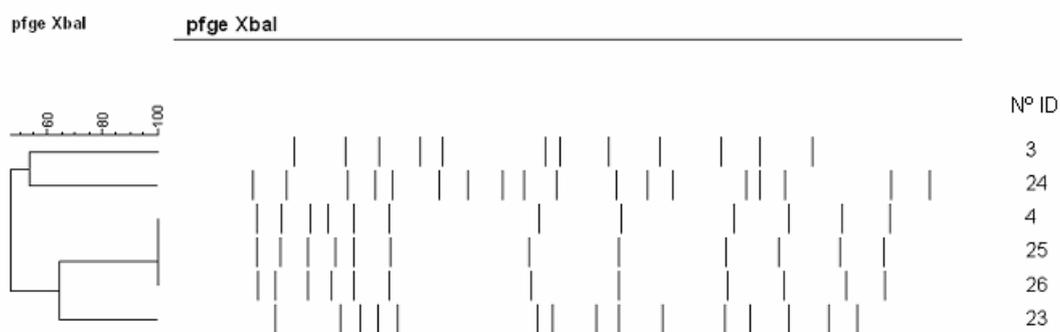
Nº ID: número de identificación del aislado de *E. cloacae*

NR: No realizado por la no recuperación de la cepa de los medios de conservación.

*El paciente nº 2 tiene 2 aislados en dos bacteriemias pertenecientes al mismo clon.

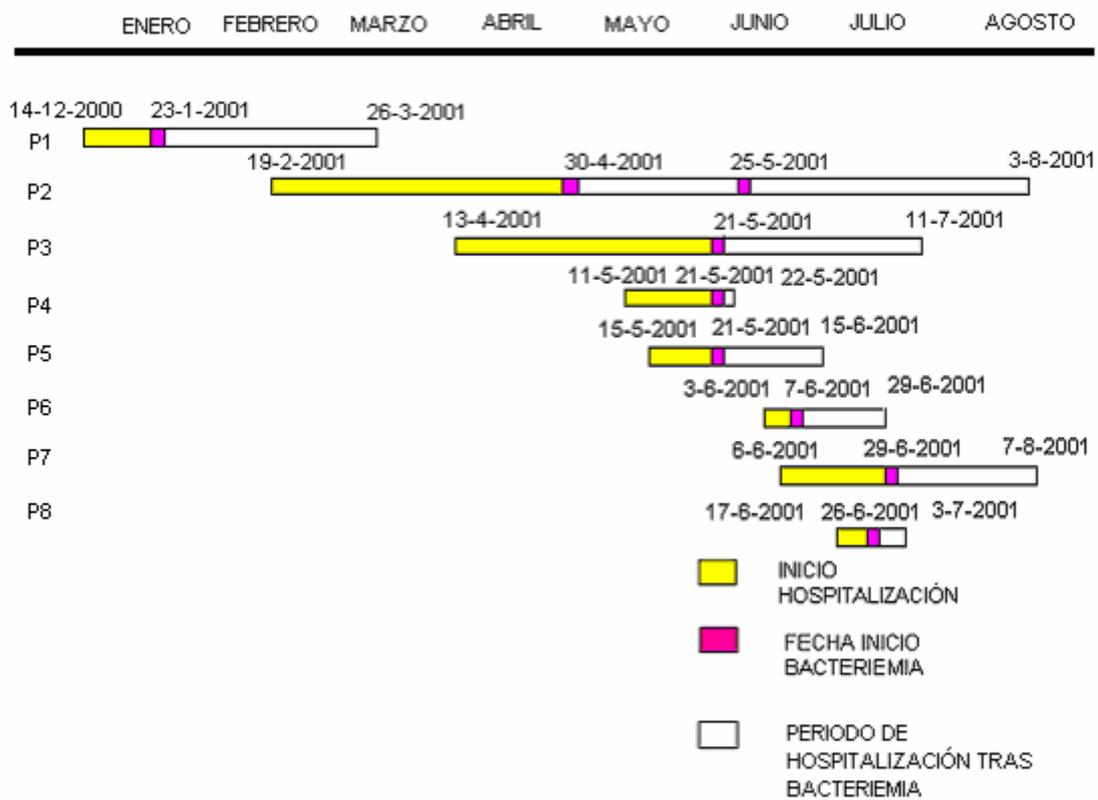
** La tipificación correspondería a el clon de los aislamientos nºID 4/25/26

Figura 42: Representación del grado de similitud entre los aislamientos de *E. cloacae* implicados en el brote.



Nº ID: número de identificación del aislado de *E. cloacae*

Figura 43: Descripción de la estancia hospitalaria de los pacientes implicados en el brote por *E. cloacae*



V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio presentamos los resultados de la vigilancia de las bacteriemias producidas por BGN en los pacientes de la Unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) y la Unidad de cuidados intermedios (UCMN) del Hospital Universitario de Canarias (HUC).

Realmente, al hablar de bacilos gramnegativos nos vamos a limitar en nuestro estudio a las Enterobacterias, ya que la presencia de otros bacilos gramnegativos es tan limitada que carece de interés puesto que de un total de 100 bacteriemias sólo 9 corresponden a ellos.

El estudio tiene como objetivo conocer la epidemiología de las bacteriemias en estas dos unidades, incluyendo su evolución temporal durante 5 años (2001- 2005).

V.1. Población neonatal del periodo 2001-2005.

El HUC es un hospital de tercer nivel que, durante el periodo de estudio (2001-2005), tuvo un total de 12.912 ingresos en Neonatología, con un peso al nacer medio de 3.116 g. De este total de ingresos, 3.239 corresponden a la UCIN y UCMN cuyos RN presentaron un peso medio al nacer de 2.608 g, es decir, más bajo como corresponde. El 57,58% del total de RN ingresados en la UCIN y UCMN fueron de sexo masculino, porcentaje similar a otros estudios poblacionales de las UCIN (Molina-Cabrillana et al, 2006; Jeong et al, 2006). Respecto al total de ingresos en Neonatología, en la UCIN y UCMN ingresaron más RN de sexo masculino que de sexo femenino, observándose diferencias significativas ($p < 0,001$). El hecho de que ingresen más varones en estas unidades de cuidados se debe entre otras razones, como demuestran algunos estudios, a que se observa un aumento de incidencia de partos prematuros y rotura prematura de membrana en las madres

embarazadas de varones. Se considera que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente para embarazos adversos. (Sheiner E et al, 2004; Di Renzo et al, 2007)

Todos los RN de muy bajo peso al nacer (≤ 1.500 g) ingresaron directamente en la UCIN, al igual que los críticos o gravemente enfermos y aquellos con gravedad potencial significativa, para una primera monitorización, control y tratamiento, siendo trasladados a la UCMN cuando su estado de gravedad y estabilidad clínico-fisiológica lo permitiera. La distribución de los pacientes según el peso al nacer es diferente dependiendo de la unidad de ingreso, así, la UCIN mantiene una proporción más homogénea, aunque con un notable incremento en los pacientes entre 1.001-1.500 g. Sin embargo la UCMN presenta una línea ascendente de ingresos en relación con el aumento en el peso.

Con la edad gestacional, se observó que la UCIN presenta una línea descendente de ingresos en relación con el incremento en el número de semanas de gestación, mientras que la UCMN incluye una línea ascendente de ingresos en relación con el aumento de la edad gestacional hasta la semana 42. Todo esto es compatible con el hecho de que en la UCIN la mayoría de los pacientes que ingresan son prematuros (pretérmino) y/o con bajo peso al nacer.

Un 38,28% del total de pacientes de la UCIN y UCMN nacieron por cesárea, pero diferenciando por la unidad de ingreso se observó que en la UCIN hubo un 66,27% de cesáreas, valor similar a otros estudios (Jeong et al, 2006); mientras que en la UCMN fue sólo un 33,01%. Según el peso al nacer, en la UCIN se observó un incremento en los pacientes nacidos por cesárea que tenían un peso de 1.001-1.500 g; mientras que en la UCMN se observó un incremento en los ingresos a medida que aumenta el peso. Es evidente que el hecho de que en estas unidades especiales haya un mayor número

de ingresos de niños nacidos por cesárea frente a los nacidos por vía vaginal ($p < 0,001$), no tiene ninguna relación con el hecho de la cesárea en sí sino con las indicaciones de ésta. Estas indicaciones, que incluyen sobre todo la pérdida del bienestar fetal anteparto o intraparto, la prematuridad extrema o el embarazo múltiple (Nieto et al, 2007), son considerados factores relacionados directa o indirectamente con una mayor gravedad y necesidad de ingreso en la UCIN y UCMN.

La mayor parte de los neonatos (73,85%) estuvieron ingresados por un período igual o menor a 15 días, siendo la suma de estancias de 39.025 días. Como era de esperar, los nacidos ≤ 1.500 g tienen como estancia media 26,7 días frente a los > 1.500 g que es de 10,4 días.

V.2. Bacteriemias en la UCIN y UCMN.

Existen algunas dificultades para definir las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, es decir, lo que antes denominábamos hospitalarias o nosocomiales. Se definen en general las infecciones asociadas a cuidados sanitarios (IACS) como una localización o condición sistémica resultante de la presencia de un agente infeccioso o sus toxinas. Debe de haber evidencia de que la infección no estaba presente o en incubación en el momento de la admisión del paciente (Horan et al, 2008). También considera que las infecciones en los niños debidas al paso por el canal del parto son IACS, excepto en las que se demuestre un paso transplacentario. Los CDC recomiendan incluir estas últimas como IACS e identificarlas como de adquisición materna, ya que el análisis de su incidencia sería de utilidad para los obstetras en sus estrategias intervencionistas (Dalben et al, 2008). Sin embargo, algunos autores argumentan que las infecciones adquiridas en el canal del parto son sólo parcialmente evitables, y por ello no deberían considerarse IACS. Así, la mayoría de los autores, perinatólogos y pediatras de neonatología, consideran como infección comunitaria la bacteriemia

neonatal con hemocultivo positivo que se desarrolla durante las primeras 72 horas de vida, o en algunos casos también más tarde si coexisten factores de riesgo vertical, causada por un microorganismo que sea flora habitual del canal del parto y/o que se demuestre que está presente en el canal genital de la madre, ya que aunque no sea flora habitual de la misma sería el agente etiológico de la bacteriemia neonatal precoz de transmisión materno-fetal (PREVINE, 1999). Aunque en nuestro estudio se ha tenido en cuenta esta última diferenciación a la hora de estudiar las bacteriemias de las UCIN y UCMN del HUC, sólo se consideraron como bacteriemias comunitarias aquellas que aparecieron en las primeras 72 horas de vida, mientras que IACS fueron aquellas bacteriemias que se presentaron después de las 72 horas de vida. Sin embargo, para algunos autores, especialmente pediatras, sería una limitación del estudio considerar todas las bacteriemias posteriores a las 72 horas de vida como IACS debido a que al no existir cultivos microbiológicos de la flora vaginal de las madres no se pudo establecer una relación de transmisión vertical en el canal del parto (López-Sastre et al, 2003)

Otra limitación que nos hemos encontrado es que a la hora de contabilizar las bacteriemias debidas a cualquier microorganismo en los pacientes ingresados en la UCIN y UCMN durante el periodo en estudio (2001- 2005) puede que se haya incluido algún aislamiento considerado como contaminante cutáneo (especialmente los SCN) pero que no constara en la historia clínica del paciente dicho comentario, en cualquier caso, esto parece poco probable para las Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos.

En nuestro estudio, la evolución temporal de las bacteriemia-candidemias producidas por cualquier agente etiológico en los pacientes de la UCIN presentó una alta frecuencia en el año 2001, asociada al brote

que tuvimos por *E. cloacae*, con un descenso posterior en el 2002 y un aumento en el 2003 para llegar a la cifra máxima en el 2004, año este en el que la frecuencia de bacteriemias es significativamente ($p < 0,001$) superior a la de la media de todo el periodo, siguiéndose de un descenso en el año 2005 que es también estadísticamente significativo. La elevación en el año 2004 tiene por lo menos en parte relación con el incremento de sustituciones que se producen durante el periodo vacacional (vacaciones de verano) que significa la presencia de personal de enfermería sin experiencia previa en esta unidad e incluso se acompaña del doblaje de turnos en algunos casos. Es conocido que esta unidad tiene un alto grado de especialización dadas las características de los cuidados que necesitan los pacientes ingresados en ella. En el estudio realizado por los responsables de esa unidad y el Servicio de Medicina preventiva constan estos datos que se relacionan con una concentración máxima de las bacteriemias durante los meses de junio, julio y agosto seguidos de septiembre, octubre y mayo del 2004. Como consecuencia se estableció a partir de ese año el desarrollar una política de sustituciones que contemplara la preferencia de personal con experiencia previa en dicha unidad. Esta evolución temporal bacteriemia – candidemias no se observa en la UCMN donde no existen variaciones anuales.

En la etiología de las bacteriemias podemos destacar que el SCN es el agente causal que produjo el mayor número de bacteriemias en los distintos años en estudio, seguido de *Enterococcus spp.* y *E. coli*. Existen muchos estudios que también confirman que los microorganismos grampositivos son los agentes causales prevalentes en las infecciones más frecuentes en las UCIN, seguidos por los microorganismos gramnegativos y levaduras (López-Sastre et al, 2002; Moore, 2004, Molina- Cabrillana et al, 2006; Jeong et al, 2006).

V.2.1. Bacteriemias por microorganismos grampositivos

Como se ha dicho anteriormente, los SCN son los microorganismos más frecuentemente aislados como causantes de bacteriemias en las UCIN, si bien, es muy difícil en algunas ocasiones poder determinar si se trata de bacteriemia o contaminación. *S. aureus* se aísla en menor proporción y se necesitan guías adecuadas y específicas para el control de las infecciones producidas por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). Sin embargo, afortunadamente en nuestro estudio no detectamos ninguna bacteriemia causada por SARM, lo que guarda relación con su no aislamiento en otras localizaciones. Sólo se detectaron bacteriemias por *S. aureus* meticilin sensible en el periodo 2001-2005, a diferencia de otros estudios que destacan la presencia de SARM en las UCIN (Tseng et al, 2002; Bertin et al, 2006; Gerber et al, 2006), por ello siempre tiene que estar bien activado el sistema de vigilancia de SARM.

A continuación se aisló en mayor número *Enterococcus spp.*, con un claro predominio de *E. faecalis* sobre *E. faecium*, con ligeras oscilaciones anuales que de momento no son valorables. Ninguno fue Enterococo resistente a la vancomicina (ERV), aunque actualmente se sabe que el ERV puede ser causante de infecciones serias especialmente en los pacientes de alto riesgo de las UCIN (Yüce et al, 2001; Borgmann et al, 2004; Singh et al, 2005). En nuestro hospital, globalmente considerado, la presencia de ERV ha sido excepcional con un solo brote producido por *E. faecium* Van A en una unidad concreta.

El *S. agalactiae* ha sido una causa importante de bacteriemias de transmisión vertical (López-Sastre et al, 2005), aplicándose, durante todo el periodo en estudio, el screening prenatal (colonización vagino-rectal) aunque se introdujeron cambios el año 2003 tanto en el medio de cultivo como en la profilaxis antibiótica intraparto (penicilina G en las gestantes

de riesgo). En nuestro hospital se observó una progresiva disminución de las bacteriemias de aparición precoz que también disminuyeron en las de aparición tardía, salvo en el año 2002, en el que hubo una notable elevación. Esta elevación es la que se refleja en nuestro estudio referido a los casos de las dos unidades de cuidados. Téngase en cuenta que todavía en esos años el porcentaje de mujeres controladas mediante screening prenatal era bajo, concretamente un 40% en el año 2003. (Montesinos et al, 2004). Este porcentaje se ha ido incrementando progresivamente en los años posteriores.

V.2.2. Bacteriemias por microorganismos gramnegativos

Las bacteriemias por bacilos gramnegativos representan algo menos de un tercio (28, 25%) del total de bacteriemias- candidemias.

Como ya hemos señalado, se observa un claro predominio de las Enterobacterias (91%) frente a los BGN no fermentadores. Las Enterobacterias más frecuentemente aisladas en nuestro estudio son *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp.* lo que coincide con resultados de otros estudios (Moore, 2004). *E. coli* fue la Enterobacteria más frecuentemente aislada observándose su predominio en todos los años de estudio, excepto en 2001, hecho que se debe a que en ese año se detectó el brote que hemos referido por *E. cloacae*. Varios autores destacan que *E. cloacae* se ha convertido en un importante patógeno emergente en las unidades neonatales, existiendo además en la literatura la descripción de varios brotes (Harbath et al, 1999; Wen-Liang et al, 2000; Fernández-Baca et al, 2001; Shu-Chih et al, 2002; Kuboyama et al, 2003; Dalben et al, 2008). En nuestra unidad se observó sólo un brote en el año 2001 y, desde entonces, también se ha podido observar un aumento progresivo de *E. cloacae* frente a *Klebsiella spp.*

Sólo se observó 1 aislamiento de *P. aeruginosa*, frente a otros estudios que destacan a este microorganismo como aislamiento frecuente dentro del grupo de gramnegativos (Molina-Cabrillana et al, 2006), aunque con una tendencia a su disminución en los últimos años (Moore, 2004).

V.2.3. Candidemias

Las IACS por especies de *Candida spp.* en los neonatos se han incrementado en los últimos años en las UCIN y en menor medida en las UCMN, especialmente en niños de muy y extremo bajo peso al nacer (<1.000 g) o muy graves. Estas infecciones fúngicas pueden complicarse e incluso provocar sepsis, meningitis y/o neumonía graves en el paciente, con una alta morbimortalidad directa e indirecta. Algunos de los factores de riesgo referidos por diversos autores para estas infecciones, además del menor peso y la mayor gravedad, son la exposición previa a antibióticos (principalmente las cefalosporinas de 3ª generación), la hiperalimentación (con un uso prolongado de la nutrición parenteral total con lípidos), el uso de medicamentos en emulsiones lipídicas, la administración de corticoesteroides, la intubación endotraqueal y la ventiloterapia invasiva (da Silva et al, 2001).

C. albicans es más frecuente en infecciones de origen materno, sin embargo *C. parapsilosis* predomina en las IACS, siendo un importante patógeno de candidemias en las UCIN (Rodríguez et al, 2005). Así, en nuestro estudio, el 66,67% de las candidemias en las UCIN y UCMN fueron provocadas por *C. parapsilosis*, representando *C. albicans* el 33,33%. Coincidiendo con lo expuesto anteriormente, también se observa un incremento notable de *C. parapsilosis* en el año 2004. Las candidemias representan el 5,6% de todas las bacteriemias-candidemias.

V.3. Bacteriemias en UCIN y UCMN por *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp.*

Como puede observarse en el apartado correspondiente de resultados, existe un claro predominio de las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios en relación a las comunitarias, concretamente son 3 veces más frecuentes.

V.3.1 Bacteriemias comunitarias

La frecuencia de nuestras bacteriemias tuvo una relación directa con el peso al nacer siendo esta relación inversa. Si bien, el pequeño número de casos no permite realizar un análisis estadístico. Lo mismo sucede considerando la edad gestacional. Existe un claro predominio de pacientes del sexo masculino (85,71%) en relación al sexo femenino, si bien el número de casos no permite obtener una significación estadística. La mortalidad atribuible directamente a las bacteriemias sólo recoge 1 caso, lo que significa el 4,76%. Nuevamente es difícil hacer interpretación de su importancia.

La mayoría de estos pacientes nacieron por parto vaginal (76,19%), hecho lógico teniendo en cuenta que las bacteriemias comunitarias son por transmisión vertical, adquiridas frecuentemente por los microorganismos que colonizan el canal del parto. Los pacientes nacidos por cesárea, en menor proporción (23,81%), pudieron adquirir los microorganismos por problemas patológicos obstétricos, tales como una corioanmionitis y/o la rotura prematura y prolongada de las membranas amnióticas, así como por la propia colonización cutánea. Debemos comentar que los factores de riesgo aceptados de infección neonatal de transmisión vertical son la fiebre materna intraparto ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), el parto espontáneo prematuro (<37 semanas), la rotura prematura de la bolsa amniótica (<37 semanas) y/o prolongada

(>18 horas), la infección del tracto urinario (ITU) materno en el tercer trimestre (ITU sobre todo en las 2 últimas semanas o en cualquier momento si es por *S. agalactiae*), la corioanmionitis (frecuentemente subclínica) y la hipoxia perinatal (pérdida del bienestar fetal preparto o intraparto). (López-Sastre et al, 2003)

Respecto a la etiología de estas bacteriemias comunitarias, *E. coli* fue el microorganismo causal más frecuentemente aislado, seguido de *K. pneumoniae* y *E. cloacae*. Teniendo en cuenta que *E. coli* es considerado uno de los microorganismos que con más frecuencia está en mayor presencia en el canal del parto, este resultado sería compatible con otros estudios publicados sobre bacteriemias comunitarias. En otro estudio sobre bacteriemias de transmisión vertical en unidades de neonatología también encontraron con una mayor frecuencia a *E. coli* como microorganismo causal (López-Sastre et al, 2000).

Con respecto a la ampicilina, que es el antibiótico utilizado en la profilaxis intraparto frente *S. agalactiae*, debemos señalar que un 70% de los *E. coli* eran resistentes (12 de 17), y como es lógico, en *Klebsiella pneumoniae* fue el 100% (3 de 3) y en *E. cloacae* del 100% (1 de 1) (Navarro-Risueño, 2002). El uso de la ampicilina podría haber contribuido a la selección de cepas de *E. coli* resistentes a la ampicilina, lo que ha sido señalado ya en otros estudios (Stoll et al, 2002; Moore, 2004). Sin embargo, como hemos señalado, a partir del año 2003 hemos utilizado la penicilina G, aunque ésta se usa en combinación con la gentamicina para el tratamiento empírico preparto e intraparto de los cuadros febriles infecciosos maternos. Otro hecho a comentar, es que existen estudios que destacan el incremento, paralelo a una disminución progresiva y muy significativa de sepsis precoz por *S. agalactiae*, de sepsis por *E. coli* en aquellos hospitales donde utilizan la profilaxis antibiótica intraparto frente al *S. agalactiae*, principalmente en los que tienen una menor experiencia en

su uso, realizándola sólo a partir del año 2002, frente a los que tienen una mayor experiencia, con un uso previo a ese año (López-Sastre et al, 2005). Así, en el HUC, se observó un incremento inicial de bacteriemias por *E. coli* a partir del año 2002, porque a pesar de haber cambiado ampicilina por penicilina G, se siguió utilizando aquella hasta el 2005, en el que siguiendo las indicaciones del Servicio de Neonatología, se implantaron definitivamente en el paritorio las nuevas recomendaciones que aconsejaban sustituir ésta en la profilaxis del *S. agalactiae* por la penicilina G. En el año 2005 se produce una notable caída de las bacteriemias por *E. coli*.

V.3. 2 Bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios

La mayoría de los neonatos afectados eran RN de peso ≤ 1.500 g, observándose diferencias significativas entre los porcentajes de niños con IACS por estas Enterobacterias entre los RN ≤ 1.500 g y los RN > 1.500 g de peso al nacer (9,97% vs. 0,87%; $p < 0,001$). También considerando la edad gestacional se observó diferencias entre los porcentajes de niños con IACS por estas Enterobacterias entre los RN ≤ 36 semanas y los > 36 semanas de edad gestacional al nacimiento (4,13% vs. 0,4%; $p < 0,001$); afectando por igual a pacientes del sexo masculino y femenino. Esto es lógico, ya que los niños prematuros y de bajo peso al nacer necesitan ingresar en estas unidades de cuidados intensivos e intermedios, tienen un escaso desarrollo de su sistema inmune, además de estar frecuentemente sometidos a múltiples técnicas invasivas, tal como se refiere en otras publicaciones (Baltimore, 1998; Moore, 2004). Así, podemos afirmar que se observan diferencias significativas ($p < 0,001$) según el peso al nacer y la edad gestacional en los pacientes con IACS por estas Enterobacterias.

La mayoría de los neonatos afectados nacieron por cesárea (61,02%), al igual que se refleja en otros estudios (Jeong et al, 2006); existiendo diferencias significativas ($p \leq 0,001$) entre el nacer por cesárea y vía vaginal,

afectando en mayor proporción a los pacientes con bacteriemia por *Klebsiella spp.* ($p \leq 0,001$) y *E. cloacae* ($p = 0,03$). Como se ha comentado en apartados anteriores, existe una relación entre la indicación de cesárea y determinadas condiciones de esta indicación que cumplen requisitos para su ingreso en estas unidades. Observamos que la edad gestacional media de los pacientes nacidos por cesárea que ingresaron en la UCIN fue de 34 semanas ($SD \pm 3,33$) y de 35 semanas ($SD \pm 3,83$) para los que ingresaron en la UCMN, tratándose por tanto en ambos casos de neonatos prematuros.

Respecto a la etiología de estas bacteriemias, el aislamiento más frecuente fue *E. cloacae* seguido de *E. coli* y *Klebsiella spp.* Este hecho confirma lo que han comentado algunos autores sobre la emergencia de *E. cloacae* en estas unidades (Harbath et al, 1999; Talon et al, 2004). *E. cloacae* y *Klebsiella spp.* afectan en mayor proporción a los RN ≤ 1.500 g, y *E. coli* a todos los pretérmino.

Comparando las dos unidades de estudio, como es lógico, estas ocurrieron con mucha mayor frecuencia en la UCIN que en la UCMN, concretamente 3 veces más.

Respecto al perfil antibiótico de sensibilidad, tenemos que destacar que, como es lógico, el 100% de los aislados de *E. cloacae* y *Klebsiella spp.* eran resistentes a la ampicilina, y un 47% los *E. coli.*, pero sensibles a la gentamicina y cefotaxima, exceptuando para éste último antibiótico al *E. cloacae*. Es necesario conocer el perfil antibiótico para elaborar políticas antibióticas en estas unidades, ya que el 59,32% de los pacientes estuvieron sometidos previamente a ampicilina, y podemos observar que existe un alto porcentaje de resistencia a este antibiótico; el 50,84% recibieron previamente cefotaxima y el 45,76% gentamicina, en los casos producidos por estas Enterobacterias.

El uso previo de los antibióticos y la duración del tratamiento se asocia frecuentemente en los neonatos graves con bacteriemias, sobre todo en los RN pretérmino. La selección de bacilos gramnegativos multirresistentes ha sido relacionada con el uso de cefalosporinas de amplio espectro (Millar et al, 2008). Así, el uso de cefalosporinas de tercera generación está relacionada con la emergencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Esta resistencia se puede dar principalmente por diseminación de plásmidos debido al mal uso de cefalosporinas de amplio espectro, que ejercen una presión selectiva y favorece la aparición de mecanismos de resistencia (Perozo-Mena et al, 2007). En nuestra UCIN el 22,03% de los pacientes estuvo sometido al uso de ceftazidima y el 50,84% a cefotaxima previamente a la aparición de la bacteriemia. La media de días de uso fue mayor en los pacientes que tuvieron bacteriemia por *E. coli*.

Actualmente la antibioterapia empírica en la sepsis neonatal en el HUC se basa en ampicilina más gentamicina cuando la clínica aparece los tres primeros días de vida, ampicilina más cefotaxima en la sospecha de sepsis comunitaria extrahospitalaria y vancomicina más cefotaxima en las IACS, a la que se añade un aminoglucósido en algunos casos especificados en el protocolo consensuado vigente (Comité de infecciones del HUC, 2002 y revisiones 2007-2009)

V.4. Estudio de las bacteriemias a través de marcadores epidemiológicos.

Como es frecuente, no se recuperó el 100% de los aislados conservados en medio de Le Minor®, sino un 80%. En cualquier caso, dado el alto porcentaje de aislados trabajados, los resultados que obtengamos son válidos. Además en el caso de *E. cloacae* constaban los datos de

tipificación por PFGE ya que habían sido analizados en el momento del brote.

V.4.1. Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por *E. cloacae*.

En numerosos estudios epidemiológicos previos al nuestro sobre bacteriemias neonatales, *E. cloacae* ha superado en frecuencia a otras Enterobacterias como *K. pneumoniae*. (Moore, 2004).

En estas situaciones de aumento de la incidencia por una especie, es importante conocer si se trata de un incremento general de la infección en la unidad neonatal o si se trata de un clon predominante.

En el análisis de todas las bacteriemias, tanto comunitarias como IACS, encontramos que la mayoría pertenecen a clones diferentes, exceptuando 4 aislados del mismo clon implicados en el brote por *E. cloacae* en la UCIN y otros 4 aislados de un mismo clon pero diferente al referido, que causaron bacteriemias (IACS) en 4 pacientes aunque no coincidieron estos temporalmente en su ingreso hospitalario, lo que podría indicar algún predominio de este clon que deberá ser observado en el seguimiento posterior. En cualquier caso es evidente que epidemiológicamente existe una gran heterogeneidad clonal (18 clones).

En el periodo enero-junio del año 2001, se detectaron 9 bacteriemias por *E. cloacae* que afectaron a 8 pacientes de la UCIN y UCMN del HUC. Este brote afectó principalmente a los prematuros (62,5%). Sólo 3 de los pacientes implicados en el brote tenían un peso al nacer superior a los 2.000 g y nacieron a término, siendo la causa de su ingreso en esta unidad el distrés respiratorio en dos pacientes y

en el otro la hipoglucemia con reanimación profunda (tras una parada cardiorrespiratoria).

Al igual que en otros estudios (Harbath et al, 1999), diferentes clones se vieron involucrados, en concreto, en nuestro estudio se detectaron 6 clones diferentes. La investigación por marcadores epidemiológicos no detectó la fuente de contaminación, pero sí la colonización rectal de 4 pacientes por el mismo clon de *E. cloacae*, por lo tanto, los resultados sugieren una colonización previa a nivel intestinal. La realización de técnicas invasivas sin el cumplimiento estricto de los protocolos o la falta de adhesión a las normas de higiene de manos pudo contribuir a la transmisión de la bacteria a otros pacientes.

Tratando de identificar la fuente primaria de infección se tomaron muestras ambientales en distintos momentos, en distintas localizaciones, considerando fundamentalmente los puntos de mayor riesgo. Todos los cultivos fueron negativos en lo que se refiere a *E. cloacae* implicado en las bacteriemias, ya que sólo se identificó en una conexión de nutrición parenteral *E. cloacae* causante en un niño de una enterocolitis necrotizante.

Por lo tanto, la transmisión de *E. cloacae* tuvo que ser multifactorial, no existiendo por lo tanto una fuente de infección única responsable del brote. En la mayoría de los estudios es muy difícil reconocer la puerta de entrada. Se sabe que el tracto intestinal es un reservorio importante de *E. cloacae* (Talon et al, 2004; Millar et al, 2008).

Debido al brote descrito, se procede a la realización de un estudio de portadores en heces, encontrando en este último caso 6 pacientes (no implicados en el brote) que presentaban colonización por un mismo subtipo (G2) de un clon de *E. cloacae*, (clon que sólo había estado implicado en un caso del brote) sin ninguna manifestación clínica. Fue necesario el cierre de la unidad (julio del 2001) con la ubicación temporal de los pacientes en otra área del hospital (anterior UVI de adultos). El brote fue controlado con la mejora de superficies, puntos de lavado, rigurosa aplicación de limpieza y desinfección e incorporación de más personal de enfermería para mantener la proporción adecuada enfermera/paciente, que previamente se había desequilibrado con una prolongada situación de sobrecarga asistencial con más del 100% de ocupación, manteniendo una elevada proporción de RN \leq 1.500 g en ambas unidades. En ese momento en que se inició el brote, el ratio enfermera/paciente era de 1:2 en la UCIN, considerado como suficiente, aunque de 1:11 en la UCMN, que era evidentemente deficiente. Las unidades de cuidados neonatales se reestructuraron, inicialmente con carácter provisional, para en noviembre del 2001 definitivamente lograr una ratio enfermera/paciente de 1:1-2 en la UCIN y de 1:5 en la UCMN, así como, modificarlas estructuralmente ampliando la superficie por paciente y el número de puntos de lavado.

Es absolutamente necesario que tanto la superficie como el diseño de estas unidades, la relación personal/paciente, la preparación de este personal así como el cumplimiento de todas las normas de asepsia y antisepsia sean adecuados para poder desarrollar estrategias eficaces que permitan el control de las infecciones.

V.4.2 Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*.

En el análisis de los aislados de todas las bacteriemias encontramos que la mayoría pertenecían a clones diferentes, pero 2 producidas por *K. pneumoniae* pertenecían al mismo clon con una similitud del 96%. Estos dos pacientes coincidieron temporalmente en su ingreso hospitalario en el año 2003 pero estaban en unidades distintas (UCIN y UCMN) cuando se detectó la bacteriemia y además, el diagnóstico de la bacteriemia se realizó en un intervalo de 2 meses de diferencia. Teniendo en cuenta que los pacientes no coincidieron en la misma sala y el personal que los atendió era diferente, podríamos descartar una transmisión paciente-paciente. Esto nos habla nuevamente de la heterogeneidad clonal con la posible participación de un clon endémico ya que dos años más tarde fue nuevamente aislado en una bacteriemia de otro paciente.

V.4.3 Análisis de los marcadores epidemiológicos de las bacteriemias producidas por *E. coli*.

En el análisis de todos los aislados de las bacteriemias producidas por *E. coli* se identificaron clones diferentes, con la excepción de 2 casos de origen comunitario que pertenecían a subtipos del mismo clon.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

1. Una cuarta parte de los recién nacidos ingresados en el Servicio de Neonatología lo fueron en la UCIN y UCMN, con una mayor frecuencia, significativa estadísticamente, del sexo masculino. Los recién nacidos por cesárea superaron en ambas unidades a los nacidos por vía vaginal, especialmente en la UCIN donde eran dos tercios del total frente a un tercio en la UCMN. La estancia media fue superior en los recién nacidos ≤ 1.500 g respecto a los > 1.500 g.
2. Durante el periodo de estudio, considerando las bacteriemias-candidemias globalmente, se observa que no se produce incremento en la frecuencia de bacteriemias-candidemias en la UCMN a lo largo del periodo, no así, en la UCIN en la que partiendo de una frecuencia alta en el año 2001, relacionada con el brote epidémico por *E. cloacae*, y posterior descenso en el 2002, se siguió de un incremento anual que llegó a su máximo en el año 2004 relacionado con problemas de personal de enfermería que corregidos provocaron un descenso notable en el año 2005.
3. Las bacteriemias por bacilos gramnegativos representaron en el periodo aproximadamente un tercio del total de bacteriemias-candidemias, siendo los SCN seguidos de los Enterococos, especialmente *E. faecalis*, los aislados con mayor frecuencia. *S. aureus* tuvo muy baja frecuencia y en ningún caso se aisló SARM. La incidencia de *S. agalactiae* fue muy baja. Las bacteriemias por BGN fueron en un 91% Enterobacterias con escasa frecuencia por lo tanto de bacilos gramnegativos no fermentadores, sin que destacara entre ellos ninguna especie concreta. Entre las Enterobacterias, la casi totalidad fueron *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp* siguiendo este orden.

4. De las bacteriemias por *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp*, las asociadas a cuidados sanitarios fueron 3 veces más frecuentes que las comunitarias. En las bacteriemias comunitarias *E. coli* representó la casi totalidad de los aislamientos con una mínima presencia de *K. pneumoniae* y *E. cloacae*. Hubo un claro predominio del sexo masculino y no hubo ninguna relación con los distintos tipos de parto (vaginal o cesárea). En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios la Enterobacteria más frecuente fue *E. cloacae* seguido de *E. coli* y *Klebsiella spp*. Afectaron principalmente a recién nacidos de peso al nacer ≤ 1.500 g y sin que existieran diferencias significativas según el sexo, pero sí según el tipo de parto con predominio de cesáreas.
5. En el estudio epidemiológico mediante marcadores moleculares de todos los *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* aislados en las bacteriemias encontramos que la mayoría pertenecían a clones diferentes, tratándose por lo tanto de una gran heterogeneidad clonal.
6. En el análisis de todos los aislados de *E. coli*, tanto en bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios como comunitarias, se identificaron clones diferentes salvo en dos bacteriemias comunitarias que pertenecían a subtipos del mismo clon.
7. Las bacteriemias producidas por *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* pertenecían a clones diferentes, salvo dos producidas por *K. pneumoniae* asociadas a cuidados sanitarios que correspondían a subtipos de un mismo clon sin que pudiera establecerse una asociación temporo-espacial, lo que descartaba transmisión paciente-paciente.

8. Las bacteriemias por *E. cloacae* estuvieron siempre asociadas a cuidados sanitarios salvo en un caso. Se identificaron a lo largo del periodo 18 clones diferentes lo que habla nuevamente de una gran heterogeneidad clonal.
Sin embargo, en el brote epidémico que se produjo de enero a junio del año 2001, aunque se identificaron 6 clones diferentes, en cuatro de las bacteriemias se identificó el mismo clon sin subtipos diferentes, lo que habla de una posible transmisión cruzada.

9. En todos los cultivos realizados en las muestras ambientales y heces no se encontró ningún aislamiento de *E. cloacae* relacionado con las bacteriemias lo que habla de un origen multifactorial, sin una única fuente de infección, lo que es coincidente con la mayoría de los estudios. Lo que sí se pudo identificar en cuatro pacientes es el mismo clon de *E. cloacae* en el coprocultivo, lo que hablaría de la colonización del tracto intestinal.

10. La prevención de las bacteriemias así como de otras infecciones asociadas a cuidados sanitarios en estas unidades es igualmente multifactorial incluyendo desde el diseño de superficies y circulación adecuadas, personal específico especializado y con una ratio adecuada, precauciones universales y riguroso cumplimiento de todas las normas de asepsia y antisepsia que deben estar estrictamente protocolizadas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA.

Ahoyo AT, Baba-Moussa L, Makoutode M, Gbohoun A, Bossou R, Dramane K, et al. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal care unit of departmental hospital centre of Zou Collines in Benin. Arch Pediatr 2006;13:1391-1396

Baltimore, RS. Neonatal Nosocomial Infections. Semin Perinatol 1998;22:25- 32

Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, Sabella C, Danziger-Isakov L, McHugh M, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a healthcare worker with chronic otitis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:581-585

Blanco-Bravo, D. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. Comité de Estándares y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. An Pediatr (Barc) 2004;60:56-64

Borgmann S, Niklas DM, Klare I, Zabel LT, Buchenau P, Autenrieth IB, et al. Two episodes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks caused by two genetically different clones in a newborn intensive care unit. Int J Hyg Environ Health 2004;207:386-389

CDC NNIS personnel. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Contro. 2004;32:470-485

Chudleigh J, Fletcher M, Gould D. Infection control in neonatal intensive care units. J Hosp Infect 2005; 61:123-129

Coll P, Coque MT, Domínguez MA, Vázquez J, Vila J. Métodos moleculares de tipificación epidemiológica en bacteriología. Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005.

URL:<http://www.seimc.org/protocolos/microbiología/cap18.htm>

[Consultado 16/3/05]

Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years experience in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2004;32:189-195

Couto RC, Pedrosa TM, de Paula Tofani C, Pedroso E. Risk Factors for Nosocomial Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:571-575

Dalben M, Varkulja G, Basso M, Krebs VLJ, Gibelli MA, Van der Heijden I, et al. Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of literature. *J Hosp Infect* 2008;70: 7-14

da Silva CL, dos Santos RM, Lopes-Colombol A. Cluster of *Candida parapsilosis* primary Bloodstream Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. *Braz J Infect Dis* 2001;5:32-36

Desemoni MC, Esquivel GP, Merino LA. Colonización fecal por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en una Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:507- 511

Dijk YV, Bik EM, Hochstenbach-Vernooij S, Vlist GJ, Savelkoul PHM, Kaan JA, et al. Management of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit using simple preventive measures. *J Hosp Infect* 2002;51:21-26

Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli Am. Does fetal sex affect pregnancy outcome?. *Gend Med* 2007; 4:19-30

Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* 2007;35:290-301

Fernández-Baca V, Ballesteros F, Hervás JA, Villalón P, Domínguez MA, Benedí VJ, et al. Molecular epidemiological typing of *Enterobacter cloacae* isolates from a neonatal intensive care unit: three-year prospective study. *J Hosp Infect* 2001;49:173-182

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes Jm. CDC definitions for nosocomial infections. En: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby©, 1996:A-1—A-20

Gastmeier P, Groneberg K, Weist K, Rüden H. A cluster of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a neonatal intensive care department: Identification of transmission and intervention *Am J Infect Control* 2003;31:424- 430

Gautam R. Rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for typing of *Escherichia coli* O157:H7 and other Gram-negative organisms in 1 day. *J Clin Microbiol* 1997;35:2977-2980

Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippelli MB, et al. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Feb;27:139-145

Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr* 1978;93:288-293

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;25:210-215

Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(9):598-603

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332

Huang Y, Zhuang S, and Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum Beta-lactamase producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35:339-345

Illana F, Aguilera R, Tosca R. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento precoz de sepsis neonatal. Grupo de estudios neonatales. Colegio Oficial de Médicos de Castellón. Protocolo 2004. URL: <http://www.comcas.es> [Consultado 21/10/2008]

Jeong I, Jeong J, and Choi EO. Epidemiological Characteristics of Nosocomial Infection in Newborn Intensive Care Unit (NICU), South Korea. *BMC Infect Dis* 2006;23:103-110

Jia-Horng J, Nan-Chang Ch, Fu-Yang H, Hsin-An K, Chyong-Hsion H, Han-Yang H, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:301-306

Kilbride HW, Powers R, Wirtschaffter DD, Sheehan MB, Charsha DS, LaCorte M, et al. Evaluation and Development of Potentially Better Practices to Prevent Neonatal Nosocomial Bacteremia. *Pediatrics* 2003;111:504-513

Kim YH, Chang SS, Kim YS, Kim EA, Yun SC, Kim KS, et al. Clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-colonized neonates in the neonatal intensive care unit. *Neonatology* 2007;91:241-247

Kaufman D, Fairchild KD. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-680

Kuboyama RH, de Oliveira HB, Moretti-Branchini ML. Molecular Epidemiology of Systemic Infection caused by *Enterobacter cloacae* in a High-risk neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:490- 494

Lam BCC, Lee J, Lau YL. Hand Hygiene Practices in a Neonatal Intensive Care Unit: A Multimodal Intervention and Impact on Nosocomial Infection. *Pediatrics* 2004;114:565- 571

Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7:210-213

López-Sastre JB, Coto-Cotallo GD, Fernández-Colomer B. Infecciones bacterianas de transmisión vertical. Grupo Hospitales Castrillo. Versión en castellano modificada y ampliada de la publicada en *J Perinat Med* 2000; 28:309-315

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

López-Sastre J, Coto-Cotallo GD, Ramos-Aparicio A, De Alaiz-Rojo M, Polo-Mellado C. Protocolos de neonatología. AEP. 2003. URL: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatología/index.htm> [Consultado 21/3/05]

López-Sastre J, Fernández-Colomer B, Coto-Cotallo GC, Ramos-Aparicio A, "GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO". Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatrica* 2005;94:451-457

Loza-Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2003. URL: www.seimc.org [Consultado el 17/02/2009]

Nieto T, Cañete ML, Valero FJ, Melchor Marcos JC. La Cesárea. Fundamentos de obstetricia. Capítulo 92. Sociedad española de ginecología y obstetricia. URL: www.sego.es [Consultado en 12/11/2007]

Pallás CR, de la Cruz J, Medina MC. Protocolo de seguimiento para recién nacidos con peso menor de 1.500 g. 2003. URL:www.aeped.es/protocolos [Consultado 29/10/2007]

Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal Increase in Cost and Excess Length of Stay Associated With Nosocomial Bloodstream Infections in Surviving Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2004; 114:348-355

Perozo-Mena A, Castellano-González M, Ginestra-Pérez M, Harris B. Caracterización Molecular y Detección de Betalactamasa de Espectro Extendido en cepas de *E.coli* y *K. pneumoniae* aisladas en las Unidades de Cuidados Intensivos de un Hospital Universitario. *Kasmera* 2007;35:91-106

Pessoa_Silva CL, Dharan S, Hugonnet S, Touveneau S, Posfay-Barbe K, Pfister R, et al. Dynamics of bacterial hand contamination during routine neonatal care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:192-197

Philip AGS. The Evolution of Neonatology. *Pediatric Research* 2005; 58:799- 815

PREVINE (Programa específico para la vigilancia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles). Criterios del CDC para el diagnóstico de las infecciones (adaptación de los criterios del CDC, de 1988 y 1992) Manual de usuario y aplicación informática. Smithkline y Sociedad española de medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 1999:2-28

Richards Ch, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nurse in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:221- 225

Rodríguez CN, Rodríguez-Morales AJ, García A, Pastran B, Meijomil P, Jiménez I, et al. Aspectos microbiológicos de la candidiasis en neonatos. II Congreso Iberoamericano de Neonatología, Juan Griego, Isla Margarita, Nueva Esparta, Venezuela, Junio 29-Julio 2, 2005

Saiman L. Preventing infections in the neonatal intensive care unit. En: Wenzel RP. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 14th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS©,2003:342-363

Sheiner E, Levy A, Katz M, Hershkovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:366-9

Shu-Chih L, Hsieh-Shong L, Muh-Yong Y, Ping-Ing L, Ming-Chih Ch. Study of an outbreak of *Enterobacter cloacae* sepsis in a neonatal intensive care unit: The application of epidemiologic chromosome profiling by pulsed-field gel electrophoresis. *Am J Infect Control* 2002;30:381-385

Siegel JD. The Newborn Nursery. En: Bennett JV, Brachman PS. *Hospital Infections*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers©,1998:403-420

Singh N, Léger MM, Campbell J, Short B, Campos JM. Control of vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:646-649

Smith CL, Klco CR, Cantor CR. Pulsed field electrophoresis and the technology of large DNA molecules. En: Davies, KE (Ed), *Genome analysis: a practical approach*. Oxford, IRL, Press; pp: 41-72.

Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), Sociedad Española de Neonatología (SEN), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46(9): 411-20),

Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect* 2007;65: 292- 306

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;25:240-247

Talon D, Menget P, Thouverez M, Thiriez G, Gbaguidi Haore H, Fromentin C, Muller A, et al. Emergence of *Enterobacter cloacae* as a common pathogen in neonatal units: pulsed-field gel electrophoresis analysis. *J Hosp Infect* 2004;57:119-125

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-2239

Tseng YCh, Chiu YCh, Wang JH, Lin HCh, Lin HCh, Su BH, et al. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:168-172

Wen-Liang Y, Huei-Shan Ch, Hong-Chih L, Ching-Tien P, Chang-Hai T. Outbreak Investigation of Nosocomial *Enterobacter cloacae* bacteraemia in a Neonatal Intensive Care Unit. *Scand J Infect Dis* 2000;32:293- 298

White RD. Recommended Standards for Newborn ICU Design, Report of the Sixth Census Conference on Newborn ICU Design. Committee to Establish Recommended Standards for New born ICU Design. 2006. URL: <http://www.nd.edu/~nicudes/index.html> [Consultado 10/05/2007]

Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates. *Scand J Infect Dis* 2001;33:803-805